# スインプロイク錠0.2mg

第2部 (モジュール2) : CTDの概要 (サマリー)

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

塩野義製薬株式会社

# 目次

略号及び用語定義一覧表 ..... 3
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 ..... 4
2.7.1.1 背景及び概観 ..... 4
2.7.1.1.1 ヒト生体試料中の分析法 ..... 7
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 ..... 8
2.7.1.2.1 生物薬剤学試験の一覧 ..... 8
2.7.1.2.2 錠剤の BA 及び食事の影響検討試験 (V9212) ..... 9
2.7.1.2.3 商用製剤と治験用製剤との BA/FE 試験 (V921A) ..... 11
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 13
2.7.1.3.1 製剤間のバイオアベイラビリティ又は生物学的同等性の比較 ..... 13
2.7.1.3.2 食事の影響 ..... 14
2.7.1.4 付録 ..... 15

# 略号及び用語定義一覧表

| 略号 | 英語 | 日本語 |
|---|---|---|
| ANOVA | analysis of variance | 分散分析 |
| $AUC_{0\text{-inf}}$ | AUC extrapolated to infinity | 台形法により算出した無限大時間までの血漿中薬物濃度–時間曲線下面積 |
| $AUC_{0\text{-last}}$ | AUC from 0 to the time point of the last measurable plasma concentration | 台形法により算出した濃度測定可能最終時点までの血漿中薬物濃度–時間曲線下面積 |
| BA | bioavailability | バイオアベイラビリティ |
| CL/F | apparent total clearance | みかけの全身クリアランス |
| $C_{max}$ | maximum plasma concentration | 最高血漿中薬物濃度 |
| CYP | cytochrome P450 | チトクローム P450 |
| CV% | coefficient of variation | 変動係数% |
| DDI | drug-drug interaction | 薬物相互作用 |
| FE | effect of food | 食事の影響 |
| LC/MS/MS | liquid chromatography/mass spectrometry/mass spectrometry | 液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法 |
| M3G | Morphine-3-glucuronide | モルヒネ-3-グルクロナイド |
| M6G | Morphine-6-glucuronide | モルヒネ-6-グルクロナイド |
| Naldemedine | — | ナルデメジン, S-297995 (開発コード番号) |
| Naldemedine-3G | naldemedine 3-O-β-D-glucuronide | ナルデメジン 3-O-β-D-グルクロナイド |
| Naldemedine-6G | naldemedine 6-O-β-D-glucuronide | ナルデメジン 6-O-β-D-グルクロナイド |
| Nor-naldemedine | — | Nor-ナルデメジン |
| P-gp | P-glycoprotein | P 糖たん白質 |
| PK | pharmacokinetics | 薬物動態 |
| PK/PD | pharmacokinetics/pharmacodynamics | 薬物動態/薬力学 |
| QTc | corrected QT | 補正 QT (間隔) |
| $t_{1/2,z}$ | terminal elimination half-life | 終末相消失半減期 |
| $T_{max}$ | time to maximum plasma concentration | 最高血漿中薬物濃度到達時間 |

## 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

### 2.7.1.1 背景及び概観

第 1 相試験並びに第 2 相及び第 3 相試験で使用した製剤一覧をそれぞれ(表 2.7.1.1-1 及び表 2.7.1.1-2 に示す. 第 1 相試験では, 単回投与試験 (V9211) 並びに錠剤のバイオアベイラビリティ (BA) 及び食事の影響検討試験 (V9212) はナルデメジンの液剤並びに懸濁剤を使用，マスバランス試験 (V9215) では放射能ラベルした液剤を使用，その他は即放性錠剤を使用した．第 2 相及び第 3 相試験では，前期第 2 相試験 (V9214) の低用量 (0.01～0.03 mg) は液剤を使用，これら以外は即放性錠剤を使用した [1 mg 錠，0.1 mg 錠 (第 2 相使用製剤：処方 A) 並びに，商用製剤と処方設計が同じ 0.2 mg 錠及びその含量違いの 0.1 mg 錠 (第 3 相使用製剤: 処方 B 及び処方 B')] (表 2.7.1.1-4 参照).

臨床試験に用いた全ての液剤/懸濁剤並びに錠剤の成分及び分量を表 2.7.1.1-3 及び表 2.7.1.1-4 に示す．第 3 相使用製剤である 0.2 mg 錠 1 錠と第 2 相使用製剤 0.1 mg 錠 2 錠で BA を比較した臨床試験 (V921A) の結果，ナルデメジンの最高血漿中濃度 ($C_{max}$) は第 3 相使用製剤投与時にわずかに高かったが [幾何最小二乗平均の比で 1.13 (90%信頼区間：1.0183，1.2602)]，台形法により算出した濃度測定可能最終時点までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-last}}$) 及び台形法により算出した無限大時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-inf}}$) は生物学的同等性の判定基準を満たし，製剤特性の一貫性が認められた．なお，第 3 相使用製剤 0.1 mg 錠は第 3 相使用製剤 0.2 mg 錠の含量違いの製剤 (製剤の処方変更水準は A 水準) であり,「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき，溶出試験により生物学的同等性を評価した結果，両製剤は同等であると判定された [2.3.P.2.2 項参照]．後期開発相で使用された製剤の関係を図 2.7.1.1-1 に示す.

表 2.7.1.1-1　第 1 相試験の使用製剤一覧

| 試験の種類 | 試験番号 | 資料分類 | 試験報告書の添付資料番号 | 試験の略名 | 使用製剤 |
|---|---|---|---|---|---|
| 生物薬剤学試験 | | | | | |
| BA 試験 | V9212 | 評価 | 5.3.1.1-01 | 錠剤のBA及び食事の影響検討試験 | 液剤 [a]，10 mg錠 |
| 比較 BA 試験及び生物学的同等性試験 | V921A | 評価 | 5.3.1.2-01 | 商用製剤と治験用製剤とのBA/FE試験 | 0.1 mg錠 (処方A)<br>0.2 mg錠 (処方B) |
| PK 試験 | | | | | |
| 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験 | V9211 | 評価 | 5.3.3.1-01 | 第1相単回投与試験 | 液剤 (0.1～30 mg) [a],<br>懸濁剤 (100 mg) [b] |
| | V9213 | 評価 | 5.3.3.1-02 | 第1相反復投与試験 | 1 mg錠<br>10 mg錠 |
| | V9215 | 評価 | 5.3.3.1-03 | マスバランス試験 | 液剤<br>[Oxadiazole-$^{14}$C]-naldemedine<br>[Carbonyl-$^{14}$C]-naldemedine |
| 内因性要因を検討した PK 試験 | V921B | 評価 | 5.3.3.3-01 | 腎機能障害患者でのPK試験 | 0.2 mg錠 (処方B) |
| | V921C | 評価 | 5.3.3.3-02 | 肝機能障害患者でのPK試験 | 0.2 mg錠 (処方B) |
| 外因性要因を検討した PK 試験 | V9218 | 評価 | 5.3.3.4-01 | P-gp阻害薬シクロスポリンとのDDI試験 | 0.1 mg錠 (処方A) |

| 試験の種類 | 試験番号 | 資料分類 | 試験報告書の添付資料番号 | 試験の略名 | 使用製剤 |
|---|---|---|---|---|---|
| | V921D | 評価 | 5.3.3.4-02 | CYP3A誘導薬リファンピシンとのDDI試験 | 0.2 mg錠 (処方B) |
| | V921E | 評価 | 5.3.3.4-03 | CYP3A阻害薬イトラコナゾール又はフルコナゾールとのDDI試験 | 0.2 mg錠 (処方B) |
| 健康被験者での PD 試験及び PK/PD 試験 | V9219 | 評価 | 5.3.4.1-01 | Thorough QT/QTc試験 | 0.2 mg錠 (処方B) |
| その他の臨床試験報告書 | V9216 | 参考 | 5.3.5.4-01 | 第1相オピオイド誘発性嘔気嘔吐単回投与試験 | 0.1 mg錠 (処方A)<br>1 mg錠，10 mg錠 |

a　液剤 [redacted]，b 懸濁剤 [redacted]
処方 A，処方 B：表 2.7.1.1-4 参照.
BA：バイオアベイラビリティ，DDI：薬物相互作用，FE：食事の影響，PD：薬力学，PK：薬物動態，QTc：corrected QT/補正 QT (間隔).

表 2.7.1.1-2　第 2 相及び第 3 相試験の使用製剤一覧

| 試験区分 | 試験番号 | 資料分類 | 試験報告書の添付資料番号 | 試験名 | 第2相使用製剤 | | 第3相使用製剤 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 1 mg錠 | 0.1 mg錠 (処方A) | 0.2 mg錠 (処方B) | 0.1 mg錠 (処方B') |
| 申請する適応症に関する比較対照試験 | V9222 | 評価 | 5.3.5.1-01 | 国内 後期第2相がん患者対象用量設定試験 | | ○ | | |
| | V9236 | 評価 | 5.3.5.1-02 | 国内 第3相がん患者対象検証試験 | | | ○ | |
| | V9214 | 参考 | 5.3.5.1-03 | 海外 第2相オピオイド誘発性消化管障害単回投与試験 [a] | ○ | ○ | | |
| | V9221 | 参考 | 5.3.5.1-04 | 海外 後期第2相非がん性慢性疼痛患者対象用量設定試験 | | ○ | | |
| | V9231 | 参考 | 5.3.5.1-05 | 海外 第3相非がん性慢性疼痛患者対象検証試験-1 | | | ○ | |
| | V9232 | 参考 | 5.3.5.1-06 | 海外 第3相非がん性慢性疼痛患者対象検証試験-2 | | | ○ | |
| | V9235 | 参考 | 5.3.5.1-07 | 海外 第3相非がん性慢性疼痛患者対象長期安全性試験 (主要評価期間) | | | ○ | |
| | | | 5.3.5.1-08 | 海外 第3相非がん性慢性疼痛患者対象長期安全性試験 (追加評価期間) | | | ○ | |
| 非対照試験 | V9237 | 評価 | 5.3.5.2-01 | 国内 第3相がん患者対象継続投与試験 | | | ○ | ○ |
| | V9238 | 評価 | 5.3.5.2-02 | 国内 第3相非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 | | | ○ | ○ |
| | V9239 | 評価 | 5.3.5.2-03 | 国内 第3相非がん性慢性疼痛患者対象オキシコドン塩酸塩併用オープンラベル試験 | | | ○ | ○ |

a　0.01，0.03 mg 投与時は，液剤 ([redacted]) を使用
処方 A，処方 B，処方 B'：表 2.7.1.1-4 参照.

表 2.7.1.1-3　ナルデメジンの液剤/懸濁剤の成分及び分量

| 成分名 | 投与量 (mg) | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0.01[a] | 0.03[b] | 0.1 | 0.3 | 1 | 3 | 10 | 30 | 100[c] |
| | 分量 (mg) | | | | | | | | |
| ナルデメジントシル酸塩<br>(ナルデメジンとして) | 0.013<br>(0.01) | 0.039<br>(0.03) | 0.13<br>(0.1) | 0.39<br>(0.3) | 1.30<br>(1) | 3.91<br>(3) | 13.0<br>(10) | 39.1<br>(30) | 130.2<br>(100) |
| [redacted] | | | | | | | | | |
| [redacted] | | | | | | | | | |
| 合計 | | | | | | | | | |

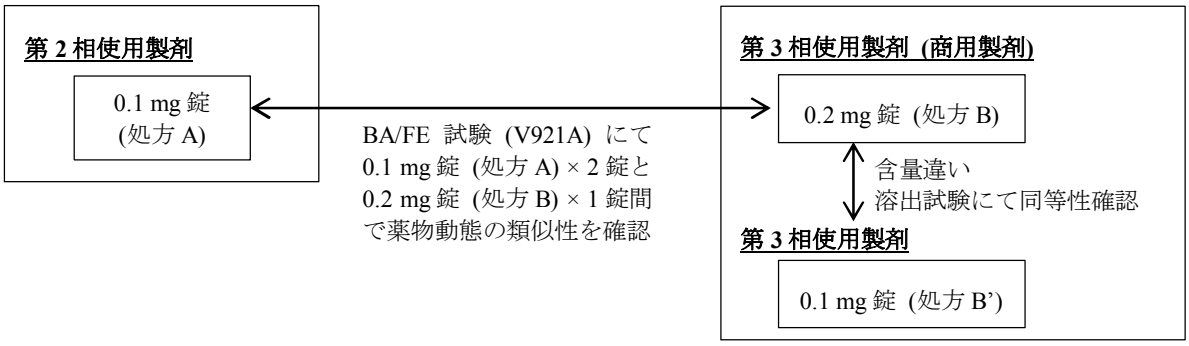
a [redacted]ナルデメジン[redacted]を用いてナルデメジン 0.01 mg とした.
b [redacted]ナルデメジン[redacted]を用いてナルデメジン 0.03 mg とした.
c 投与量 100 mg[redacted]

表 2.7.1.1-4　開発中及び商用に用いるナルデメジン錠の成分及び分量

| 成分名 | 分量 (mg/錠) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 第 1 相及び第 2 相使用製剤 | | | 第 3 相及び商用製剤 | |
| | 0.1 mg 錠<br>(処方 A) | 1 mg 錠 | 10 mg 錠[a] | 0.1 mg 錠<br>(処方 B') | 0.2 mg 錠<br>(処方 B)<br>(商用製剤) |
| ナルデメジントシル酸塩<br>(ナルデメジンとして) | 0.13<br>(0.1) | 1.3<br>(1.0) | 13.0<br>(10.0) | 0.13<br>(0.1) | 0.26<br>(0.2) |
| D-マンニトール | | | | | |
| クロスカルメロースナトリウム | | | | | |
| ステアリン酸マグネシウム | | | | | |
| 素錠 小計 | | | | | |
| [redacted] | | | | | |
| [redacted] | | | | | |
| [redacted] | | | | | |
| [redacted] | | | | | |
| [redacted] | | | | | |
| [redacted] | | | | | |
| コーティング層 小計 | | | | | |
| 合計 | | | | | |

a ナルデメジン錠 10 mg
b 成分及び分量を表 2.3.P.2-21 に示す.
c 成分及び分量は表 2.3.P.1-1 に示す.
d [redacted]

図 2.7.1.1-1　第 2 相使用製剤と第 3 相使用製剤間の関係




### 2.7.1.1.1 ヒト生体試料中の分析法

#### (1)　ヒト血漿中ナルデメジン及びその代謝物濃度測定法

ヒト血漿試料を除たん白抽出後，固相抽出処理し，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，ナルデメジン-CA 及びベンザミジン) を液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法 (LC/MS/MS) で定量した. 定量下限を試験ごとにナルデメジンは 0.01～0.04 ng/mL，代謝物は 0.04～1.2 ng/mL の範囲で設定した．これらの測定法はバリデーション試験を実施し，選択性及び回収率を確認するとともに，実験内・実験間の精度及び真度はいずれの動物血漿中濃度測定法についても 15%以下及び ±15%以内であり，定量下限濃度では 20%以下及び ±20%以内であることを確認した．試料中ナルデメジン及びその代謝物濃度の測定は担保された安定性の範囲内で実施した.

#### (2)　ヒト血漿中モルヒネ及びその代謝物濃度測定法

ヒト血漿試料を固相抽出後，モルヒネ及びその代謝物 [モルヒネ 3-グルクロナイド (3-G) 及びモルヒネ 6-グルクロナイド (6-G)] を LC/MS/MS で定量した．モルヒネ，モルヒネ 3-G 及びモルヒネ 6-G の定量下限はそれぞれ 0.5, 10 及び 2 ng/mL に設定した．これらの測定法はバリデーション試験を実施し，選択性及び回収率を確認するとともに，実験内・実験間の精度及び真度はいずれの動物血漿中濃度測定法についても 15%以下及び ±15%以内であり，定量下限濃度では 20%以下及び ±20%以内であることを確認した．試料中モルヒネ及びその代謝物濃度の測定は担保された安定性の範囲内で実施した.

#### (3)　ヒト血液中シクロスポリン A，血漿中リファンピン及びモキシフロキサシン濃度測定法

ヒト血液中シクロスポリン A 並び血漿中リファンピン及びモキシフロキサシン濃度は inVentiv Health Clinique でバリデートされた方法を用い，LC/MS/MS で定量した．試料中薬物濃度の測定は担保された安定性の範囲内で実施した.

#### (4)　ヒト血漿中フルコナゾール，イトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾール濃度測定法

ヒト血漿中フルコナゾール，イトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾール濃度は新日本科学でバリデートされた方法を用い，LC/MS/MS で定量した．試料中薬物濃度の測定は担保

された安定性の範囲内で実施した.

(5)　ヒト尿中ナルデメジン及びその代謝物濃度測定法

ヒト尿試料を除たん白抽出後，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，ナルデメジン-CA 及びベンザミジン) を LC/MS/MS で定量した．定量下限を試験ごとにナルデメジンは 0.1 ng/mL，代謝物は 0.2～3 ng/mL の範囲で設定した．これらの測定法はバリデーション試験を実施し，選択性及び回収率を確認するとともに，実験内・実験間の精度及び真度はいずれの動物血漿中濃度測定法についても 15%以下及び ±15%以内であり，定量下限濃度では 20%以下及び ±20%以内であることを確認した．試料中ナルデメジン及びその代謝物濃度の測定は担保された安定性の範囲内で実施した.

(6)　ヒト血清及び限外ろ液中ナルデメジン濃度測定法

ヒト血清及び限外ろ液試料を固相抽出後，ナルデメジンを LC/MS/MS で定量した．血清及び限外ろ液中の定量下限はそれぞれ 0.05 及び 0.00586 ng/mL に設定した．これらの測定法はバリデーション試験を実施し，選択性及び回収率を確認するとともに，実験内・実験間の精度及び真度はいずれの動物血漿中濃度測定法についても 15%以下及び ±15%以内であり，定量下限濃度では 20%以下及び ±20%以内であることを確認した．試料中ナルデメジン及びその代謝物濃度の測定は担保された安定性の範囲内で実施した.

(7)　ヒト血液透析液中ナルデメジン濃度測定法

ヒト血液透析液試料を固相抽出後，ナルデメジンを LC/MS/MS で定量した．定量下限は 0.005 ng/mL に設定した．この測定法はバリデーション試験を実施し，選択性及び回収率を確認するとともに，実験内・実験間の精度及び真度はいずれの動物血漿中濃度測定法についても 15%以下及び ± 15%以内であり，定量下限濃度では 20%以下及び ± 20%以内であることを確認した．試料中ナルデメジン及びその代謝物濃度の測定は担保された安定性の範囲内で実施した.

### 2.7.1.2 個々の試験結果の要約

#### 2.7.1.2.1 生物薬剤学試験の一覧

生物薬剤学試験の一覧を表 2.7.1.2-1 に示す．日本人健康成人男性を対象として，液剤に対する 10 mg 錠の相対 BA 及び 10 mg 錠での食事の影響を検討した (V9212). また, 外国人 (米国人) 健康成人男女を対象に, 第 2 相使用製剤 (0.1 mg 錠) に対する第 3 相使用製剤 (商用製剤, 0.2 mg 錠) の相対 BA 及び第 3 相使用製剤 (商用製剤, 0.2 mg 錠) での食事の影響を検討した (V921A).

表 2.7.1.2-1　生物薬剤学試験一覧

| 試験の略名 | 試験番号 | 資料分類 | 試験報告書の添付資料番号 | 試験デザイン | 用量，剤形 | 被験者(ナルデメジン投与例) | 投与期間 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 錠剤の BA 及び食事の影響検討試験 | V9212 | 評価 | 5.3.1.1-01 | オープン，3組3期クロスオーバー | 10 mg<br>錠剤/液剤 | 日本人健康成人男性15例<br>(15例) | 単回 |
| 商用製剤と治験用製剤との BA/FE 試験 | V921A | 評価 | 5.3.1.2-01 | オープン，3組3期クロスオーバー | 0.2 mg<br>{0.1 mg錠 (第2相使用製剤) × 2錠，0.2 mg錠 (第3相使用製剤) × 1錠 [a]}<br>錠剤 | 米国人健康成人男女18例<br>(18例) | 単回 |

a　商用製剤

### 2.7.1.2.2 錠剤の BA 及び食事の影響検討試験 (V9212)

[添付資料 5.3.1.1-01]

ナルデメジン 10 mg 液剤及び 10 mg 錠を空腹時単回経口投与した時の薬物動態の比較並びに 10 mg 錠投与での食事の影響を検討した．日本人健康成人男性 15 例を対象に，液剤空腹時，錠剤空腹時及び錠剤食後 [後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン標準の高脂肪食：炭水化物, 116.7 g; 脂質, 35.5 g; タンパク質, 29.2 g; 塩分, 4.5 g; 水分, 701.9 g; 総熱量, 902 kcal] での単回経口投与を 3 組 (各組 5 例) 3 期のクロスオーバー法で実施した．各期の休薬期間は 6 日間とした．分散分析を用いて投与群間の薬物動態パラメータを比較した．

各投与条件でのナルデメジンの薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-2 に，平均血漿中濃度時間推移を図 2.7.1.2-1 に示す．

表 2.7.1.2-2　10 mg 単回投与時のナルデメジンの薬物動態パラメータ

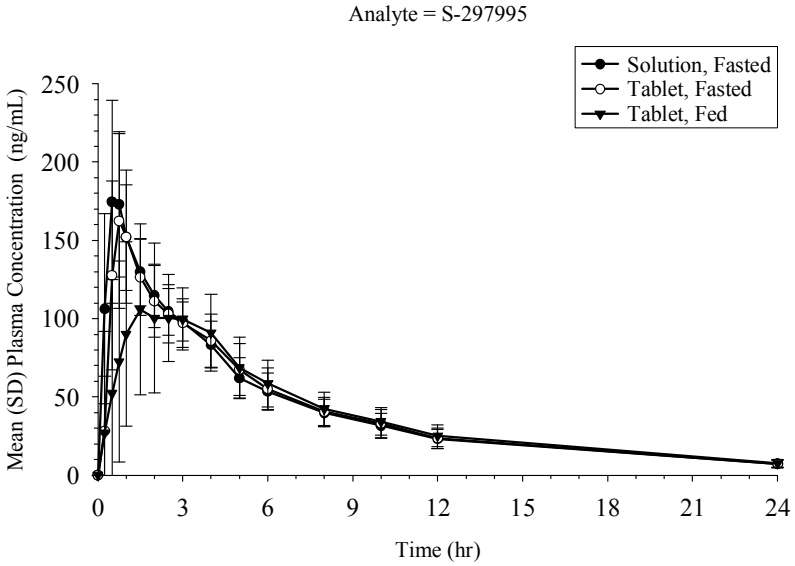
| 投与群 | N | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$ [a] (hr) | $AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL) | $AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL) | $t_{1/2,z}$ (hr) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 液剤/空腹時 | 14 | 186<br>(29.4) | 0.50<br>(0.25, 2.5) | 1041<br>(19.1) | 1045<br>(19.1) | 11.1<br>(10.4) |
| 錠剤/空腹時 | 15 | 169<br>(26.4) | 0.75<br>(0.50, 4.0) | 1020<br>(17.9) | 1025<br>(17.9) | 11.4<br>(12.2) |
| 錠剤/食後 | 14 | 136<br>(31.4) | 1.5<br>(0.50, 4.0) | 968.6<br>(22.6) | 972.9<br>(22.6) | 10.4<br>(10.2) |

幾何平均値 (%変動係数).

a　中央値 (最小値，最大値).

[出典：添付資料 5.3.1.1-01，表 11.4-1]

図 2.7.1.2-1　10 mg 単回投与時の平均血漿中ナルデメジン濃度時間推移




算術平均値±標準偏差．液剤/空腹時：14 例．10 mg 錠/空腹時：15 例．10 mg 錠/食後：14 例．
S-297995 はナルデメジンの開発コード番号．

[出典：添付資料 5.3.1.1-01，図 11.4-1]

液剤空腹時投与に対する錠剤空腹時投与での薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均の比(錠剤/液剤) 及びその 90%信頼区間を表 2.7.1.2-3 に示す．$C_{max}$ の幾何最小二乗平均の比の 90%信頼区間の下限が，生物学的同等性の判定基準である 0.8000～1.2500 の範囲をわずかに下回ったものの，液剤及び錠剤投与時の $C_{max}$ 及び AUC に統計学的に有意な差は認められなかった．

表 2.7.1.2-3　ナルデメジンの薬物動態パラメータの剤形比較 (液剤及び 10 mg 錠)

| パラメータ | 幾何平均値 (%変動係数) | | | | 幾何最小二乗平均の比 (90% 信頼区間) |
|---|---|---|---|---|---|
| | N | 錠剤/空腹時 | N | 液剤/空腹時 | (10 mg 錠/液剤) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 15 | 169 (26.4) | 14 | 186 (29.4) | 0.909 (0.775, 1.07) |
| $AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL) | 15 | 1020 (17.9) | 14 | 1041 (19.1) | 0.980 (0.940, 1.02) |
| $AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL) | 15 | 1025 (17.9) | 14 | 1045 (19.1) | 0.980 (0.941, 1.02) |
| $t_{1/2,z}$ (hr) | 15 | 11.4 (12.2) | 14 | 11.1 (10.4) | 1.02 (0.961, 1.09) |
| $T_{max}$[a] (hr) | 15 | 0.75 (0.50, 4.0) | 14 | 0.50 (0.25, 2.5) | --- |

a　中央値 (最小値，最大値).

[出典：添付資料 5.3.1.1-01，表 11.4-2]

10 mg 錠の空腹時投与に対する食後投与での薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均の比(食後/空腹時) 及びその 90%信頼区間を表 2.7.1.2-4 に示す．空腹時投与に比べ食後投与では，ナルデメジンの $C_{max}$ は 20%減少し，$T_{max}$ は 0.75 時間から 1.5 時間に延長したことから，食事摂

取による吸収の遅延が示唆された．一方，AUC はほぼ同様の値であり，吸収量への影響は認められなかった．後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン標準の高脂肪食摂取による $C_{max}$ 及び $T_{max}$ の変化の程度は小さく，臨床上意味のある影響はないと考える．

表 2.7.1.2-4　ナルデメジンの薬物動態パラメータへの食事の影響 (10 mg 錠)

| パラメータ | 幾何平均値 (%変動係数) | | | | 幾何最小二乗平均の比 (90% 信頼区間) (食後/空腹時) |
|---|---|---|---|---|---|
| | N | 食後 | N | 空腹時 | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 14 | 136 (31.4) | 15 | 169 (26.4) | 0.806 (0.687, 0.945) |
| $AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL) | 14 | 968.6 (22.6) | 15 | 1020 (17.9) | 0.951 (0.913, 0.990) |
| $AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL) | 14 | 972.9 (22.6) | 15 | 1025 (17.9) | 0.951 (0.913, 0.990) |
| $t_{1/2,z}$ (hr) | 14 | 10.4 (10.2) | 15 | 11.4 (12.2) | 0.914 (0.858, 0.974) |
| $T_{max}$ [a] (hr) | 14 | 1.5 (0.50, 4.0) | 15 | 0.75 (0.50, 4.0) | --- |

a　中央値 (最小値，最大値).

[出典：添付資料 5.3.1.1-01，表 11.4-3]

### 2.7.1.2.3 商用製剤と治験用製剤との BA/FE 試験 (V921A)

[添付資料 5.3.1.2-01]

第 2 相使用製剤 0.1 mg 錠 ×2 錠に対する，第 3 相使用製剤 0.2 mg 錠 (商用製剤) ×1 錠の空腹時単回経口投与時の相対 BA 並びに第 3 相使用製剤 0.2 mg 錠投与での食事の影響を検討した．外国人男女 18 例を対象に，0.2 mg 錠 ×1 錠空腹時 (A)，0.1 mg 錠 ×2 錠空腹時 (B) 及び 0.2 mg 錠 ×1 錠食後 (C) 単回投与を 3 組 (各組 6 例) 3 期のクロスオーバー法で実施した．食後投与では，FDA 標準の高脂肪/高カロリー食を摂取し，各期の休薬期間は 13 日間とした．分散分析を用いて投与群間の薬物動態パラメータを比較した．

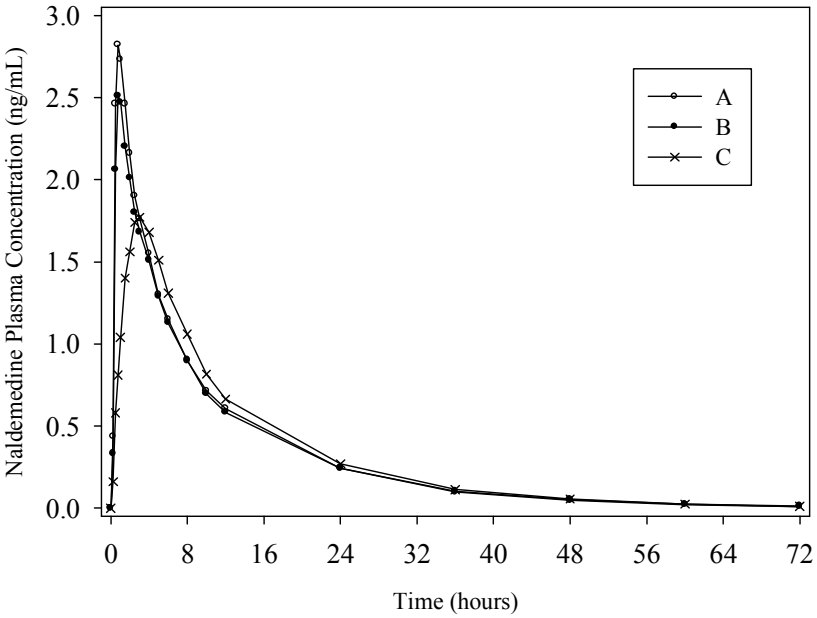
各投与条件でのナルデメジンの薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-5 に，平均血漿中濃度時間推移を図 2.7.1.2-2 に示す．

表 2.7.1.2-5　0.2 mg 単回投与時のナルデメジンの薬物動態パラメータ

| | N | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$ [a] (hr) | $AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL) | $AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL) | $t_{1/2,z}$ (hr) | CL/F (L/hr) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| (A) 0.2 mg錠 ×1錠 空腹時 | 15 | 3.07 (18.7) | 0.75 (0.50, 2.00) | 23.51 [b] (17.0) | 23.79 [b] (17.1) | 10.9 [b] (14.3) | 8.41 [b] (17.1) |
| (B) 0.1 mg錠 ×2錠 空腹時 | 16 | 2.74 (26.6) | 0.75 (0.50, 2.03) | 22.43 (16.7) | 22.70 (16.7) | 11.1 (15.8) | 8.81 (16.6) |
| (C) 0.2 mg錠 ×1錠 食後 | 18 | 2.01 (19.0) | 2.50 (0.75, 5.02) | 22.84 (13.9) | 23.13 (14.0) | 10.9 (17.9) | 8.65 (14.0) |

幾何平均値 (%変動係数)．a　中央値 (最小値，最大値)．b　N=14.　[出典：添付資料 5.3.1.2-01，表 11-3]

図 2.7.1.2-2　0.2 mg 単回投与時の平均血漿中ナルデメジン濃度時間推移




算術平均値
A = 0.2 mg 錠 (第 3 相使用製剤) × 1 錠/空腹時，N = 15．B = 0.1 mg 錠 (第 2 相使用製剤) × 2 錠/空腹時，N = 16．C =0.2 mg 錠 (第 3 相使用製剤) × 1 錠/食後，N = 18.

[出典：添付資料 5.3.1.2-01，図 11-1]

第 2 相使用製剤 0.1 mg 錠 × 2 錠に対する第 3 相使用製剤 (商用製剤) 0.2 mg 錠 × 1 錠の空腹時単回投与での薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均の比 (第 3 相使用製剤/第 2 相使用製剤) 及びその 90%信頼区間を表 2.7.1.2-6 に示す．$C_{max}$ の幾何最小二乗平均の比の 90%信頼区間の上限が，生物学的同等性の判定基準である 0.8000～1.2500 の範囲をわずかに超えたものの，$C_{max}$ 及び AUC の差は小さく (それぞれ 13%及び 4%)，0.2 mg 錠及び 0.1 mg 錠に臨床上意味のある差はないと考える．

表 2.7.1.2-6　ナルデメジンの薬物動態パラメータの製剤間比較 (0.1 及び 0.2 mg 錠)

| パラメータ | 幾何平均値 (%変動係数) | | | | 幾何最小二乗平均の比 (90% 信頼区間) |
|---|---|---|---|---|---|
| | N | 0.2 mg 錠 × 1 錠 /空腹時 | N | 0.1 mg 錠 × 2 錠/ 空腹時 | (0.2 mg 錠 × 1 錠/0.1 mg 錠 × 2 錠) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 15 | 3.07 (18.7) | 16 | 2.74 (26.6) | 1.1328 (1.0183, 1.2602) |
| $AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL) | 14 | 23.51 (17.0) | 16 | 22.43 (16.7) | 1.0446 (1.0006, 1.0905) |
| $AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL) | 14 | 23.79 (17.1) | 16 | 22.70 (16.7) | 1.0444 (1.0008, 1.0899) |
| $t_{1/2,z}$ (hr) | 14 | 10.9 (14.3) | 16 | 11.1 (15.8) | 0.9847 (0.9360, 1.0359) |
| $T_{max}$ [a] (hr) | 15 | 0.75 (0.50, 2.00) | 16 | 0.75 (0.50, 2.03) | --- |

a　中央値 (最小値，最大値).

[出典：添付資料 5.3.1.2-01，表 11-3]

第 3 相使用製剤 0.2 mg 錠 (商用製剤) の空腹時単回投与に対する食後単回投与での薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均の比 (食後/空腹時) 及びその 90%信頼区間を表 2.7.1.2-7 に示す. 空腹時投与に比べ食後投与では，ナルデメジンの $C_{max}$ は 35%減少し，$T_{max}$ は 0.75 時間から 2.50 時間に延長したことから，食事摂取による吸収の遅延が示唆された．一方，AUC はほぼ同様の値であり，吸収量への影響は認められなかった．高脂肪/高カロリー食摂取による $C_{max}$，$T_{max}$ 及び AUC の変化の程度は小さく，臨床上意味のある影響はないと考える.

表 2.7.1.2-7　ナルデメジンの薬物動態パラメータへの食事の影響 (0.2 mg 錠)

| パラメータ | 幾何平均値 (%変動係数) | | | | 幾何最小二乗平均の比 (90% 信頼区間) |
|---|---|---|---|---|---|
| | N | 食後 | N | 空腹時 | (食後/空腹時) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 18 | 2.01 (19.0) | 15 | 3.07 (18.7) | 0.6488 (0.5846, 0.7200) |
| $AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL) | 18 | 22.84 (13.9) | 14 | 23.51 (17.0) | 0.9677 (0.9266, 1.0106) |
| $AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL) | 18 | 23.13 (14.0) | 14 | 23.79 (17.1) | 0.9683 (0.9276, 1.0109) |
| $t_{1/2,z}$ (hr) | 18 | 10.9 (17.9) | 14 | 10.9 (14.3) | 0.9931 (0.9437, 1.0452) |
| $T_{max}$ [a] (hr) | 18 | 2.50 (0.75, 5.02) | 15 | 0.75 (0.50, 2.00) | --- |

a　中央値 (最小値，最大値).

[出典：添付資料 5.3.1.2-01, 表 11-3]

### 2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

#### 2.7.1.3.1 製剤間のバイオアベイラビリティ又は生物学的同等性の比較

ナルデメジンの錠剤の絶対 BA は評価しなかった. 製剤間の BA を比較した試験 (V9212 及び V921A) では，空腹時単回投与における経口液剤に対する第 1 相使用製剤 (10 mg 錠) 及び第 2 相使用製剤 (0.1 mg 錠) に対する第 3 相使用製剤 (0.2 mg 錠，商用製剤) の相対 BA (AUC に基づく) はそれぞれ 0.98 (90%信頼区間：0.94，1.02) 及び 1.04 (90%信頼区間：1.00，1.09) であり (2.7.1.2.2 及び 2.7.1.2.3 項参照)，製剤特性の一貫性が認められた.

経口液剤，第 2 相使用製剤 (0.1 mg 錠) 及び第 3 相使用製剤 (0.2 mg 錠，商用製剤) の薬物動態比較を表 2.7.1.3-1 に示す．投与量 0.2 mg に比例換算した $C_{max}$ 及び AUC は，全ての試験製剤でほぼ同様の値となり，それぞれ約 3 ng/mL 及び 20 ng·hr/mL であった．このことから，商用製剤を含む製剤間で，BA は類似していることが示唆された.

表 2.7.1.3-1　各試験製剤でのナルデメジンの薬物動態パラメータ (空腹時投与)

| パラメータ | 単回投与試験<br>(V9211)<br>日本 N = 6 | 単回投与試験<br>(V9211)<br>日本 N = 6 | BA/FE 試験<br>(V921A)<br>米国 N = 16 | BA/FE 試験<br>(V921A)<br>米国 N = 15 |
|---|---|---|---|---|
| 試験製剤 | 液剤 | 液剤 | 錠剤 (0.1 mg) | 錠剤 (0.2 mg) |
| ロット番号 | A[redacted]001 | A[redacted]001 | S[redacted]031 | [redacted]081 |
| 用量 (mg) | 0.1 | 0.3 | 0.2 | 0.2 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1.98 (30.9) | 4.47 (19.3) | 2.74 (26.6) | 3.07 (18.7) |
| $AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL) | 10.99 (24.6)[b] | 29.68 (13.0)[b] | 22.43 (16.7)[c] | 23.51 (17.0)[c d] |
| $AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL) | 11.60 (25.4) | 32.53 (16.5) | 22.70 (16.7) | 23.79 (17.1)[d] |
| $T_{max}$[a] (hr) | 0.50 (0.50, 1.0) | 0.50 (0.25, 0.50) | 0.75 (0.50, 2.03) | 0.75 (0.50, 2.00) |
| 標準化用量 (mg) | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 |
| $C_{max}$[e] (ng/mL) | 3.96 | 2.98 | 2.74 | 3.07 |
| $AUC_{0\text{-last}}$[e] (ng·hr/mL) | 21.98[b] | 19.79[b] | 22.43[c] | 23.51[c d] |
| $AUC_{0\text{-inf}}$[e] (ng·hr/mL) | 23.20 | 21.69 | 22.70 | 23.79[d] |

幾何平均値 (%変動係数).
a　中央値 (最小値，最大値). b　$AUC_{0\text{-32hr}}$. c　$AUC_{0\text{-72hr}}$. d　N = 14. e　投与量 0.2 mg に比例換算.

### 2.7.1.3.2 食事の影響

V921A 試験において，第 3 相使用製剤 (商用製剤) のナルデメジンの薬物動態に及ぼす食事の影響を評価した．ナルデメジン商用製剤を高脂肪/高カロリー食摂取後に投与したとき，$C_{max}$ は 35%減少し，$T_{max}$ は空腹時投与での 0.75 時間から 2.50 時間に延長した．一方，$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ については有意な差はなく，吸収量への影響は認められなかった．第 2 相及び第 3 相試験 (V9221, V9222, V9231, V9232, V9235, V9236, V9237, V9238 及び V9239) では，ナルデメジンは食事の摂取の有無に関わらず投与された．V921A 試験での $C_{max}$ 及び AUC の個体間変動は，空腹時及び食後投与時共に 20%未満であり，食事を制限せずに投与することによるナルデメジンの薬物動態の予測できない変動は認められないことが示唆された．第 2 相及び第 3 相試験で蓄積された安全性及び有効性の知見に基づき，食事の影響試験 (V921A) で観察された食事の摂取による $C_{max}$ の減少は，臨床的に影響がないと考えられる．これらの結果より，ナルデメジンは食事の摂取の有無に係わらず投与できると判断した．

## 2.7.1.4 付録

表 2.7.1.4-1　生物薬剤学試験一覧表

| 試験番号 (試験国) | 試験の目的 | 試験のデザイン | 投与方法 [ロット番号] | 被験者数 年齢 [平均，範囲] | 投与量 投与群 | ナルデメジンの薬物動態パラメータの幾何平均値 [幾何変動係数 (%)] | | | | 試験報告書添付場所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$ [a] (hr) | $t_{1/2,z}$ (hr) | $AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL) | |
| V9212 (日本) | 10 mg 錠の液剤との相対 BA 及び 10 mg 錠での食事の影響検討試験 | オープン，3 組 3 期クロスオーバー試験 | 10 mg 単回投与 [10 mg 錠：A[redacted]03，液剤：A[redacted]001] | 15 例 [28.3 歳，21～35 歳] | 10 mg 液剤/空腹時 | 186 (29.4) | 0.50 (0.25, 2.5) | 11.1 (10.4) | 1045 (19.1) | 5.3.1.1-01 |
| | | | | | 10 mg 錠/空腹時 | 169 (26.4) | 0.75 (0.50, 4.0) | 11.4 (12.2) | 1025 (17.9) | |
| | | | | | 10 mg 錠/食後 | 136 (31.4) | 1.5 (0.50, 4.0) | 10.4 (10.2) | 972.9 (22.6) | |
| V921A (米国) | 商用製剤 (0.2 mg 錠) と治験用製剤 (0.1 mg 錠) との相対 BA 及び商用製剤の食事の影響検討試験 | オープン，3 組 3 期クロスオーバー試験 | 0.2 mg 単回投与 [0.2 mg 錠：[redacted]081，0.1 mg 錠：S[redacted]031] | 18 例 [38.4 歳，25～50 歳] | 1 × 0.2 mg 錠/空腹時 | 3.07 (18.7) | 0.75 (0.50, 2.00) | 10.9 (14.3) | 23.79 (17.1) | 5.3.1.2-01 |
| | | | | | 2 × 0.1 mg 錠/空腹時 | 2.74 (26.6) | 0.75 (0.50, 2.03) | 11.1 (15.8) | 22.70 (16.7) | |
| | | | | | 1 × 0.2 mg 錠/食後 | 2.01 (19.0) | 2.50 (0.75, 5.02) | 10.9 (17.9) | 23.13 (14.0) | |

a　中央値 (最小値，最大値).

表 2.7.1.4-2 ヒト血漿試料中の naldemedine 及び代謝物の LC/MS/MS による分析法の詳細 (1)

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Study No. | R-297995-CF-113-N (PBC055-108), S-297995-CF-115-N (PBC055-115) | | | | |
| CTD Location | M5.3.1.4-01, M5.3.1.4-02 | | | | |
| GLP compliance | No | | | | |
| Test Site | Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd. | | | | |
| Species | Human | | | | |
| Matrix | Plasma (heparin) | | | | |
| Method Summary | Naldemedine and its metabolites (nor-naldemedine, naldemedine 3-G, naldemedine 6-G, and benzamidine) were extracted from 100 µL of human plasma containing stable isotope labeled internal standards and diluted with 100 mmol/L ammonium formate (pH 9.5) by solid phase extraction using methanol/formic acid (50:1). The extracts were evaporated and dissolved with 100 mmol/L ammonium formate (pH 9.5)/75% methanol (1:1), separated by a mixed mode of strong cation-exchange and reversed phase HPLC on a CAPCELL PAK CR 1:20 column (2.0 mm × 150 mm; 5 µm), and analyzed by MS/MS using a TurboIonspray interface in the positive ion mode and multiple reaction monitoring. | | | | |
| Clinical Studies Supported | 0824V9211, 0909V9212, 1108V9222, 1331V9236, 1336V9238, 1339V9239, 1401V921B, 1402V921C, 1502V921E | | | | |
| Analyte | Naldemedine | Nor-naldemedine | Naldemedine 3-G | Naldemedine 6-G | Benzamidine |
| Lower Limit of Quantification | 0.0100 ng/mL | 0.0400 ng/mL | 0.0400 ng/mL | 0.0400 ng/mL | 0.300 ng/mL |
| Calibration Range | 0.01 to 10 ng/mL | 0.04 to 40 ng/mL | 0.04 to 40 ng/mL | 0.04 to 40 ng/mL | 0.3 to 30 ng/mL |
| QC Levels | 0.01, 0.02, 0.3, 8, 10 ng/mL | 0.04, 0.08, 1.2, 32, 40 ng/mL | 0.04, 0.08, 1.2, 32, 40 ng/mL | 0.04, 0.08, 1.2, 32, 40 ng/mL | 0.3, 0.6, 2, 24, 30 ng/mL |
| Within-run Precision (%CV) | 1.7% to 9.6% | 2.2% to 11.1% | 2.3% to 4.8% | 2.0% to 4.8% | 0.8% to 8.5% |
| Between-run Precision (%CV) | 4.2% to 9.7% | 5.4% to 10.8% | 5.1% to 6.6% | 4.5% to 7.7% | 3.3% to 5.8% |
| Accuracy (%Bias) | −5.3% to 4.8% | −5.0% to 4.4% | −1.7% to 5.5% | 0.0% to 6.0% | 0.3% to 5.8% |
| Recovery | 82.5% to 95.4% | 83.1% to 94.6% | 81.9% to 85.3% | 78.6% to 82.9% | 79.7% to 83.6% |
| Stability in Human Plasma | Stable after 3 freeze-thaw cycles at −20°C and −80°C, and at least 24 hours at room temperature | | | | |
| | at least 35 days at −20°C, at least 396 days at −80°C | at least 35 days at −20°C, at least 396 days at −80°C | at least 396 days at −20°C, at least 396 days at −80°C | at least 396 days at −20°C, at least 396 days at −80°C | at least 396 days at −20°C, at least 396 days at −80°C |
| Processed Extract Stability | Stable at least 99 hours at 4°C | | | | |

表 2.7.1.4-3 ヒト血漿試料中の naldemedine 及び代謝物の LC/MS/MS による分析法の詳細 (2)

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Study No. | S-297995-CF-165-N (NB09050V), S-297995-CF-172-N (NB09060S) | | | | | |
| CTD Location | M5.3.1.4-03，M5.3.1.4-04 | | | | | |
| GLP compliance | No | | | | | |
| Test Site | Sumika Chemical Analysis Service, Ltd. | | | | | |
| Species | Human | | | | | |
| Matrix | Plasma (heparin) | | | | | |
| Method Summary | Naldemedine and its metabolites (nor-naldemedine, naldemedine 3-G, naldemedine 6-G, naldemedine-carboxylic acid (CA), and benzamidine) were extracted from 100 µL of human plasma containing stable isotope labeled internal standards and diluted with 0.1 mol/L ammonium formate (pH 9.5) by solid phase extraction using methanol/formic acid (50:1). The extracts were evaporated and dissolved with 0.1 mol/L ammonium formate (pH 9.5)/75% methanol (1:1), separated by a mixed mode of strong cation-exchange and reversed phase HPLC on a CAPCELL PAK CR 1:20 column (2.0 mm × 150 mm; 5 µm), and analyzed by MS/MS using a TurboIonspray interface in the positive ion mode and multiple reaction monitoring. | | | | | |
| Clinical Studies Supported | 0917V9213, 1007V9214 | | | | | |
| Analyte | Naldemedine | Nor-naldemedine | Naldemedine 3-G | Naldemedine 6-G | Naldemedine-CA | Benzamidine |
| Lower Limit of Quantification | 0.0100 ng/mL | 0.0400 ng/mL | 0.0400 ng/mL | 0.0400 ng/mL | 0.0400 ng/mL | 0.300 ng/mL |
| Calibration Range | 0.01 to 10 ng/mL | 0.04 to 40 ng/mL | 0.04 to 40 ng/mL | 0.04 to 40 ng/mL | 0.04 to 40 ng/mL | 0.3 to 30 ng/mL |
| QC Levels | 0.01, 2.5, 10 ng/mL | 0.04, 10, 40 ng/mL | 0.04, 10, 40 ng/mL | 0.04, 10, 40 ng/mL | 0.04, 10, 40 ng/mL | 0.3, 7.5, 30 ng/mL |
| Within-run Precision (%CV) | 2.4% to 5.1% | 2.6% to 6.8% | 3.1% to 19.2% | 4.3% to 14.0% | 1.8% to 11.1% | 3.1% to 11.1% |
| Between-run Precision (%CV) | 4.4% to 9.3% | 5.6% to 12.4% | 6.9% to 14.0% | 8.4% to 14.4% | 6.3% to 12.6% | 4.5% to 10.6% |
| Accuracy (%Bias) | −1.0% to 2.9% | −0.6% to 6.0% | −0.5% to 3.1% | −3.9% to 5.2% | −1.3% to 8.0% | −9.7% to 2.1% |
| Recovery | 53.3% to 62.3% | 58.0% to 82.2% | 69.4% to 92.7% | 21.4% to 31.7% | 82.2% to 118.1% | 66.4% to 93.5% |
| Stability in Human Plasma | Stable after 5 freeze-thaw cycles at −20°C and −80°C, and at least 24 hours at room temperature | | | | | |
| | at least 28 days at −20°C and −80°C | at least 28 days at −20°C and −80°C | at least 28 days at −20°C and −80°C | at least 28 days at −20°C and −80°C | at least 372 days at −20°C and −80°C | at least 28 days at −20°C and −80°C |
| Processed Extract Stability | Stable at least 48 hours at 4°C | | | | | |

表 2.7.1.4-4 ヒト血漿試料中の naldemedine 及び代謝物の LC/MS/MS による分析法の詳細 (3)

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Study No. | S-297995-CF-201-N (6234) | | | | | |
| CTD Location | M5.3.1.4-05 | | | | | |
| GLP compliance | No | | | | | |
| Test Site | inVentiv Health Clinique, Inc. (US) (Formerly Taylor Technology, Inc.) | | | | | |
| Species | Human | | | | | |
| Matrix | Plasma (heparin) | | | | | |
| Method Summary | Naldemedine and its metabolites (nor-naldemedine, naldemedine 3-G, naldemedine 6-G, naldemedine- CA, and benzamidine) were extracted from 100 µL of human plasma containing stable isotope labeled internal standards and diluted with 0.1 mol/L ammonium formate (pH 9.5) by solid phase extraction using methanol/formic acid (50:1). The extracts were evaporated and dissolved with 0.1 mol/L ammonium formate (pH 9.5)/methanol (1:4), separated by a reversed phase HPLC on a YMC ODS-AQ column (2.0 mm × 150 mm; 120 Å; 3 µm), and analyzed by MS/MS using a TurboIonspray interface in the positive ion mode and multiple reaction monitoring. | | | | | |
| Clinical Studies Supported | 1016V9215, 1101V9216 | | | | | |
| Analyte | Naldemedine | Nor-naldemedine | Naldemedine 3-G | Naldemedine 6-G | Naldemedine-CA | Benzamidine |
| Lower Limit of Quantification | 0.0100 ng/mL | 0.120 ng/mL | 0.120 ng/mL | 0.120 ng/mL | 0.120 ng/mL | 1.20 ng/mL |
| Calibration Range | 0.01 to 10 ng/mL | 0.12 to 40 ng/mL | 0.12 to 40 ng/mL | 0.12 to 40 ng/mL | 0.12 to 40 ng/mL | 1.2 to 30 ng/mL |
| QC Levels | 0.01, 2.5, 10 ng/mL | 0.12, 10, 40 ng/mL | 0.12, 10, 40 ng/mL | 0.12, 10, 40 ng/mL | 0.12, 10, 40 ng/mL | 1.2, 7.5, 30 ng/mL |
| Within-run Precision (%CV) | 2.65% to 12.4% | 1.22% to 4.51% | 0.626% to 4.69% | 0.936% to 6.03% | 1.23% to 4.00% | 0.860% to 6.52% |
| Between-run Precision (%CV) | 4.41% to 9.40% | 2.04% to 3.25% | 2.05% to 4.26% | 2.45% to 4.42% | 2.26% to 3.04% | 3.84% to 7.29% |
| Accuracy (%Bias) | −13.5% to −1.20% | −1.67% to 1.00% | −6.67% to 0.00% | −4.50% to −0.500% | −5.83% to −1.80% | −6.67% to −3.07% |
| Recovery | 73.8% to 80.4% | 71.8% to 74.9% | 77.5% to 90.1% | 67.5% to 73.1% | 67.8% to 71.6% | 71.9% to 78.3% |
| Stability in Human Plasma | Stable after 4 freeze-thaw cycles at −20°C and −80°C, and at least 25 hours at room temperature | | | | | |
| Processed Extract Stability | Stable at least 164 hours at 4°C | Stable at least 164 hours at 4°C | Stable at least 164 hours at 4°C | Stable at least 164 hours at 4°C | Stable at least 164 hours at 4°C | Stable at least 282 hours at 4°C |

表 2.7.1.4-5 ヒト血漿試料中の naldemedine 及び代謝物の LC/MS/MS による分析法の詳細 (4)

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Study No. | S-297995-CF-201-N_Addendum (6234) | | | | | |
| CTD Location | M5.3.1.4-06 | | | | | |
| GLP compliance | No | | | | | |
| Test Site | inVentiv Health Clinique, Inc. (Canada) (Formerly PharmaNet Canada, Inc.) | | | | | |
| Species | Human | | | | | |
| Matrix | Plasma (heparin) | | | | | |
| Method Summary | Naldemedine and its metabolites (nor-naldemedine, naldemedine 3-G, naldemedine 6-G, naldemedine- CA, and benzamidine) were extracted from 100 µL of human plasma containing stable isotope labeled internal standards and diluted with 500 mmol/L ammonium formate (pH 8.5) by solid phase extraction using methanol. The extracts were evaporated and dissolved with water/methanol (4:1), separated by a reversed phase HPLC on an Atlantis dC18 column (4.6 mm × 50 mm; 3 µm), and analyzed by MS/MS using a TurboIonspray interface in the positive ion mode and multiple reaction monitoring. | | | | | |
| Clinical Studies Supported | 1107V9221 | | | | | |
| Analyte | Naldemedine | Nor-naldemedine | Naldemedine 3-G | Naldemedine 6-G | Naldemedine-CA | Benzamidine |
| Lower Limit of Quantification | 0.0100 ng/mL | 0.0800 ng/mL | 0.0800 ng/mL | 0.0800 ng/mL | 0.0800 ng/mL | 0.300 ng/mL |
| Calibration Range | 0.01 to 10 ng/mL | 0.08 to 40 ng/mL | 0.08 to 40 ng/mL | 0.08 to 40 ng/mL | 0.08 to 40 ng/mL | 0.3 to 30 ng/mL |
| QC Levels | 0.01, 0.03, 5, 7.5 ng/mL | 0.08, 0.24, 20, 30 ng/mL | 0.08, 0.24, 20, 30 ng/mL | 0.08, 0.24, 20, 30 ng/mL | 0.08, 0.24, 20, 30 ng/mL | 0.3, 0.9, 15, 22.5 ng/mL |
| Within-run Precision (%CV) | 0.967% to 4.61% | 2.01% to 3.46% | 1.70% to 5.77% | 1.62% to 7.16% | 0.983% to 4.25% | 2.44% to 4.22% |
| Between-run Precision (%CV) | 2.21% to 9.54% | 2.57% to 6.35% | 4.78% to 10.3% | 2.81% to 9.72% | 2.26% to 4.94% | 3.05% to 5.49% |
| Accuracy (%Bias) | −3.45% to 3.68% | −1.95% to 2.88% | 0.555% to 4.99% | −2.95% to 1.19% | −4.55% to 1.38% | −1.62% to 3.92% |
| Recovery | 90.9% to 91.7% | 86.7% to 89.1% | 81.6% to 87.4% | 85.0% to 86.1% | 72.8% to 78.4% | 46.4% to 47.8% |
| Stability in Human Plasma | Stable after 4 freeze-thaw cycles at −20°C and −80°C, at least 23 hours 55 minutes at room temperature, and at least 23 hours 35 minutes at 4°C | | | | | |
| | at least 14 days at −20°C, at least 613 days at −80°C | at least 14 days at −20°C, at least 613 days at −80°C | at least 14 days at −20°C, at least 613 days at −80°C | at least 536 days at −20°C, at least 613 days at −80°C | at least 536 days at −20°C, at least 613 days at −80°C | at least 536 days at −20°C, at least 613 days at −80°C |
| Processed Extract Stability | Stable at least 95 hours 10 minutes at room temperature | | | | | |

表 2.7.1.4-6 ヒト血漿試料中の naldemedine 及び代謝物の LC/MS/MS による分析法の詳細 (5)

| | | | |
|---|---|---|---|
| Study No. | S-297995-CF-269-N (115200AEWP) | | |
| CTD Location | M5.3.1.4-07 | | |
| GLP compliance | No | | |
| Test Site | inVentiv Health Clinique, Inc. (Canada) (Formerly PharmaNet Canada, Inc.) | | |
| Species | Human | | |
| Matrix | Plasma (heparin) | | |
| Method Summary | Naldemedine and its metabolites (nor-naldemedine and naldemedine 3-G) were extracted from 200 µL of human plasma containing stable isotope labeled internal standards and diluted with 500 mmol/L ammonium formate (pH 8.5) by solid phase extraction using methanol. The extracts were evaporated and dissolved with water/methanol (17:3) containing 2 mmol/L ammonium formate and 2% formic acid, separated by a reversed phase HPLC on an Atlantis dC18 column (4.6 mm × 50 mm; 3 µm), and analyzed by MS/MS using a TurboIonspray interface in the positive ion mode and multiple reaction monitoring. | | |
| Clinical Studies Supported | 1202V9218, 1311V921A, 1403V921D, 1204V9219, 1314V9231, 1315V9232 | | |
| Analyte | Naldemedine | Nor-naldemedine | Naldemedine 3-G |
| Lower Limit of Quantification | 0.0100 ng/mL | 0.0400 ng/mL | 0.0400 ng/mL |
| Calibration Range | 0.01 to 10 ng/mL | 0.04 to 20 ng/mL | 0.04 to 20 ng/mL |
| QC Levels | 0.01, 0.03, 5, 7.5 ng/mL | 0.04, 0.12, 10, 15 ng/mL | 0.04, 0.12, 10, 15 ng/mL |
| Within-run Precision (%CV) | 1.13% to 12.0% | 0.742% to 9.38% | 1.44% to 10.6% |
| Between-run Precision (%CV) | 2.44% to 7.11% | 2.81% to 6.13% | 3.08% to 6.64% |
| Accuracy (%Bias) | −1.41% to 5.45% | −0.0174% to 4.86% | −3.14% to 2.99% |
| Recovery | 79.4% to 83.5% | 76.4% to 82.7% | 77.5% to 81.1% |
| Stability in Human Plasma | Stable after 4 freeze-thaw cycles at −20°C and −80°C, at least 23 hours 55 minutes at room temperature, and at least 23 hours 35 minutes at 4°C | | |
| | at least 6 days at −20°C, at least 569 days at −80°C ** | at least 6 days at −20°C, at least 569 days at −80°C ** | at least 110 days at −20°C *, at least 569 days at −80°C ** |
| Processed Extract Stability | Stable at least 94 hours 31 minutes at room temperature | | |

*: This long-term stability test was conducted in the study, 1403V921D (140135).
**: This long-term stability test was conducted in the study, 1204V9219 (120368).

表 2.7.1.4-7 ヒト血漿試料中のモルヒネ及び代謝物の LC/MS/MS による分析法の詳細

| | | | |
|---|---|---|---|
| Study No. | S-297995-CF-243-N (6818.042911) | | |
| CTD Location | M5.3.1.4-08 | | |
| GLP compliance | No | | |
| Test Site | inVentiv Health Clinique, Inc. (US) (Formerly PharmaNet USA, Inc.) | | |
| Species | Human | | |
| Matrix | Plasma (heparin) | | |
| Method Summary | Morphine and its metabolites (morphine-3-glucuronide (morphine 3-G) and morphine-6-glucuronide (morphine 6-G)) were extracted from 500 µL of human plasma containing stable isotope labeled internal standards and diluted with water by solid phase extraction using methanol. The extracts were evaporated and dissolved with acetonitrile/water/formic acid (88:12:1), separated by a normal phase HPLC on a Luna Silica column (2.0 mm × 50 mm; 5 µm), and analyzed by MS/MS using a TurboIonspray interface in the positive ion mode and multiple reaction monitoring. | | |
| Clinical Studies Supported | 1101V9216 | | |
| Analyte | Morphine | Morphine 3-G | Morphine 6-G |
| Lower Limit of Quantification | 0.500 ng/mL | 10.0 ng/mL | 2.00 ng/mL |
| Calibration Range | 0.5 to 100 ng/mL | 10 to 2000 ng/mL | 2 to 400 ng/mL |
| QC Levels | 0.5, 30, 100 ng/mL | 10, 600, 2000 ng/mL | 2, 120, 400 ng/mL |
| Within-run Precision (%CV) | 2.70% to 7.11% | 1.72% to 5.39% | 1.42% to 5.64% |
| Between-run Precision (%CV) | 3.22% to 8.51% | 3.21% to 4.69% | 2.56% to 5.66% |
| Accuracy (%Bias) | −0.333% to 1.00% | −6.00% to 2.33% | −2.00% to 2.50% |
| Recovery | 89.0% to 94.5% | 54.3% to 70.0% | 50.4% to 62.1% |
| Stability in Human Plasma | Stable after 4 freeze-thaw cycles at −20°C, at least 26 hours at room temperature, and at least 16 days at −20°C | | |
| Processed Extract Stability | Stable at least 78 hours at room temperature | | |

表 2.7.1.4-8　ヒト全血試料中のシクロスポリン A の LC/MS/MS による分析法の詳細

| | |
|---|---|
| Study No. | 55187AFOY |
| CTD Location | M5.3.1.4-09 |
| GLP compliance | No |
| Test Site | inVentiv Health Clinique, Inc. (Canada) (Formerly PharmaNet Canada, Inc.) |
| Species | Human |
| Matrix | Whole blood (EDTA) |
| Method Summary | Cyclosporin A was extracted from 100 µL of human whole blood by liquid-liquid extraction using hexane/ ethyl acetate (85:15) with cyclosporin D as an internal standard. The upper layer was evaporated and dissolved with acetonitrile/water (1:1), separated by a reversed phase HPLC on a Zorbax 300SB CN column (4.6 mm × 50 mm; 5 µm), and analyzed by MS/MS using a TurboIonspray interface in the positive ion mode and multiple reaction monitoring. |
| Clinical Studies Supported | 1202V9218 |
| Analyte | Cyclosporin A |
| Lower Limit of Quantification | 5.00 ng/mL |
| Calibration Range | 5 to 2500 ng/mL |
| QC Levels | 5, 15, 1250, 1875 ng/mL |
| Within-run Precision (%CV) | 2.84% to 3.48% |
| Between-run Precision (%CV) | 3.70% to 6.12% |
| Accuracy (%Bias) | −4.64% to 0.30% |
| Recovery | 64.09% to 68.26% |
| Stability in Human Whole Blood | Stable after 4 freeze-thaw cycles at −80°C, at least 52 days at −80°C, at least 26 hours 13 minutes at room temperature, and at least 24 hours 18 minutes at 4°C |
| Processed Extract Stability | Stable at least 96 hours 35 minutes at room temperature |

表 2.7.1.4-9　ヒト血漿試料中のリファンピンの LC/MS/MS による分析法の詳細

| | |
|---|---|
| Study No. | 135082AINZ, 135082AKCV |
| CTD Location | M5.3.1.4-10 |
| GLP compliance | No |
| Test Site | inVentiv Health Clinique, Inc. (Canada) (Formerly PharmaNet Canada, Inc.) |
| Species | Human |
| Matrix | Plasma (EDTA) |
| Method Summary | Rifampin was extracted from 50 µL of human plasma by protein precipitation using methanol with 5% ascorbic acid and stable isotope labeled internal standard. The extracts were diluted with methanol/water/formic acid (700:300:1), separated by a reversed phase HPLC on an ACE 3 C18 column (4.6 mm × 30 mm; 3 µm), and analyzed by MS/MS using a TurboIonspray interface in the positive ion mode and multiple reaction monitoring. |
| Clinical Studies Supported | 1403V921D |
| Analyte | Rifampin |
| Lower Limit of Quantification | 50 ng/mL |
| Calibration Range | 50 to 12500 ng/mL |
| QC Levels | 50, 150, 6250, 9375 ng/mL |
| Within-run Precision (%CV) | 0.92% to 3.72% |
| Between-run Precision (%CV) | 2.75% to 6.58% |
| Accuracy (%Bias) | −10.05% to −3.68% |
| Recovery | 86.84% to 100.68% |
| Stability in Human Plasma | Stable after 4 freeze-thaw cycles at −20°C and −80°C, at least 185 days at −20°C and −80°C, and at least 24 hours at room temperature and 4°C |
| Processed Extract Stability | Stable at least 96 hours 10 minutes at room temperature |

表 2.7.1.4-10 ヒト血漿試料中のモキシフロキサシンの LC/MS/MS による分析法の詳細

| | |
|---|---|
| Study No. | 105055AAVP |
| CTD Location | M5.3.1.4-11 |
| GLP compliance | No |
| Test Site | inVentiv Health Clinique, Inc. (Canada) (Formerly PharmaNet Canada, Inc.) |
| Species | Human |
| Matrix | Plasma (EDTA) |
| Method Summary | Moxifloxacin was extracted from 100 µL of human plasma containing gatifloxacin as an internal standard and diluted with 10 mmol/L sodium carbonate (pH 5.0) by solid phase extraction using methanol/water (80:20). The extracts were evaporated and dissolved with water/methanol (60:40), separated by a reversed phase HPLC on a Zorbax SB-C18 column (3.0 mm × 30 mm; 3.5 µm), and analyzed by MS/MS using a TurboIonspray interface in the positive ion mode and multiple reaction monitoring. |
| Clinical Studies Supported | 1204V9219 |
| Analyte | Moxifloxacin |
| Lower Limit of Quantification | 10.0 ng/mL |
| Calibration Range | 10 to 5000 ng/mL |
| QC Levels | 10, 30, 1750, 3750 ng/mL |
| Within-run Precision (%CV) | 1.40% to 3.51% |
| Between-run Precision (%CV) | 3.83% to 8.84% |
| Accuracy (%Bias) | −2.22% to 2.99% |
| Recovery | 82.28% to 96.48% |
| Stability in Human Plasma | Stable after 4 freeze-thaw cycles at −20°C and −80°C, at least 1165 days at −20°C, at least 1261 days at −80°C, at least 23 hours 45 minutes at room temperature, and at least 24 hours 5 minutes at 4°C |
| Processed Extract Stability | Stable at least 56 hours 36 minutes at 4°C |

表 2.7.1.4-11 ヒト血漿試料中のフルコナゾール，イトラコナゾール，ヒロドキシイトラコナゾールの LC/MS/MS による分析法の詳細

| | | | |
|---|---|---|---|
| Study No. | PBC998-219 | | |
| CTD Location | M5.3.1.4-12 | | |
| GLP compliance | No | | |
| Test Site | Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd. | | |
| Species | Human | | |
| Matrix | Plasma (heparin) | | |
| Method Summary | Fluconazole, itraconazole, and hydroxy itraconazole were extracted from 100 µL of human plasma diluted with 1% formic acid and stable isotope labeled internal standards by solid phase extraction using 30% acetonitrile or 1% formic acid in acetonitrile. Each fraction was diluted with 1% formic acid and separated by a reversed phase HPLC on a CAPCELL PAK C18 MG II column (2.0 mm × 50 mm; 3 µm), and analyzed by MS/MS using a TurboIonspray interface in the positive ion mode and multiple reaction monitoring. | | |
| Clinical Studies Supported | 1502V921E | | |
| Analyte | Fluconazole | Itraconazole | Hydroxy itraconazole |
| Lower Limit of Quantification | 20.0 ng/mL | 1.00 ng/mL | 1.00 ng/mL |
| Calibration Range | 20 to 20000 ng/mL | 1 to 1000 ng/mL | 1 to 1000 ng/mL |
| QC Levels | 20, 40, 1000, 16000 ng/mL | 1, 2, 50, 800 ng/mL | 1, 2, 50, 800 ng/mL |
| Within-run Precision (%CV) | 2.4% to 3.6% | 1.4% to 7.9% | 0.6% to 10.6% |
| Between-run Precision (%CV) | 1.9% to 8.7% | 2.0% to 6.7% | 1.4% to 11.4% |
| Accuracy (%Bias) | 0.6% to 4.0% | −2.0% to 5.0% | −3.9% to −1.8% |
| Recovery | 79.6% to 89.7% | 50.2% to 53.3% | 55.9% to 59.7% |
| Stability in Human Plasma | Stable after 3 freeze-thaw cycles at −20°C and −80°C, at least 24 hours at room temperature, and at least 195 days at −20°C and −80°C | | |
| Processed Extract Stability | Stable at least 73 hours at 4°C | | |

表 2.7.1.4-12 ヒト尿試料中の naldemedine 及び代謝物の LC/MS/MS による分析法の詳細 (1)

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Study No. | R-297995-CF-114-N (PBC055-109), S-297995-CF-116-N (PBC055-116) | | | | |
| CTD Location | M5.3.1.4-13, M5.3.1.4-14 | | | | |
| GLP compliance | No | | | | |
| Test Site | Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd. | | | | |
| Species | Human | | | | |
| Matrix | Urine | | | | |
| Method Summary | Naldemedine and its metabolites (nor-naldemedine, naldemedine 3-G, naldemedine 6-G, and benzamidine) were extracted from 200 µL of human composite urine (urine/2-propanol (1:1)) with methanol and stable isotope labeled internal standards by protein precipitation. The extracts were diluted with 100 mmol/L ammonium formate (pH 9.5), separated by a mixed mode of strong cation-exchange and reversed phase HPLC on a CAPCELL PAK CR 1:20 column (2.0 mm × 150 mm; 5 µm), and analyzed by MS/MS using a TurboIonspray interface in the positive ion mode and multiple reaction monitoring. | | | | |
| Clinical Studies Supported | 0824V9211, 1401V921B, 1402V921C | | | | |
| Analyte | Naldemedine | Nor-naldemedine | Naldemedine 3-G | Naldemedine 6-G | Benzamidine |
| Lower Limit of Quantification | 0.100 ng/mL | 0.400 ng/mL | 0.400 ng/mL | 0.200 ng/mL | 3.00 ng/mL |
| Calibration Range | 0.1 to 100 ng/mL | 0.4 to 400 ng/mL | 0.4 to 400 ng/mL | 0.2 to 200 ng/mL | 3 to 100 ng/mL |
| QC Levels | 0.2, 3, 80 ng/mL | 0.8, 12, 320 ng/mL | 0.8, 12, 320 ng/mL | 0.4, 6, 160 ng/mL | 6, 15, 80 ng/mL |
| Within-run Precision (%CV) | 3.7% to 7.7% | 3.6% to 8.1% | 2.9% to 9.0% | 3.9% to 8.8% | 2.6% to 7.7% |
| Between-run Precision (%CV) | 6.1% to 7.1% | 5.3% to 9.6% | 5.6% to 6.6% | 6.0% to 6.9% | 6.5% to 9.1% |
| Accuracy (%Bias) | 2.0% to 7.6% | −0.8% to 4.1% | 3.3% to 7.8% | 5.8% to 9.4% | −3.3% to 0.0% |
| Recovery | 111.0% to 142.4% | 97.6% to 115.6% | 91.6% to 104.4% | 100.3% to 107.3% | 38.7% to 39.2% |
| Stability in Human Composite Urine | Stable after 3 freeze-thaw cycles at −20°C and −80°C, at least 369 days at −20°C and −80°C, and at least 24 hours at room temperature | | | | |
| Stability in Human Urine | Stable at least 24 hours at room temperature | | | | |
| Processed Extract Stability | Stable at least 101 hours at 4°C | | | | |

表 2.7.1.4-13 ヒト尿試料中の naldemedine 及び代謝物の LC/MS/MS による分析法の詳細 (2)

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Study No. | S-297995-CF-166-N (NB09051V), S-297995-CF-173-N (NB09061S) | | | | | |
| CTD Location | M5.3.1.4-15, M5.3.1.4-16 | | | | | |
| GLP compliance | No | | | | | |
| Test Site | Sumika Chemical Analysis Service, Ltd. | | | | | |
| Species | Human | | | | | |
| Matrix | Urine | | | | | |
| Method Summary | Naldemedine and its metabolites (nor-naldemedine, naldemedine 3-G, naldemedine 6-G, naldemedine-CA, and benzamidine) were extracted from 200 µL of human composite urine (urine/2-propanol (1:1)) with methanol containing stable isotope labeled internal standards by protein precipitation. The extracts were diluted with 0.1 mol/L ammonium formate (pH 9.5), separated by a mixed mode of strong cation-exchange and reversed phase HPLC on a CAPCELL PAK CR 1:20 column (2.0 mm × 150 mm; 5 µm), and analyzed by MS/MS using a TurboIonspray interface in the positive ion mode and multiple reaction monitoring. | | | | | |
| Clinical Studies Supported | 0917V9213 | | | | | |
| Analyte | Naldemedine | Nor-naldemedine | Naldemedine 3-G | Naldemedine 6-G | Naldemedine-CA | Benzamidine |
| Lower Limit of Quantification | 0.100 ng/mL | 0.400 ng/mL | 0.400 ng/mL | 0.200 ng/mL | 0.400 ng/mL | 0.300 ng/mL |
| Calibration Range | 0.1 to 100 ng/mL | 0.4 to 400 ng/mL | 0.4 to 400 ng/mL | 0.2 to 200 ng/mL | 0.4 to 400 ng/mL | 0.3 to 100 ng/mL |
| QC Levels | 0.1, 10, 100 ng/mL | 0.4, 40, 400 ng/mL | 0.4, 40, 400 ng/mL | 0.2, 20, 200 ng/mL | 0.4, 40, 400 ng/mL | 0.3, 25, 100 ng/mL |
| Within-run Precision (%CV) | 1.2% to 6.6% | 2.5% to 8.2% | 1.9% to 15.5% | 1.6% to 7.7% | 3.2% to 9.1% | 0.9% to 17.5% |
| Between-run Precision (%CV) | 4.2% to 7.8% | 4.9% to 13.2% | 4.1% to 14.6% | 3.6% to 8.5% | 3.9% to 7.7% | 4.7% to 11.7% |
| Accuracy (%Bias) | −3.1% to 9.1% | −5.2% to 1.7% | −5.5% to −3.4% | −3.1% to 10.1% | −3.3% to 9.7% | −8.0% to −0.1% |
| Recovery | 77.6% to 94.0% | 88.6% to 97.4% | 81.5% to 93.9% | 73.2% to 76.1% | 86.3% to 89.9% | 105.7% to 120.5% |
| Stability in Human Composite Urine | Stable after 5 freeze-thaw cycles at −20°C and −80°C, and at least 24 hours at room temperature | | | | | |
| | at least 27 days at −20°C and −80°C | at least 27 days at −20°C and −80°C | at least 27 days at −20°C and −80°C | at least 27 days at −20°C and −80°C | at least 369 days at −20°C and −80°C | at least 27 days at −20°C and −80°C |
| Stability in Human Urine | Stable at least 24 hours at room temperature | | | | | |
| Processed Extract Stability | Stable at least 48 hours at 4°C | | | | | |

表 2.7.1.4-14 ヒト尿試料中の naldemedine 及び代謝物の LC/MS/MS による分析法の詳細 (3)

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Study No. | S-297995-CF-201-N (6234) | | | | | |
| CTD Location | M5.3.1.4-05 | | | | | |
| GLP compliance | No | | | | | |
| Test Site | inVentiv Health Clinique, Inc. (US) (Formerly PharmaNet USA, Inc.) | | | | | |
| Species | Human | | | | | |
| Matrix | Urine | | | | | |
| Method Summary | Naldemedine and its metabolites (nor-naldemedine, naldemedine 3-G, naldemedine 6-G, naldemedine- CA, and benzamidine) were extracted from 200 µL of human composite urine (urine/2-propanol (1:1)) containing stable isotope labeled internal standards by protein precipitation using methanol. The extracts were mixed with 0.1 mol/L ammonium formate (pH 9.5), evaporated and dissolved with 0.1 mol/L ammonium formate (pH 9.5)/methanol (1:4), separated by a reversed phase HPLC on a YMC ODS-AQ column (2.0 mm × 150 mm; 120 Å; 3 µm), and analyzed by MS/MS using a TurboIonspray interface in the positive ion mode and multiple reaction monitoring. | | | | | |
| Clinical Studies Supported | 1016V9215 | | | | | |
| Analyte | Naldemedine | Nor-naldemedine | Naldemedine 3-G | Naldemedine 6-G | Naldemedine-CA | Benzamidine |
| Lower Limit of Quantification | 0.100 ng/mL | 1.20 ng/mL | 1.20 ng/mL | 0.600 ng/mL | 1.20 ng/mL | 1.20 ng/mL |
| Calibration Range | 0.1 to 100 ng/mL | 1.2 to 400 ng/mL | 1.2 to 400 ng/mL | 0.6 to 200 ng/mL | 1.2 to 400 ng/mL | 1.2 to 100 ng/mL |
| QC Levels | 0.1, 10, 100 ng/mL | 1.2, 40, 400 ng/mL | 1.2, 40, 400 ng/mL | 0.6, 20, 200 ng/mL | 1.2, 40, 400 ng/mL | 1.2, 25, 100 ng/mL |
| Within-run Precision (%CV) | 0.976% to 8.35% | 1.00% to 3.10% | 0.956% to 4.96% | 0.574% to 8.22% | 0.689% to 2.50% | 0.506% to 8.46% |
| Between-run Precision (%CV) | 4.70% to 11.9% | 1.87% to 2.67% | 1.94% to 3.78% | 2.22% to 5.68% | 1.79% to 2.56% | 1.20% to 5.54% |
| Accuracy (%Bias) | −8.20% to 2.00% | −5.25% to 12.5% | 3.00% to 15.8% | 1.17% to 3.00% | −1.50% to 12.5% | 2.00% to 5.83% |
| Recovery | 31.7% to 39.7% | 34.4% to 37.6% | 33.6% to 38.3% | 33.8% to 36.2% | 33.0% to 36.2% | 33.9% to 36.9% |
| Stability in Human Composite Urine | Stable after 4 freeze-thaw cycles at −20°C and −80°C, and at least 24 hours at room temperature | | | | | |
| Processed Extract Stability | Stable at least 130 hours at 4°C | | | | | |

表 2.7.1.4-15 ヒト血清及び限外ろ液試料中の naldemedine の LC/MS/MS による分析法の詳細

| | | |
|---|---|---|
| Study No. | S-297995-CF-294-L (13-8536), S-297995-CF-300-L (14-8586), | |
| CTD Location | M5.3.1.4-17, M5.3.1.4-18 | |
| GLP compliance | Yes | |
| Test Site | Huntingdon Life Sciences, Inc. | |
| Species | Human | |
| Matrix | Serum and Serum Ultrafiltrate | |
| Method Summary | Naldemedine was extracted from 50 µL of human serum or serum ultrafiltrate containing naldemedine-$^{15}N_5$ as an internal standard and diluted with 100 mmol/L ammonium formate (pH 9.5) by solid phase extraction using acetonitrile/formic acid (50:1). The extracts were evaporated and dissolved with 0.1% formic acid in acetonitrile/0.1% formic acid in 20 mmol/L ammonium formate (95:5), separated by hydrophilic interaction HPLC on an Atlantis HILIC column (2.1 mm × 50 mm; 3 µm), and analyzed by MS/MS using a TurboIonspray interface in the positive ion mode and multiple reaction monitoring. | |
| Clinical Studies Supported | 1401V921B, 1402V921C | |
| Analyte | Naldemedine | |
| Matrix | Serum | Serum Ultrafiltrate |
| Lower Limit of Quantification | 0.0500 ng/mL | 0.00586 ng/mL |
| Calibration Range | 0.05 to 20 ng/mL | 0.00586 to 1.17 ng/mL |
| QC Levels | 0.05, 0.15, 4, 15, 20 ng/mL | 0.00586, 0.0176, 0.176, 0.878, 1.17 ng/mL |
| Within-run Precision (%CV) | 1.7% to 11.9% | 1.6% to 9.5% |
| Between-run Precision (%CV) | 2.4% to 9.1% | 3.9% to 10.9% |
| Accuracy (%Bias) | 3.2% to 6.3% | −5.7% to 6.0% |
| Recovery | 17.6% to 20.0% | 59.2% to 72.9% |
| Stability in Human Serum or Serum Ultrafiltrate | Stable after 4 freeze-thaw cycles at −80°C, at least 210 days at −80°C, at least 4 hours 16 minutes at room temperature, and at least 2 hours 13 minutes at 37°C | Stable after 3 freeze-thaw cycles at −80°C, at least 44 days at −80°C, at least 4 hours 4 minutes at room temperature, and at least 2 hours 8 minutes at 37°C |
| Processed Extract Stability | Stable at least 82 hours 57 minutes at 4°C | Stable at least 76 hours 9 minutes at 4°C |

表 2.7.1.4-16 ヒト血液透析液試料中の naldemedine の LC/MS/MS による分析法の詳細

| | |
|---|---|
| Study No. | S-297995-CF-312-N (PBC055-480), S-297995-CF-325-N (PBC055-486) |
| CTD Location | M5.3.1.4-19, M5.3.1.4-20 |
| GLP compliance | No |
| Test Site | Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd. |
| Species | Human |
| Matrix | Hemodialysis Dialysate |
| Method Summary | Naldemedine was extracted from 50 µL of hemodialysis dialysate containing naldemedine-$^{15}N d_5$ as an internal standard and diluted with 100 mmol/L ammonium formate (pH 9.5) by solid phase extraction using acetonitrile/formic acid (50:1). The extracts were evaporated and dissolved with a 95:5 mixture of water/ 1 mol/L ammonium formate/formic acid (980:20:1) and acetonitrile/formic acid (1000:1), separated by hydrophilic interaction HPLC on an Atlantis HILIC column (2.1 mm × 50 mm; 3 µm), and analyzed by MS/MS using a TurboIonspray interface in the positive ion mode and multiple reaction monitoring. |
| Clinical Studies Supported | 1401V921B |
| Analyte | Naldemedine |
| Lower Limit of Quantification | 0.00500 ng/mL |
| Calibration Range | 0.005 to 5 ng/mL |
| QC Levels | 0.005, 0.01, 0.25, 4 ng/mL |
| Within-run Precision (%CV) | 2.9% to 8.7% |
| Between-run Precision (%CV) | 3.4% to 9.5% |
| Accuracy (%Bias) | −5.3% to 7.2% |
| Recovery | 63.8% to 69.6% |
| Stability in Human Hemodialysis Dialysate | Stable after 3 freeze-thaw cycles at −80°C, at least 43 days at −20°C, at least 207 days at −80°C, at least 24 hours at room temperature |
| Processed Extract Stability | Stable at least 76 hours at 4°C |

# スインプロイク錠0.2mg

第2部 (モジュール2) : CTDの概要 (サマリー)

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

塩野義製薬株式会社

# 目次

略号及び用語定義一覧表 4
2.7.2 臨床薬理試験 7
2.7.2.1 背景及び概観 7
2.7.2.1.1 ヒト生体試料試験 7
2.7.2.1.2 臨床薬理試験 9
2.7.2.1.3 臨床薬理特性に関する概括 11
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 14
2.7.2.2.1 健康成人における検討 14
2.7.2.2.1.1 第 1 相単回投与試験 (V9211) 14
2.7.2.2.1.2 第 1 相反復投与試験 (V9213) 17
2.7.2.2.1.3 マスバランス試験 (V9215) 20
2.7.2.2.1.4 第 1 相オピオイド誘発嘔気嘔吐単回投与試験 (V9216) 24
2.7.2.2.2 患者集団における薬物動態試験 28
2.7.2.2.2.1 海外第 2 相オピオイド誘発性消化管障害単回投与試験 (V9214) 28
2.7.2.2.2.2 国内後期第 2 相がん患者対象用量設定試験 (V9222) 30
2.7.2.2.2.3 国内第 3 相がん患者対象検証試験 (V9236) 31
2.7.2.2.2.4 国内第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238) 31
2.7.2.2.2.5 国内第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象オキシコドン塩酸塩併用オープンラベル試験 (V9239) 32
2.7.2.2.2.6 海外後期第 2 相非がん性慢性疼痛患者対象用量設定試験 (V9221) 32
2.7.2.2.2.7 海外第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象検証試験 (V9231, V9232) 34
2.7.2.2.3 内的要因の検討 34
2.7.2.2.3.1 腎機能障害患者での PK 試験 (V921B) 34
2.7.2.2.3.2 肝機能障害患者での PK 試験 (V921C) 37
2.7.2.2.4 外的要因の検討 39
2.7.2.2.4.1 P-gp 阻害薬シクロスポリンとの DDI 試験 (V9218) 39
2.7.2.2.4.2 CYP3A 誘導薬リファンピシンとの DDI 試験 (V921D) 41
2.7.2.2.4.3 CYP3A 阻害薬イトラコナゾール及びフルコナゾールとの DDI 試験 (V921E) 43
2.7.2.2.5 健康成人での PD 試験及び PK/PD 試験 47
2.7.2.2.5.1 Thorough QT/QTc 試験 (V9219) 47
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 51
2.7.2.3.1 吸収と曝露 51
2.7.2.3.2 分布 52
2.7.2.3.3 代謝 53
2.7.2.3.4 排泄 56
2.7.2.3.5 薬物動態に変動を及ぼす要因の検討 56
2.7.2.3.5.1 年齢の影響 56

2.7.2.3.5.2 性別の影響 ..... 56
2.7.2.3.5.3 体重の影響 ..... 57
2.7.2.3.5.4 人種/民族の影響 ..... 58
2.7.2.3.5.5 肝機能の影響 ..... 59
2.7.2.3.5.6 腎機能の影響 ..... 60
2.7.2.3.5.7 健康成人と OIC 患者との薬物動態比較 ..... 61
2.7.2.3.6 薬物相互作用 ..... 62
2.7.2.3.6.1 他の薬物の薬物動態に及ぼすナルデメジンの影響 ..... 62
2.7.2.3.6.2 ナルデメジンの薬物動態に及ぼす他の薬物の影響 ..... 62
2.7.2.3.6.3 生理学的薬物動態モデルによる CYP3A 誘導薬エファビレンツとの薬物相互作用の予測 ..... 63
2.7.2.3.6.4 第 2 相及び第 3 相試験で P-gp 阻害薬，CYP3A 阻害薬あるいは誘導薬を併用した時の薬物動態 ..... 64
2.7.2.3.6.5 胃酸分泌抑制剤との薬物相互作用 ..... 69
2.7.2.3.7 母集団薬物動態解析 ..... 69
2.7.2.3.8 曝露量 - 反応関係 (PK/PD) ..... 77
2.7.2.4 特別な試験 ..... 89
2.7.2.5 付録 ..... 90

# 略号及び用語定義一覧表

| 略号 | 英語 | 日本語 |
|---|---|---|
| AE | adverse event | 有害事象 |
| ALT | alanine aminotransferase | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| ANOVA | analysis of variance | 分散分析 |
| AST | aspartate aminotransferase | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| AUC | area under the plasma concentration-time curve | 血漿中薬物濃度–時間曲線下面積 |
| $AUC_{0\text{-inf}}$ | AUC extrapolated to infinity | 台形法により算出した無限大時間までの血漿中薬物濃度–時間曲線下面積 |
| $AUC_{0\text{-last}}$ | AUC from 0 to the time point of the last measurable plasma concentration | 台形法により算出した濃度測定可能最終時点までの血漿中薬物濃度–時間曲線下面積 |
| $AUC_{0\text{-}\tau}$ | AUC from 0 to the time point of the dosing interval | 台形法により算出した投与間隔τにおける血漿中濃度–時間曲線下面積 |
| BCRP | breast cancer resistance protein | — |
| BMI | body mass index | — |
| CLcr | creatinine clearance | クレアチニンクリアランス |
| CL/F | apparent total clearance | みかけの全身クリアランス |
| $CL_R$ | renal clearance | 腎クリアランス |
| $C_{max}$ | maximum plasma concentration | 最高血漿中薬物濃度 |
| CV% | coefficient of variation | 変動係数% |
| CYP | cytochrome P450 | チトクローム P450 |
| DDI | drug-drug interaction | 薬物相互作用 |
| eGFR | estimated glomerular filtration rate | 推定糸球体濾過量 |
| Emax | maximum effect | 最大効果 |
| ESRD | end-stage renal disease | 末期腎不全 |
| Feu | fraction of dose excreted in urine | 尿中排泄率 |
| GFR | glomerular filtration rate | 糸球体濾過量 |
| HSA | human serum albumin | ヒト血清アルブミン |
| Ka | absorption rate constant | 吸収速度定数 |
| M3G | morphine-3-glucuronide | モルヒネ-3-グルクロナイド |
| M6G | morphine-6-glucuronide | モルヒネ-6-グルクロナイド |

| | | |
|---|---|---|
| MDRD | modification of Diet in Renal Disease | — |
| $MR_{AUC}$ | metabolic ratio of AUC | 未変化体の AUC に対する代謝物の AUC の比 |
| $MRc_{max}$ | metabolic ratio of $C_{max}$ | 未変化体の $C_{max}$ に対する代謝物の $C_{max}$ の比 |
| $MSO_4$ | morphine sulfate | モルヒネ硫酸塩 |
| NA | not applicable | 不適用 |
| Naldemedine | — | ナルデメジン，S-297995 (開発コード番号) |
| NC | not calculated | 算出不能 |
| OAT | organic anion transporter | 有機アニオントランスポーター |
| OATP | organic anion transporting polypeptide | 有機アニオントランスポーターポリペプチド |
| OBD | opioid-induced bowel dysfunction | オピオイド誘発性消化管障害 |
| OCT | organic cation transporter | 有機カチオントランスポーター |
| OIC | opioid-induced constipation | オピオイド誘発性便秘症 |
| OINE | opioid-induced nausea and emesis | オピオイド誘発嘔気嘔吐 |
| PBPK | physiologically based pharmacokinetic | 生理学的薬物動態 |
| P-gp | P-glycoprotein | P 糖たん白質 |
| PK | pharmacokinetics | 薬物動態 |
| PK/PD | pharmacokinetics/pharmacodynamics | 薬物動態/薬力学 |
| Q/F | apparent inter-compartmental clearance | みかけのコンパートメント間のクリアランス |
| QTc | corrected QT | 補正 QT (間隔) |
| QTcF | ECG QT interval corrected for heart rate using Fridericia's Formula | Fridericia 法による補正 QT (間隔) |
| $R_{AUC}$ | accumulation ratio of AUC | $AUC_{0-\tau}$ の蓄積比 |
| $R_{Cmax}$ | accumulation ratio of $C_{max}$ | $C_{max}$ の蓄積比 |
| S-8117 | — | オキシコドン塩酸塩の治験薬コード |
| SBM | spontaneous bowel movement | 自発的排便 |
| SD | standard deviation | 標準偏差 |
| $t_{1/2,z}$ | terminal elimination half-life | 終末相消失半減期 |
| TEAE | treatment-emergent adverse event | 治療下で発現した有害事象 |
| $T_{max}$ | time to maximum plasma concentration | 最高血漿中薬物濃度到達時間 |

| | | |
|---|---|---|
| UGT | Uridine diphosphate glucuronosyltransferase | ウリジン 2 リン酸-グルクロン酸転移酵素 |
| Vc/F | apparent volume of central compartment | 中央コンパートメントのみかけの分布容積 |
| Vp/F | apparent volume of peripheral compartment | 末梢コンパートメントのみかけの分布容積 |
| $V_Z$/F | apparent terminal phase volume of distribution | みかけの終末相分布容積 |
| ΔQTcF | — | QTcF のベースラインからの変化量 |
| ΔΔQTcF | — | QTcF のベースラインからの変化量とプラセボ投与時の変化量との差 |

## 2.7.2 臨床薬理試験

### 2.7.2.1 背景及び概観

#### 2.7.2.1.1 ヒト生体試料試験

[Oxadiazole-$^{14}$C]-ナルデメジンのヒトにおける *in vitro* 血清たん白結合率は 93.2%～94.2%であった. また, ヒトにおける [oxadiazole-$^{14}$C]-ナルデメジンの *in vitro* 血球移行率は 13.9%～15.5%であり，血球移行性は低かった.

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において，ナルデメジンによる，チトクローム P450 (CYP) 1A2，CYP2A6，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1，CYP3A4/5 及び CYP4A11 の濃度依存的及び時間依存的な阻害能は 20 μmol/L (11413 ng/mL) まで軽微であった. ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験において, ナルデメジン曝露による CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4，ウリジン 2 リン酸-グルクロン酸転移酵素 (UGT) 1A2，UGT1A6 及び UGT2B7 の誘導は認められなかった．更に，5 μmol/L (2853 ng/mL) 以下の濃度では，ナルデメジンによる P-糖たん白質 (P-gp)，有機アニオントランスポーターポリペプチド (OATP) 1B1，OATP1B3，有機カチオントランスポーター (OCT) 1，OCT2，有機アニオントランスポーター (OAT) 1，OAT3 及び breast cancer resistance protein (BCRP) の阻害能は弱かった．以上の結果より，ナルデメジンが代謝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ことが示された.

ナルデメジンのヒト血漿中主代謝物としてnor-ナルデメジンが検出されたことから，nor-ナルデメジンのCYP阻害能，CYP誘導能及びトランスポーター阻害能を，臨床予定用量 (0.2 mg/日) における nor-ナルデメジンの $C_{max}$ (0.283 nmol/L; 0.146 ng/mL) を考慮した1及び20 nmol/L の濃度 (CYP誘導能の試験では，0.932及び18.6 nmol/L) で検討した．ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro* 試験において，nor-ナルデメジンによる CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A4/5 の濃度依存的及び時間依存的な阻害は認められなかった．ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験においても，nor-ナルデメジンによる CYP1A2，CYP2B6 及びCYP3A4 の誘導は認められなかった．更に，nor-ナルデメジンによる P-gp，OATP1B1，OATP1B3，OCT1，OCT2，OAT1，OAT3 及び BCRP の阻害能は弱かった．以上の結果より，nor-ナルデメジンもこれらの代謝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ことが示された.

組み換え代謝酵素及びヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験結果から，nor-ナルデメジンの生成は主に CYP3A4 により, 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) 及びナルデメジン 6-*O*-β-D-グルクロナイド (ナルデメジン 6-G) の生成はUGT1A3によることが明らかとなった．Nor-ナルデメジンがヒトの血漿中での主な代謝物であり，ナルデメジンは主に CYP3A4 により代謝されることが示された．また，微量の代謝物として，ナルデメジン 3-G 及びナルデメジン 6-G が血漿中に認められ，ナルデメジンの代謝に一部 UGT1A3 が関与すると考えられる．また，ナルデメジンは P-gp の基質でもある．したがって，CYP3A の阻害薬，誘導薬あるいは P-gp の阻害薬との併用は，ヒトでのナルデメジンの血漿中濃度に影響する可能性が考えられる．なお，ナルデメジンは OATP1B1，OATP1B3，OCT1，OCT2，OAT1，OAT3 及び BCRP の基質ではなかったことから，これらのトランスポーターに対する阻害薬の併用がナル

デメジンの体内動態に及ぼす影響はないと考えられた.

結合サイトの特異的阻害剤を用いた置換試験の結果より，ナルデメジントシル酸塩はヒト血清アルブミン (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 μmol/L (ナルデメジンとして 0.2 μg/mL) でのたん白結合率は変化しなかったことより，ナルデメジントシル酸塩のたん白結合率の変化に起因する薬物相互作用の可能性は低いことが示唆された.

表 2.7.2.1-1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

| 添付資料番号 | 試験種類・試験番号 | 試験名 |
|---|---|---|
| | 血清たん白結合 | |
| 5.3.2.1-01 | R-297995-PB-024-N | *In vitro* Protein Binding of [$^{14}$C]-RSC-297995 monotosylate |
| 5.3.2.1-02 | R-297995-PB-023-N | *In vitro* Plasma/Blood Cell Partitioning of [$^{14}$C]-RSC-297995 monotosylate |
| | 代謝 | |
| 5.3.2.3-01 | S-297995-CB-137-C | *In vivo* Metabolite Profiling of S-297995 after Single Oral Administration in Humans |
| 5.3.2.3-02 | 8230666 | Metabolite Profiling and Identification of Metabolites of [$^{14}$C]-S-297995 in Selected Human Plasma, Urine, and Feces Samples after a Single Oral Dose of [$^{14}$C]-S-297995 |
| 4.2.2.4-01 | S-297995-PF-200-N (8221179) | Identification of the Responsible Enzymes for [$^{14}$C]-S-297995 monotosylate Metabolism |
| | CYP 阻害/誘導 | |
| 5.3.2.2-01 | R-297995-PB-063-N | Study on the in vitro Major Metabolites of [$^{14}$C]-RSC-297995 monotosylate in Human |
| 5.3.2.2-02 | R-297995-PF-064-N (XT085020) | *In vitro* Enzyme Inhibition of RSC-297995 monotosylate in Human |
| 5.3.2.2-03 | S-297995-PB-338-N | CYP Inhibition by Nor-S-297995 in Human Liver Microsomes |
| 5.3.2.2-04 | S-297995-PF-176-N (8214143) | *In vitro* Enzyme Induction of S-297995 monotosylate in Human Hepatocytes |
| 5.3.2.2-05 | S-297995-PF-298-N (XT133131) | CYP2B6 Induction by S-297995 monotosylate in Human Hepatocytes |
| 5.3.2.2-06 | S-297995-PB-339-R | CYP Induction by Nor-S-297995 in Cultured Human Hepatocytes |
| | その他の試験 | |
| 4.2.2.6-01 | R-297995-PF-067-N (8SHIOP1) | Study on P-glycoprotein Mediated Drug Interaction of RSC-297995 monotosylate |
| 4.2.2.6-02 | S-297995-PF-285-N (12SHIOP2) | Substrate Assessments for Human Transporters of S-297995 Monotosylate |
| 4.2.2.6-03 | S-297995-PF-297-N (SOLVO-Shionogi-02-01Oct2013) | Inhibitor Assessments for Human Transporters of S-297995 monotosylate |
| 4.2.2.6-04 | S-297995-PF-340-N (GE-1425-G) | Inhibitor Assessment of Nor-S-297995 for Human Transporters |
| 5.3.2.1-03 | S-297995-PF-169-N | Protein Binding Sites of [oxadiazole-$^{14}$C]-S-297995 monotosylate |

#### 2.7.2.1.2 臨床薬理試験

ナルデメジンの薬物動態 (PK) と薬物動態/薬力学 (PK/PD) の関係の概要は, 健康被験者 (10 試験) 及び肝機能障害者あるいは腎機能障害者 (2 試験) を対象とした臨床薬理試験及び生物薬剤学試験 [2.7.1 項参照], PK を評価した第 2 相試験 (3 試験) 及び母集団薬物動態解析により PK を評価した第 3 相試験 (5 試験) に基づいている. ナルデメジンの PK を評価した臨床薬理試験, 第 2 相及び第 3 相試験の概要を表 2.7.2.1-2 及び付録 (表 2.7.2.5-1～表 2.7.2.5-3) に示す. 生物薬剤学試験 (V9212, V921A) の結果は 2.7.1.2 項に示す.

表 2.7.2.1-2 PK を評価した臨床試験の一覧

| 検討内容 | 添付資料番号<br>(試験番号) | 試験の略名 | 投与量 (製剤) | 投与方法 | 対象被験者 | 資料分類 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 健康成人における薬物動態 | 5.3.3.1-01<br>(V9211) | 第 1 相単回投与試験 | 0.1，0.3，1，3，10，30，100 mg，プラセボ<br>(液剤/懸濁剤) | 単回 | 日本人健康成人男性 | 評価 |
| | 5.3.3.1-02<br>(V9213) | 第 1 相反復投与試験 | 3，10，30 mg，プラセボ<br>(錠剤) | 反復<br>10 日間 | 日本人健康成人男性 | 評価 |
| | 5.3.3.1-03<br>(V9215) | マスバランス試験 | 2 mg<br>(液剤) | 単回 | 米国人健康成人男性 | 評価 |
| | 5.3.5.4-01<br>(V9216) | 第 1 相<br>オピオイド誘発性嘔気嘔吐単回投与試験 | 0.1，1，10 mg，プラセボ<br>(錠剤) | 単回 | 米国人健康成人 | 参考 |
| 患者における薬物動態 | 5.3.5.1-03<br>(V9214) | 海外第 2 相<br>オピオイド誘発性消化管障害単回投与試験 | 0.01，0.03，0.1，0.3，1，3 mg，プラセボ<br>(錠剤/液剤) | 単回 | 米国人オピオイド高度耐性の OBD を有する非がん性慢性疼痛患者 | 参考 |
| | 5.3.5.1-01<br>(V9222) | 国内後期第 2 相<br>がん患者対象用量設定試験 | 0.1，0.2，0.4 mg，プラセボ (錠剤) | 反復<br>14 日間 | 日本人及び韓国人の OIC を有するがん患者 | 評価 |
| | 5.3.5.1-02<br>(V9236) | 国内第 3 相<br>がん患者対象検証試験 | 0.2 mg，プラセボ<br>(錠剤) | 反復<br>14 日間 | 日本人の OIC を有するがん患者 | 評価 |
| | 5.3.5.2-02<br>(V9238) | 国内第 3 相<br>非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 | 0.2 mg (錠剤) | 反復<br>14 日間<br>(第 1 期) | 日本人の OIC を有する非がん性慢性疼痛患者 | 評価 |
| | 5.3.5.2-03<br>(V9239) | 国内第 3 相<br>非がん性慢性疼痛患者対象オキシコドン塩酸塩併用オープンラベル試験 | 0.2 mg (錠剤) | 反復<br>14 日間<br>(第 1 期) | 日本人の OIC を有する非がん性慢性疼痛患者 | 評価 |
| | 5.3.5.1-04<br>(V9221) | 海外後期第 2 相<br>非がん性慢性疼痛患者対象用量設定試験 | 0.1，0.2，0.4 mg，プラセボ<br>(錠剤) | 反復<br>28 日間 | 米国人 OIC を有する非がん性慢性疼痛患者 | 参考 |
| | 5.3.5.1-05<br>(V9231) | 海外第 3 相<br>非がん性慢性疼痛患者対象検証試験-1 | 0.2 mg，プラセボ<br>(錠剤) | 反復<br>12 週間 | 外国人 OIC を有する非がん性慢性疼痛患者 | 参考 |
| | 5.3.5.1-06<br>(V9232) | 海外第 3 相<br>非がん性慢性疼痛患者対象検証試験-2 | 0.2 mg，プラセボ<br>(錠剤) | 反復<br>12 週間 | 外国人 OIC を有する非がん性慢性疼痛患者 | 参考 |
| 内因性要因を検討した薬物動態試験 | 5.3.3.3-01<br>(V921B) | 腎機能障害患者での PK 試験 | 0.2 mg (錠剤) | 単回 | 米国人健康成人及び腎機能障害患者 | 評価 |
| | 5.3.3.3-02<br>(V921C) | 肝機能障害患者での PK 試験 | 0.2 mg (錠剤) | 単回 | 米国人健康成人及び肝機能障害患者 | 評価 |
| 外因性要因を検討した薬物 | 5.3.3.4-01<br>(V9218) | P-gp 阻害薬シクロスポリンとの DDI 試験 | 0.4 mg (錠剤)<br>シクロスポリン : 600 mg (液剤) | 単回 | 米国人健康成人男性 | 評価 |

| 検討内容 | 添付資料番号 (試験番号) | 試験の略名 | 投与量 (製剤) | 投与方法 | 対象被験者 | 資料分類 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 動態試験 | 5.3.3.4-02 (V921D) | CYP3A 誘導薬リファンピシンとの DDI 試験 | 0.2 mg (錠剤) リファンピシン：600 mg (カプセル) | 本剤：単回 併用薬:反復 (17 日間) | 米国人健康成人 | 評価 |
| | 5.3.3.4-03 (V921E) | CYP3A 阻害薬イトラコナゾール又はフルコナゾールとの DDI 試験 | 0.2 mg (錠剤) イトラコナゾール:200 mg (液剤) フルコナゾール：200 mg (カプセル) | 本剤：単回 併用薬:反復 (7 日間) | 日本人健康成人 | 評価 |
| 薬力学 | 5.3.4.1-01 (V9219) | Thorough QT/QTc 試験 | 0.2，1 mg，モキシフロキサシン:400 mg，プラセボ (錠剤) | 単回 | 米国人健康成人 | 評価 |

日本で実施された臨床試験で，韓国との共同治験を含む.
OBD オピオイド誘発性消化管障害．OIC オピオイド誘発性便秘症．DDI 薬物相互作用.

### 2.7.2.1.3 臨床薬理特性に関する概括

ナルデメジンの臨床薬理特性に関する概括を下記に示す.

- 商用製剤 0.2 mg 錠を空腹時単回投与した時，ナルデメジンは空腹時経口投与後速やかに吸収され，最高血漿中濃度到達時間 ($T_{max}$) の中央値は 0.75 時間 (範囲：0.5～2 時間)であった [V921A，2.7.1.2.3 項参照].
- 商用製剤 0.2 mg 錠を空腹時単回投与した時のナルデメジンの最高血漿中薬物濃度 ($C_{max}$) 及び台形法により算出した無限大時間までの血漿中薬物濃度–時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-}inf}$) の幾何平均 (幾何変動係数) は，3.07 (18.7%) ng/mL 及び 23.79 (17.1%) ng·hr/mL であった (V921A，2.7.1.2.3 項参照)．ナルデメジン液剤 (0.1～30 mg) 又は懸濁剤 (100 mg) を空腹時単回投与した時のナルデメジンの $C_{max}$ 及び血漿中薬物濃度–時間曲線下面積 (AUC) は，0.1～100 mg の範囲でほぼ用量に比例して増大した (V9211，2.7.2.2.1.1 項参照).
- 商用製剤 0.2 mg 錠を FDA 標準の高脂肪/高カロリー食摂取後に投与した時，空腹時投与に比べ $C_{max}$ は 35%減少し，$T_{max}$ は空腹時の 0.75 時間から 2.50 時間に遅延したが，$AUC_{0\text{-}inf}$ はほぼ同様の値であった．FDA 標準の高脂肪/高カロリー食摂取によるナルデメジンの薬物動態への臨床的に意味のある影響は認められなかった [V921A，2.7.1.2.3 項参照]．これらの結果から，ナルデメジンは，食事の制限なく投与することが可能と考えられる [2.7.1.3.2 項参照].
- ナルデメジン 3～30 mg (1 mg 錠又は 10 mg 錠) を 1 日 1 回 10 日間空腹時反復投与した時，血漿中ナルデメジン濃度は 2 日以内に定常状態に達し，$C_{max}$ (1～1.3 倍) 及び AUC (1～1.2 倍) はわずかに蓄積した (V9213，2.7.2.2.1.2 項参照).
- ヒトにおける血清たん白結合率は，93.2%～94.2%であった (試験報告書 R-297995-PB-024-N，添付資料 5.3.2.1-01).
- ヒトにおける [oxadiazole-$^{14}$C]-ナルデメジンの *in vitro* 血球移行率は 13.9%～15.5%であり，血球移行性は低かった (試験報告書 R-297995-PB-023-N，添付資料 5.3.2.1-02).
- 健康成人でのみかけの終末相分布容積 (Vz/F) は 155 L であった (V921D, 添付資料 5.3.3.4-02).
- ヒト肝ミクロソーム，CYP 又は UGT 組み換え酵素及び Caco-2 細胞を用いた *in vitro* 試験にお

いて，ナルデメジンは主に CYP3A4 によって代謝され，一部の代謝に UGT1A3 が寄与していること (試験報告書 S-297995-PF-200-N [8221179]，添付資料 4.2.2.4-01)，また P-gp の基質であることが示された (試験報告書 R-297995-PF-067-N [8SHIOP1]，添付資料 4.2.2.6-01).

- ナルデメジンは OATP1B1，OATP1B3，OCT1，OCT2，OAT1，OAT3 及び BCRP の基質ではなかった (試験報告書 S-297995-PF-285-N [12SHIOP2]，添付資料 4.2.2.6-02).
- 結合サイトの特異的阻害剤を用いた置換試験の結果より，ナルデメジントシル酸塩は 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) より 100 倍高い 0.35 µmol/L (ナルデメジンとして 0.2 µg/mL) でのたん白結合率は変化しなかったことより，ナルデメジントシル酸塩のたん白結合率の変化に起因する薬物相互作用の可能性は低いことが示唆された (試験報告書 S-297995-PF-169-N，添付資料 5.3.2.1-03).
- ナルデメジンは主に CYP3A4 により nor-ナルデメジンに代謝され，UGT1A3 によりナルデメジン 3-G へと代謝される．Nor-ナルデメジン及びナルデメジン 3-G の全身曝露量は，それぞれ未変化体の 9%～13%及び 1%～2%であった (V9215，2.7.2.2.1.3 項参照).
- 商用製剤 0.2 mg 錠を空腹時単回経口投与した時のナルデメジンの終末相消失半減期 ($t_{1/2,z}$) は約 11 時間であった [V921A，2.7.1.2.3 項参照].
- 放射能でラベルされたナルデメジン 2 mg を空腹時単回経口投与した時，[oxadiazole-$^{14}$C]-ナルデメジン投与では，投与された放射能の 57.3%及び 34.8%がそれぞれ尿及び糞中に排泄され，放射能の総回収率は約 92%であった．また，[carbonyl-$^{14}$C]-ナルデメジン投与では，投与された放射能の 20.4%及び 64.3%がそれぞれ尿及び糞中に排泄され，放射能の総回収率は約 85%であった (V9215，2.7.2.2.1.3 項参照).
- 投与量の約 20%が尿中に未変化体として排泄された．主要な尿中代謝物はベンズアミジンで，投与量の 32.5%が尿中に排泄された (V9215，2.7.2.2.1.3 項参照).
- P-gp 阻害薬であるシクロスポリンとの併用により，ナルデメジンの AUC は 1.78 倍 (90%信頼区間：1.57，2.02) に増大した (V9218，2.7.2.2.4.1 項参照)．したがって，P-gp 阻害薬との併用は，ナルデメジンの曝露を増大し，有害事象が発現する可能性がある．ナルデメジンと P-gp 阻害薬との併用には注意が必要である．
- 強い CYP3A 誘導薬であるリファンピシンとの併用で，ナルデメジンの AUC は 83% (90%信頼区間：81，85) 低下した (V921D，2.7.2.2.4.2 項参照)．したがって，強い CYP3A 誘導薬との併用は，ナルデメジンの曝露を減少し，臨床効果を減弱する可能性がある．ナルデメジンと強い CYP3A 誘導薬との併用には注意が必要である．
- 強い CYP3A 阻害薬 (及び P-gp 阻害薬) であるイトラコナゾールとの併用で，ナルデメジンの AUC は 2.91 倍 (90%信頼区間：2.64，3.22) に増大した (V921E，2.7.2.2.4.3 項参照)．したがって，強い CYP3A 阻害薬との併用は，ナルデメジンの曝露を増大し，有害事象が発現する可能性がある．ナルデメジンと強い CYP3A 阻害薬との併用には注意が必要である．
- 中程度の CYP3A 阻害薬フルコナゾールとの併用で，ナルデメジンの AUC は 1.90 倍 (90%信頼区間：1.80，2.00) に増大した (V921E，2.7.2.2.4.3 項参照)．したがって，中程度の CYP3A 阻害薬との併用は，ナルデメジンの曝露を増大し，有害事象が発現する可能性がある．ナル

デメジンと中等度の CYP3A 阻害薬との併用には注意が必要である.

- 生理学的薬物動態モデルを用いたシミュレーションにおいて，中程度の CYP3A 誘導薬であるエファビレンツの併用で，ナルデメジンの AUC は 48%低下すると予想された (試験報告書 S-297995-CB-341-N，添付資料 5.3.3.4-04).
- ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において, ナルデメジンによる, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1，CYP3A4/5 及び CYP4A11 の濃度依存的あるいは時間依存的な阻害能は, 20 μmol/L (11413 ng/mL) まで軽微であった (試験報告書 R-297995-PF-064-N [XT085020]，添付資料 5.3.2.2-02)．ナルデメジンがこれらの代謝酵素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ことが示された.
- ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において，nor-ナルデメジンによる CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A4/5 の濃度依存的及び時間依存的な阻害は，臨床予定用量 (0.2 mg/日) における nor-ナルデメジンの $C_{max}$ (0.283 nmol/L)を考慮した 1 及び 20 nmol/L の濃度で認められなかった (試験報告書 S-297995-PB-338-N，添付資料 5.3.2.2-03)．Nor-ナルデメジンがこれらの代謝酵素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ことが示された.
- ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験において，1 μmol/L (743 ng/mL) 以下の濃度では，ナルデメジン曝露による CYP1A2，CYP2B6，CYP3A4，UGT1A2，UGT1A6 及び UGT2B7 の誘導は認められなかった (試験報告書 S-297995-PF-176-N [8214143] 及び S-297995-PF-298-N [XT133131], 添付資料 5.3.2.2-04 及び 5.3.2.2-05)．ナルデメジンがこれらの代謝酵素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ことが示された.
- ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験において，nor-ナルデメジンによる CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 の誘導は, 臨床予定用量 (0.2 mg/日) における nor-ナルデメジンの $C_{max}$ (0.283 nmol/L) を考慮した 0.932 及び 18.6 nmol/L の濃度で認められなかった (試験報告書 S-297995-PB-339-R，添付資料 5.3.2.2-06)．Nor-ナルデメジンがこれらの代謝酵素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ことが示された.
- *In vitro* 試験において，5 μmol/L (2853 ng/mL) 以下の濃度では，ナルデメジンによる P-gp, OATP1B1，OATP1B3，OCT1，OCT2，OAT1，OAT3 及び BCRP の阻害能は弱かった (試験報告書 R-297995-PF-067-N [8SHIOP1] 及び S-297995-PF-297-N [SOLVO-Shionogi-02-01Oct2013], 添付資料 4.2.2.6-01 及び 4.2.2.6-03)．ナルデメジンが，これらの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ことが示された.
- *In vitro* 試験において，nor-ナルデメジンによる P-gp，OATP1B1，OATP1B3，OCT1，OCT2，OAT1，OAT3 及び BCRP の阻害能は，臨床予定用量 (0.2 mg/日) における nor-ナルデメジンの $C_{max}$ (0.283 nmol/L)を考慮した 1 及び 20 nmol/L の濃度で弱かった [試験報告書 S-297995-PF-340-N (GE-1425-G)，添付資料 4.2.2.6-04]．Nor-ナルデメジンがこれらの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ことが示された.
- 母集団薬物動態解析の結果，ナルデメジンの薬物動態に及ぼす年齢の影響は臨床的に意味のあるものではないと考えられた．65 歳未満，65 歳以上 (及び 75 歳以上) の各年齢群間で，薬物動態に大きな差は認められなかった (2.7.2.3.5.1 項参照)．これらの結果より，年齢による用

量調節の必要はないと判断した.

- 母集団薬物動態解析の結果，薬物動態に及ぼす性別，体重，BMI 及び人種/民族の影響は臨床的に意味のあるものではないと考えられた (2.7.2.3.5.2 項，2.7.2.3.5.3 項，2.7.2.3.5.4 項参照). これらの背景因子による用量調節の必要はないと判断した.
- 肝機能正常被験者と比較して，軽度及び中等度の肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 A 及び B) でのナルデメジンの薬物動態に，臨床的に意味のある差はみられず，肝機能障害に伴うナルデメジンの曝露の増加傾向は認められなかった (V921C，2.7.2.2.3.2 項参照). 軽度及び中等度の肝機能障害患者に対する用量調節の必要はないと判断した．なお，これまでに重度の肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 C) へのナルデメジンの投与経験はない.
- 腎機能正常被験者と比較して，軽度，中等度，重度 (血液透析を要しない末期腎不全 [ESRD] 患者を含む) 及び ESRD 患者 (透析患者) におけるナルデメジンの薬物動態に，臨床的に意味のある差はみられなかった (V921B，2.7.2.2.3.1 項参照). 腎機能障害患者に対する用量調節の必要はないと判断した.
- ナルデメジンは血液透析によって除去されなかった (V921B，2.7.2.2.3.1 項参照).
- Thorough QT/QTc 試験において，健康成人を対象にナルデメジン 0.2 mg (臨床用量) 及び 1 mg (高用量) を単回投与した時の QTc 間隔及びその他の心電図パラメータは，プラセボ群と同程度であった (V9219，2.7.2.2.5.1 項参照).

## 2.7.2.2 個々の試験結果の要約

### 2.7.2.2.1 健康成人における検討

#### 2.7.2.2.1.1 第 1 相単回投与試験 (V9211)

[添付資料 5.3.3.1-01]

無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験により，日本人健康成人男性 56 例を対象として，ナルデメジン単回投与時の安全性，忍容性及び薬物動態を検討した．0.1～100 mg の 7 用量 (各投与群 8 例：実薬 6 例，プラセボ 2 例) を空腹時に単回経口投与した．100 mg 群は懸濁剤で投与し，それ以外は液剤で投与した.

7 用量 (0.1～100 mg) の各用量群でのナルデメジンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-1 に，平均血漿中濃度時間推移を図 2.7.2.2-1 に示す．$C_{max}$，台形法により算出した濃度測定可能最終時点までの血漿中薬物濃度–時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-last}}$) 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ は，0.1～100 mg の範囲でほぼ用量比例的に増大した．用量と $AUC_{0\text{-last}}$ の関係を，回帰分析の結果 [$AUC_{0\text{-last}} = e^{4.67} \times Dose^{1.04}$] とともに図 2.7.2.2-2 に示す．すべての用量群で $T_{max}$ の中央値は 0.50 時間であり，経口投与後速やかに吸収されることが示された. $t_{1/2,z}$ 及びみかけの全身クリアランス (CL/F) の幾何平均値は，0.1～100 mg の用量範囲でそれぞれ 5.15～9.24 時間及び 7.46～9.35 L/hr であった.

Nor-ナルデメジン (ナルデメジンの主要代謝物) の $AUC_{0\text{-inf}}$ の未変化体の $AUC_{0\text{-inf}}$ に対する比 ($MR_{AUC}$) の幾何平均値は，0.1～100 mg の用量範囲で 20.1%～28.6%であった．その他の代謝物であるナルデメジン 3-G 及びナルデメジン 6-G の $MR_{AUC}$ の幾何平均値はそれぞれ 3%以下及び 1%以下であった．また，ベンズアミジンの血漿中濃度は，0.1～10 mg の用量範囲でほとんどが定量下限 (0.3 ng/mL) 未満であった. 30 及び 100 mg 投与でのナルデメジンに対するベンズアミ

ジンの $MR_{AUC}$ ($AUC_{0\text{-last}}$) は1%未満であったが, ベンズアミジンの $AUC_{0\text{-inf}}$ 及びその $MR_{AUC}$ は, 消失相のデータが不十分であったため算出できなかった.

ナルデメジンの投与後 24 時間までの尿中排泄率 (Feu) の幾何平均値は, 0.1～100 mg の用量範囲で 15.9%～23.1%, ベンズアミジンでは 0.3～100 mg の用量範囲で 7.37%～12.7%であった (0.1 mg 投与では 1 例のみ定量可能で 8.11%). 一方, 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 ではいずれも 1%以下であった.

10 mg あるいは 100 mg 単回経口投与時の血漿及び尿試料を用いて, 代謝物プロファイルを検討した (試験報告書 S-297995-CB-137-C, 添付資料 5.3.2.3-01). 血漿中の代謝物として, 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が検出された. 更に, ナルデメジン (7*S*)-7-水酸化体 [ナルデメジン (7*S*)-7-OH]及びナルデメジンカルボン酸体が検出されたが, その曝露はナルデメジンに比べ, 極めて低かった. 血漿中に検出されたこれらの代謝物は, すべて尿中にも検出された.

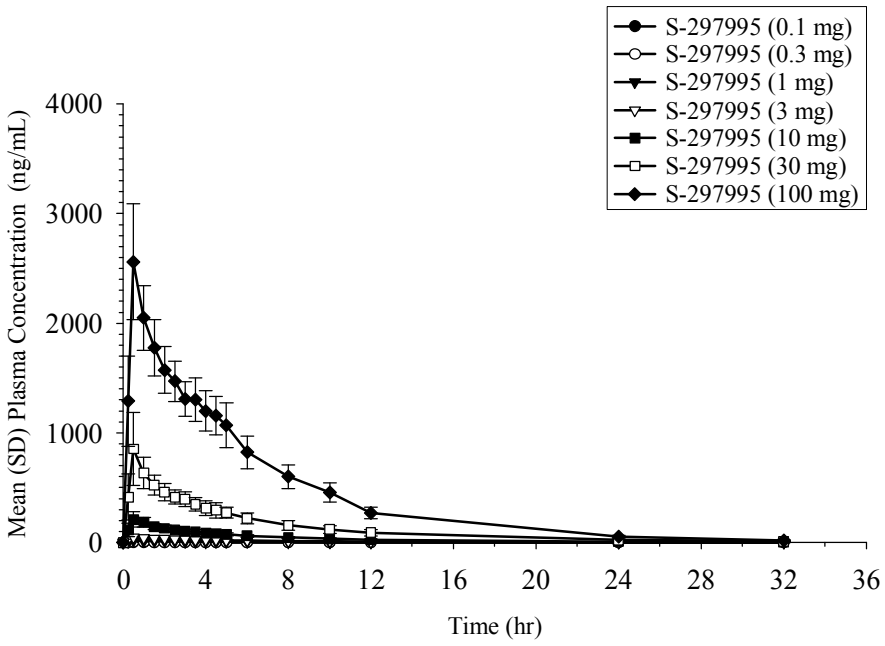
表 2.7.2.2-1 空腹時単回経口投与後のナルデメジンの薬物動態パラメータ

| 投与量 | 例数 | $C_{max}$[a] (ng/mL) | $T_{max}$[b] (hr) | $AUC_{0\text{-last}}$[a] (ng·hr/mL) | $AUC_{0\text{-inf}}$[a] (ng·hr/mL) | $t_{1/2,z}$[a] (hr) | CL/F[a] (L/hr) | Feu[a] (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0.1 mg | 6 | 1.98 (30.9) | 0.50 (0.50, 1.0) | 10.99 (24.6) | 11.60 (25.4) | 8.30 (9.8) | 8.62 (25.4) | 15.9 (29.2) |
| 0.3 mg | 6 | 4.47 (19.3) | 0.50 (0.25, 0.50) | 29.68 (13.0) | 32.53 (16.5) | 9.24 (20.4) | 9.22 (16.5) | 17.8 (10.7) |
| 1 mg | 6 | 16.2 (23.0) | 0.50 (0.50, 1.0) | 102.9 (8.0) | 107.7 (7.9) | 7.56 (10.9) | 9.28 (7.9) | 18.3 (24.2) |
| 3 mg | 6 | 52.2 (14.3) | 0.50 (0.25, 1.5) | 303.2 (16.0) | 320.8 (15.3) | 8.13 (14.6) | 9.35 (15.3) | 23.1 (8.9) |
| 10 mg | 6 | 217 (26.3) | 0.50 (0.50, 1.0) | 1104 (17.7) | 1135 (17.9) | 6.62 (6.8) | 8.81 (17.9) | 20.3 (15.9) |
| 30 mg | 6 | 822 (39.8) | 0.50 (0.50, 1.0) | 3887 (24.3) | 3969 (24.6) | 6.10 (5.2) | 7.56 (24.6) | 18.9 (40.3) |
| 100 mg | 6 | 2510 (23.7) | 0.50 (0.50, 0.50) | 13270 (16.0) | 13410 (16.0) | 5.15 (3.9) | 7.46 (16.0) | 20.5 (21.8) |

Feu：各用量に対する尿中排泄率
a 幾何平均値 (%幾何変動係数). b 中央値 (最小値, 最大値).

[出典：添付資料 5.3.3.1-01, 表 11.4-1]

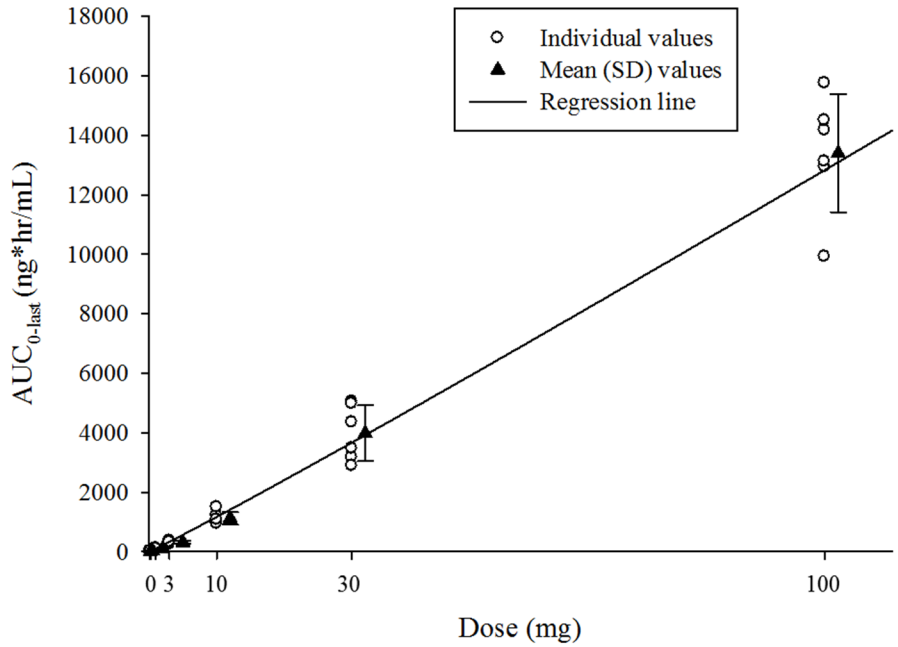
図 2.7.2.2-1　空腹時単回経口投与後のナルデメジンの血漿中濃度時間推移




算術平均値±標準偏差．6 例/群．

[出典：添付資料 5.3.3.1-01，図 11.4-1]

図 2.7.2.2-2　空腹時単回経口投与後の用量と $AUC_{0\text{-last}}$ の関係




○：個々の値，▲：算術平均±標準偏差．6 例/群．－：回帰曲線 ($AUC_{0\text{-last}} = e^{4.67} \times Dose^{1.04}$)．

[出典：添付資料 5.3.3.1-01，図 11.4-2]

### 2.7.2.2.1.2 第 1 相反復投与試験 (V9213)

[添付資料 5.3.3.1-02]

無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験により，日本人健康成人男性 36 例を対象として，ナルデメジン反復投与時の安全性，忍容性及び薬物動態を検討した．3～30 mg (1 mg 錠及び 10 mg 錠) の 3 用量を空腹時に 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した．各投与群，実薬 9 例，プラセボ 3 例の合計 12 例で実施した．

3 用量の各用量群 (3～30 mg) のナルデメジンの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-2 に，平均血漿中濃度時間推移を図 2.7.2.2-3 (Day 1) 及び図 2.7.2.2-4 (Day 10) に示す．ナルデメジンの血漿中濃度は 2 日以内に定常状態に達した．ナルデメジンの 3，10 又は 30 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した時の Day 1 での $C_{max}$ に対する Day 10 での $C_{max}$ の蓄積比 ($R_{Cmax}$) は 0.963～1.299，Day 1 での台形法により算出した投与間隔 τ における AUC ($AUC_{0-\tau}$) に対する Day 10 での $AUC_{0-\tau}$ の蓄積比 ($R_{AUC}$) は 0.994～1.186 であった．ナルデメジンの $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\tau}$ はいずれも 3～30 mg の範囲で用量に比例して増大した．Day 1 及び 10 でのナルデメジンの $T_{max}$ の中央値は，3～30 mg のいずれの用量群でも 0.50 あるいは 0.75 時間であり，ナルデメジンは経口投与後速やかに吸収されることが示された．反復投与後 Day 10 での投与 168 時間後までの血漿中濃度を用いて算出した 3～30 mg 投与での $t_{1/2,z}$ の幾何平均値は，37.8～45.7 時間であった．図 2.7.2.2-5 に示す片対数軸でのナルデメジンの血漿中濃度推移で (例として 3 mg 群を示す)，血漿中濃度の消失相の傾きが，時間の経過とともに緩やかになっていることからわかるように，ナルデメジンの消失は時間の経過に伴い遅くなった．しかしながら，投与 120～168 時間後の濃度は $C_{max}$ と比較して非常に低く，これらの $t_{1/2,z}$ の値は反復投与後の $AUC_{0-\tau}$ に対して影響を与えないと考えられた．

表 2.7.2.2-2 1 日 1 回 10 日間反復経口投与後のナルデメジンの薬物動態パラメータ

| Dose group | Day | N | $C_{max}$ [a] (ng/mL) | $T_{max}$ [b] (hr) | $AUC_{0-\tau}$ [a] (ng·hr/mL) | $t_{1/2,z}$ [a] (hr) | $R_{Cmax}$ [a] | $R_{AUC}$ [a] | Feu [a] (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3 mg | 1 | 9 | 56.8 (29.3) | 0.75 (0.25, 1.5) | 343.7 (13.5) | --- | --- | --- | 17.6 (19.9) |
| | 10 | 9 | 73.8 (27.1) | 0.50 (0.50, 1.0) | 407.5 (16.8) | 37.8 (27.8) | 1.299 (19.2) | 1.186 (11.8) | 19.7 (19.2) |
| 10 mg | 1 | 9 | 177 (24.6) | 0.75 (0.50, 4.0) | 1094 (21.5) | --- | --- | --- | 15.3 (12.6) |
| | 10 | 9 | 213 (30.8) | 0.75 (0.50, 5.0) | 1230 (14.0) | 40.4 (50.5) | 1.203 (32.1) | 1.124 (13.6) | 16.5 (10.2) |
| 30 mg | 1 | 9 | 727 (26.7) | 0.75 (0.50, 2.0) | 3764 (13.7) | --- | --- | --- | 19.6 (17.0) |
| | 10 | 9 | 700 (24.2) | 0.75 (0.50, 2.5) | 3744 (9.1) | 45.7 (18.2) | 0.963 (24.3) | 0.994 (9.0) | 19.1 (12.8) |

a 幾何平均値 (%幾何変動係数)．b 中央値 (最小値，最大値)

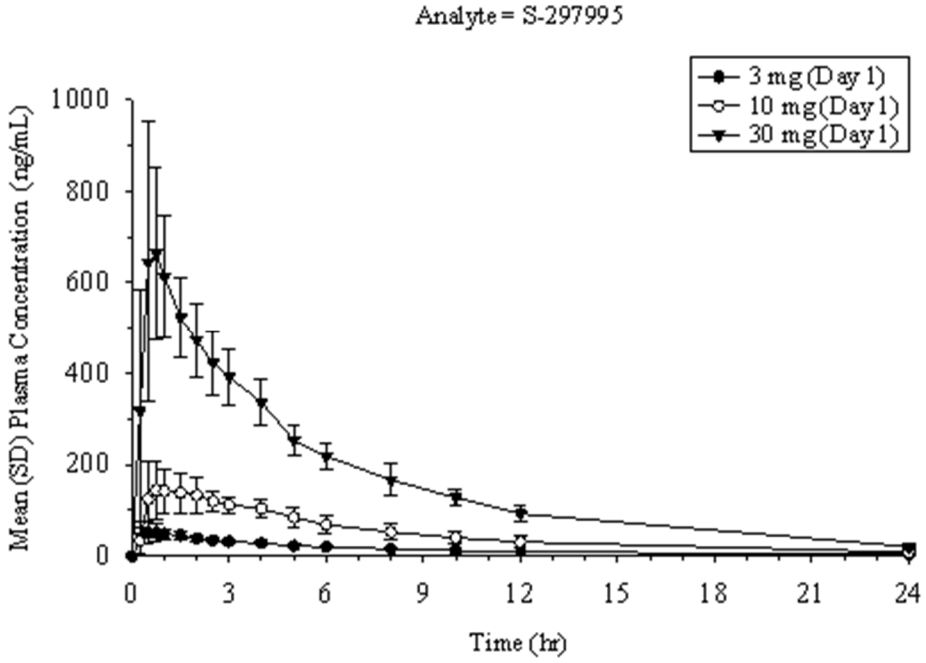
[出典：添付資料 5.3.3.1-02，表 11.4-1]

ナルデメジン反復投与後 Day 10 でのナルデメジンの代謝物，nor-ナルデメジン，ベンズアミ

ジン及びナルデメジン 3-G の $MR_{AUC}$ ($AUC_{0-\tau}$) の幾何平均値は，ほとんどの時点で血漿中濃度が定量下限 (0.300 ng/mL) 未満であった 3 mg 群のベンズアミジンを除いて，それぞれ約 20%，7%及び 2%であった．ナルデメジン 6-G 及びナルデメジンカルボン酸体の $MR_{AUC}$ はいずれも 1%未満であった．Nor-ナルデメジンの血漿中濃度は 1 週間以内に定常状態に達し，nor-ナルデメジンの $R_{AUC}$ の幾何平均値は，3～30 mg の範囲で 1.5～1.9 であった．Day 1 及び 10 での nor-ナルデメジンの $T_{max}$ の中央値は，いずれの用量群でも 3～4 時間であった．

Day 1 及び Day 10 でのナルデメジンの投与間隔 (24 時間) での尿中排泄率の幾何平均値は，3～30 mg の範囲で 15.3%～19.7%であった．尿中での主要代謝物はベンズアミジンであり，Day 1 及び 10 での尿中排泄率の幾何平均値は，3～30 mg の範囲でそれぞれ 7.77%～8.71%及び 22.1%～27.6%であった．Nor-ナルデメジン，ナルデメジン 3-G，ナルデメジン 6-G，及びナルデメジンカルボン酸体の尿中排泄率の幾何平均値はいずれも 1%未満であった．

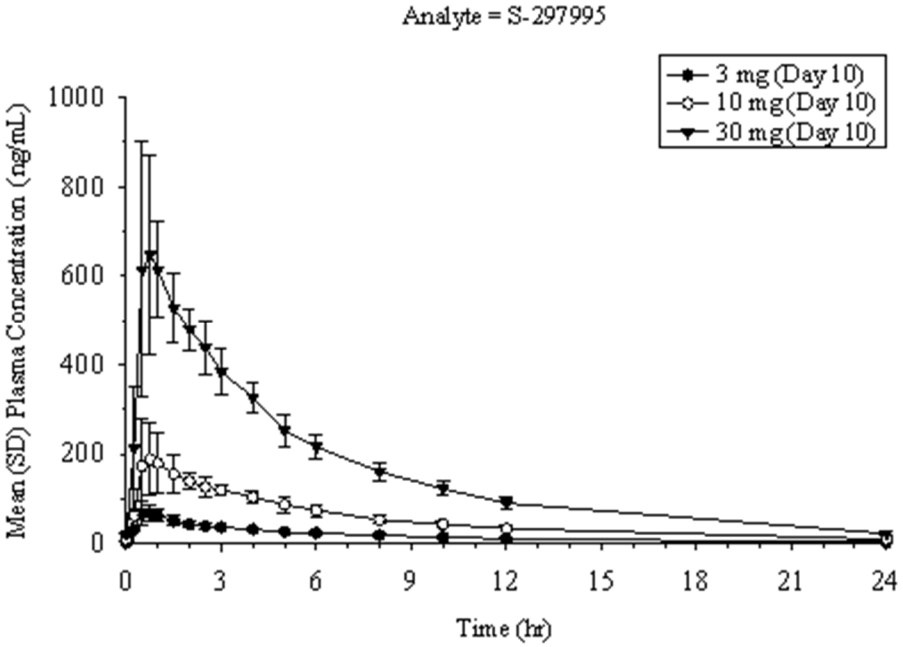
図 2.7.2.2-3　初回空腹時経口投与後のナルデメジンの血漿中濃度時間推移 (Day 1)




算術平均値±標準偏差．9 例/群．

[出典：添付資料 5.3.3.1-02，図 11.4-1]

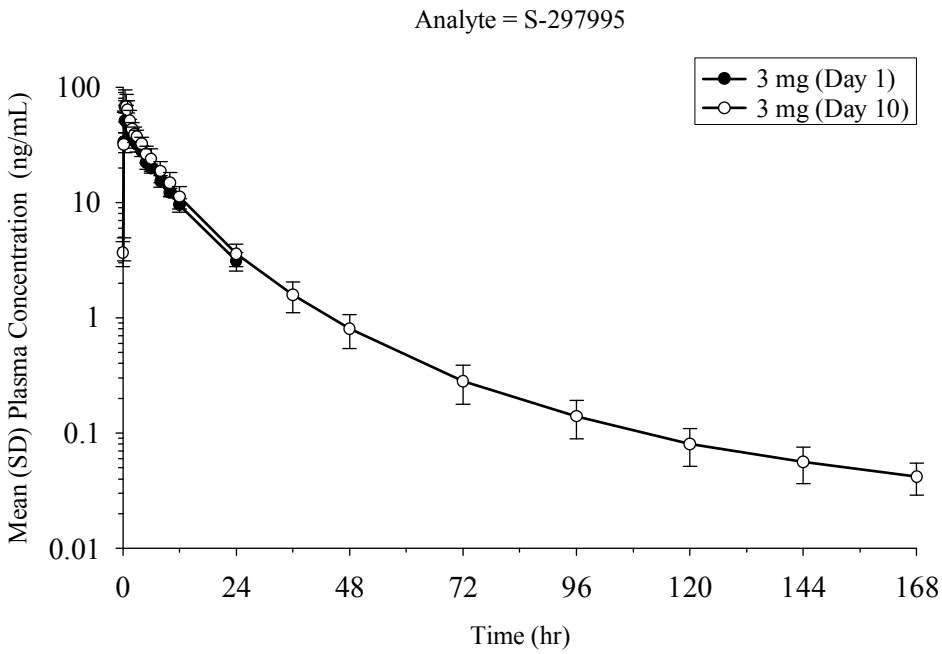
図 2.7.2.2-4　1 日 1 回 10 日間空腹時反復投与後のナルデメジンの血漿中濃度時間推移 (Day 10)




算術平均値±標準偏差．9 例/群．

[出典：添付資料 5.3.3.1-02，図 11.4-2]

図 2.7.2.2-5　3 mg 1 日 1 回 10 日間空腹時反復投与時のナルデメジンの血漿中濃度時間推移 (Day 1 及び 10)




算術平均値±標準偏差．9 例/群．片対数軸．

[出典：Pharmacokinetic Study Report S-297995-CB-179-C，図 2-1-1]

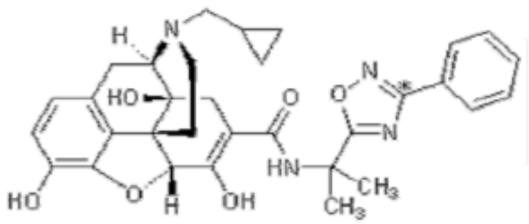
### 2.7.2.2.1.3 マスバランス試験 (V9215)

[添付資料 5.3.3.1-03]

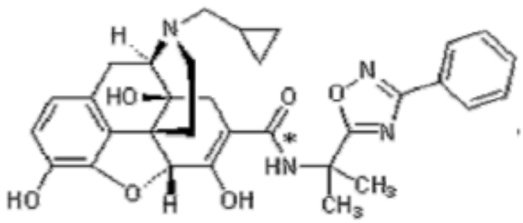
非盲検試験により，米国健康成人男性 12 例を対象として，[$^{14}$C]-ナルデメジンを 2 mg 空腹時単回投与した時の薬物動態，安全性及び忍容性を検討した．ナルデメジンは腸内細菌によるオキサジアゾール環の開裂により，ベンズアミジンとナルデメジンカルボン酸体となると推測された (試験報告書 R-297995-PB-060-N 及び R-297995-PB-061-N，添付資料 4.2.2.4-03 及び 4.2.2.4-06) ことから, [oxadiazole-$^{14}$C]-ナルデメジン又は[carbonyl-$^{14}$C]-ナルデメジンを投与した．12 例を [oxadiazole-$^{14}$C]-ナルデメジン投与と [carbonyl-$^{14}$C]-ナルデメジン投与の 2 群に分け，各群 6 例に 2 mg (液剤) を空腹時単回経口投与した．

図 2.7.2.2-6 [Oxadiazole-$^{14}$C]-ナルデメジン及び [carbonyl-$^{14}$C]-ナルデメジン

＜[Oxadiazole-$^{14}$C]-ナルデメジン ＞



＜[Carbonyl-$^{14}$C]-ナルデメジン ＞



[Oxadiazole-$^{14}$C]-ナルデメジンあるいは [carbonyl-$^{14}$C]-ナルデメジン投与後，ナルデメジンは速やかに吸収され，$T_{max}$ の中央値は約 0.8 時間であった．血漿中でのナルデメジンの $t_{1/2,Z}$ は約 11 時間であった (表 2.7.2.2-3 及び表 2.7.2.2-4).

血漿中には主にナルデメジンが存在し，主要代謝物の nor-ナルデメジンの曝露量は，[oxadiazole-$^{14}$C]-ナルデメジンあるいは [carbonyl-$^{14}$C]-ナルデメジン投与時でともに, 未変化体に対する曝露量の比として約 9%～13%であった．また，ナルデメジン 3-G の曝露量は，未変化体の 2%以下であった．ナルデメジン 6-G，ナルデメジン-カルボン酸体及びベンズアミジンの血漿中濃度は，定量下限未満であった (表 2.7.2.2-3，表 2.7.2.2-4，図 2.7.2.2-7 及び図 2.7.2.2-8).

表 2.7.2.2-3 [Oxadiazole-$^{14}$C]-ナルデメジン 2 mg 単回投与時の血漿中及び全血中のナルデメジン，代謝物及び総放射能活性の薬物動態パラメータ

| Analytes | Pharmacokinetic Parameters | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | $C_{max}$[a] (ng/mL, ng eq/mL) | $T_{max}$[b] (hr) | $AUC_{0\text{-last}}$[a] (ng·hr/mL, ng eq·hr/mL) | $AUC_{0\text{-inf}}$[a] (ng·hr/mL, ng eq·hr/mL) | $t_{1/2,z}$[a] (hr) | $MR_{AUC}$[a] |
| Plasma Naldemedine | 26.3 (30.6) | 0.750 (0.533, 3.00) | 217 (16.6) | 218 (16.6) | 10.6 (15.9) | NA |
| Plasma Nor-Naldemedine | 1.03 (33.4) | 4.00 (2.50, 10.0) | 17.8 (31.0) | NC | NC | 0.0907 (27.0) |

| Analytes | Pharmacokinetic Parameters | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | $C_{max}$[a] (ng/mL, ng eq/mL) | $T_{max}$[b] (hr) | $AUC_{0\text{-last}}$[a] (ng·hr/mL, ng eq·hr/mL) | $AUC_{0\text{-inf}}$[a] (ng·hr/mL, ng eq·hr/mL) | $t_{1/2,z}$[a] (hr) | $MR_{AUC}$[a] |
| Plasma Naldemedine 3-G | 0.775 (13.3) | 2.00 (1.50, 4.00) | 4.81 (41.5) | NC | NC | 0.0159 (37.7) |
| Plasma Naldemedine 6-G | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| Plasma Naldemedine Carboxylic Acid | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| Plasma Benzamidine | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| Whole Blood Total Radioactivity | 18.1 (23.9) | 0.875 (0.533, 3.00) | 225 (17.3) | 254 (16.4) | 16.7 (15.7) | NA |
| Plasma Total Radioactivity | 29.7 (24.6) | 1.00 (0.533, 3.00) | 369 (20.6) | 392 (20.2) | 20.4 (33.4) | NA |

n = 6 (Plasma Naldemedine 3-G only : n = 5). NC: Not calculable. NA: Not applicable.

a Geometric mean (CV% of Geometric mean). b Median (Minimum, Maximum).

[出典：添付資料 5.3.3.1-03, Table 11-3]

表 2.7.2.2-4 [Carbonyl -$^{14}$C]-ナルデメジン 2 mg 単回投与時の血漿中及び全血中のナルデメジン，代謝物及び総放射能活性の薬物動態パラメータ

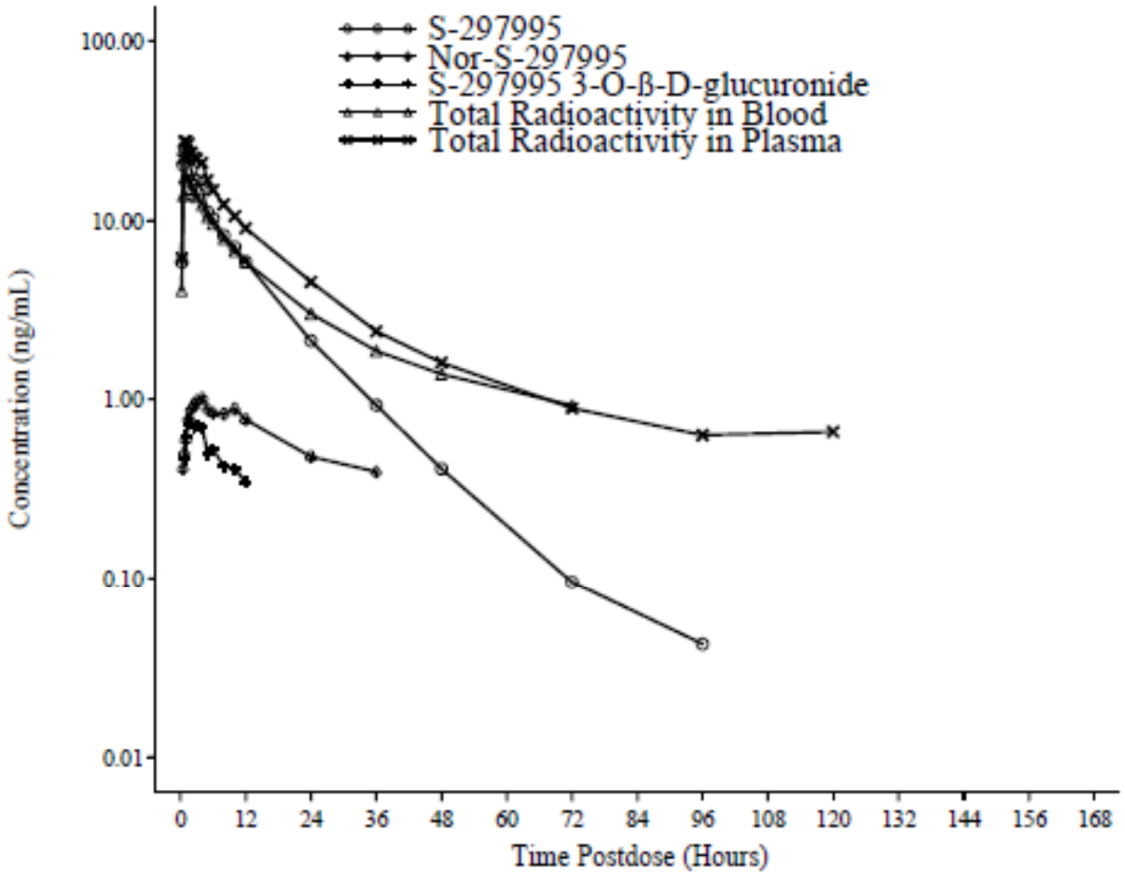
| Analytes | Pharmacokinetic Parameters | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | $C_{max}$[a] (ng/mL, ng eq/mL) | $T_{max}$[b] (hr) | $AUC_{0\text{-last}}$[a] (ng·hr/mL, ng eq·hr/mL) | $AUC_{0\text{-inf}}$[a] (ng·hr/mL, ng eq·hr/mL) | $t_{1/2,z}$[a] (hr) | $MR_{AUC}$[a] |
| Plasma Naldemedine | 32.6 (18.0) | 0.875 (0.750, 1.00) | 230 (21.6) | 231 (21.4) | 10.9 (35.2) | NA |
| Plasma Nor-Naldemedine | 1.55 (20.8) | 4.00 (4.00, 4.00) | 27.1 (36.2) | 35.9 (28.9) | 14.8 (21.1) | 0.130 (34.0) |
| Plasma Naldemedine 3-G | 0.673 (41.8) | 2.00 (2.00, 4.00) | 2.73 (107.3) | NC | NC | 0.00870 (95.2) |
| Plasma Naldemedine 6-G | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| Plasma Naldemedine Carboxylic Acid | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| Plasma Benzamidine | NC | NC | NC | NC | NC | NC |
| Whole Blood Total Radioactivity | 22.3 (17.7) | 0.750 (0.750, 1.00) | 204 (21.1) | 221 (21.0) | 12.2 (14.8) | NA |
| Plasma Total Radioactivity | 36.1 (18.4) | 0.750 (0.750, 1.00) | 354 (21.1) | 378 (21.4) | 16.2 (32.7) | NA |

n = 6 (Plasma Naldemedine 3-G only : n = 5). NC: Not calculable. NA: Not applicable.

a Geometric mean (CV% of Geometric mean). b Median (Minimum, Maximum).

[出典：添付資料 5.3.3.1-03, Table 11-4]

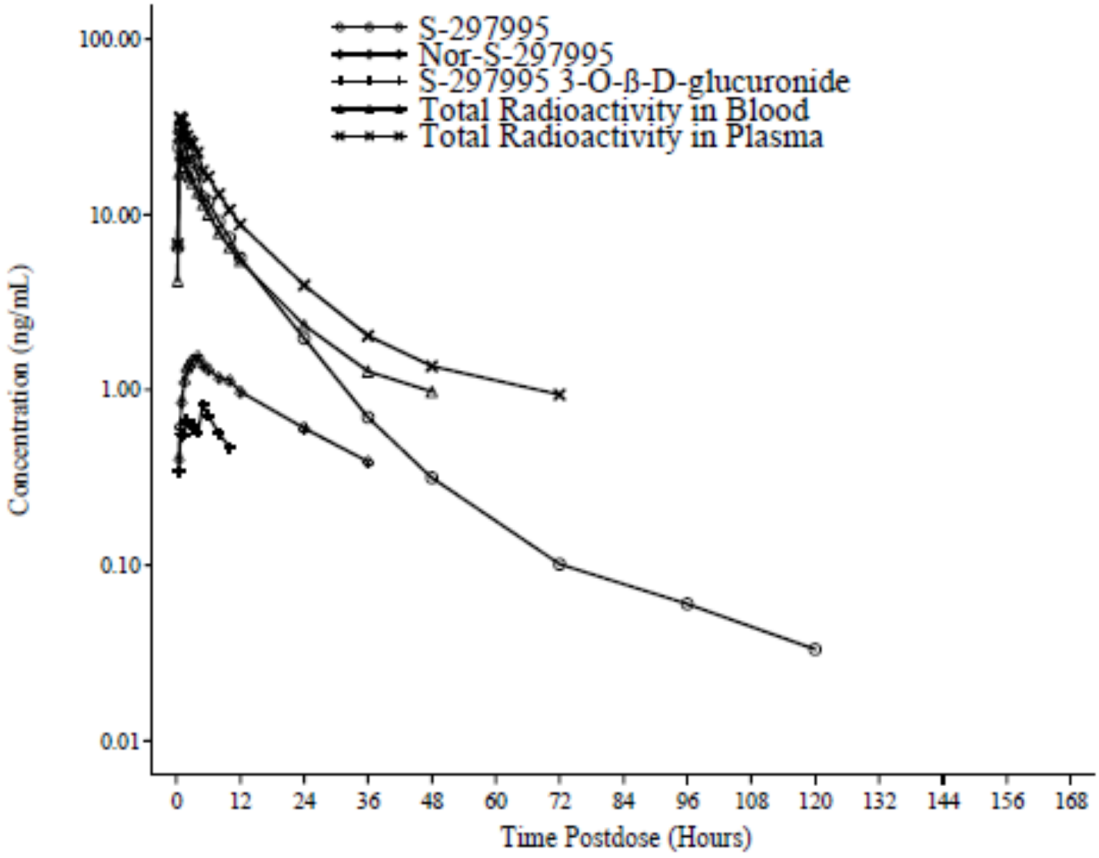
図 2.7.2.2-7 [Oxadiazole -$^{14}$C]-ナルデメジン 2 mg 単回投与時のナルデメジン及び代謝物の血漿中濃度時間推移並びに血漿及び全血中総放射能活性時間推移




幾何平均値．片対数軸．6 例/群．ナルデメジン 3-G のみ 5 例.

[出典：添付資料 5.3.3.1-03，Figure 11-1]

図 2.7.2.2-8 [Carbonyl-$^{14}$C]-ナルデメジン 2 mg 単回投与時のナルデメジン及び代謝物の血漿中濃度時間推移並びに血漿及び全血中総放射能活性時間推移




幾何平均値．片対数軸．6 例/群．ナルデメジン 3-G のみ 5 例．

[出典：添付資料 5.3.3.1-03，Figure 11-2]

ナルデメジンの投与量の約 20%が尿中に未変化体として排泄された．微量のナルデメジン 3-G 及び約 30%のベンズアミジンが尿中に排泄された．[Oxadiazole-$^{14}$C]-ナルデメジン投与では，投与された放射能のうち 92%が回収され，57.3%が尿中に，34.8%が糞中に排泄された．[Carbonyl-$^{14}$C]-ナルデメジン投与では，投与された放射能のうち 85%が回収され，20.4%が尿中に，64.3%が糞中に排泄された．

赤血球への移行率は，[carbonyl-$^{14}$C]-ナルデメジン投与時には低く，幾何平均値で総放射能のおよそ 9%～12%であった．一方，[oxadiazole-$^{14}$C]-ナルデメジン投与時では，投与後 48 時間に最大の 34%となった．

[$^{14}$C]-ナルデメジン投与時の血漿中，尿中及び糞中の代謝物検索の結果を以下に示す (試験報告書 8230666，添付資料 5.3.2.3-02)．[Oxadiazole-$^{14}$C]-ナルデメジンあるいは [carbonyl-$^{14}$C]-ナルデメジンを投与した時，血漿中には主にナルデメジンが検出され，総放射能曝露の 68.0%～77.5%であった．微量な代謝物として nor-ナルデメジン，ナルデメジン (7*R*)-7-OH 及びナルデメジン 3-G が検出された．Nor-ナルデメジン及びナルデメジン (7*R*)-7-OH は，[carbonyl-$^{14}$C]-ナルデメジンあるいは [oxydiazole-$^{14}$C]- ナルデメジンを投与した時，それぞれ総放射能曝露の

6.66%～9.28%及び 0.560%～2.46%であった．血漿中代謝物特性に実質的な個体間差はみられなかった．

ベンズアミジンは [oxadiazole-$^{14}$C]-ナルデメジン投与後の主要な尿中代謝物として，投与量の 32.5%の割合で検出された．一方，[carbonyl-$^{14}$C]-ナルデメジン投与後は主に未変化体が検出された．[Oxadiazole-$^{14}$C]-ナルデメジンあるいは [carbonyl-$^{14}$C]-ナルデメジンを投与した時のナルデメジンの尿中排泄率は，それぞれ 16.2%あるいは 18.1%であった．その他，尿中における微量な代謝物として，M15 (馬尿酸，[oxadiazole-$^{14}$C]-ナルデメジン投与量の 3.25%)，代謝物 M12 ([oxydiazole-$^{14}$C]-ナルデメジン投与量の 0.375%) 及びナルデメジン 3-G ([carbonyl-$^{14}$C]-ナルデメジン投与量の 0.0650%) が検出された．

便中の代謝物プロファイルは，[oxydiazole-$^{14}$C]-ナルデメジン投与時と [carbonyl-$^{14}$C]-ナルデメジン投与時で異なっていた．[Oxydiazole-$^{14}$C]-ナルデメジン投与では，ベンズアミジンが主な代謝物であり，糞中排泄率は投与量の 20.3%であった．その他 13 種の未同定代謝物が検出され，各未同定代謝物の糞中排泄率は投与量の 0.8%未満であり，未同定代謝物の糞中排泄率の合計は投与量の 2.5%未満であった．[Carbonyl-$^{14}$C]-ナルデメジン投与では，ナルデメジンカルボン酸体，M17 (nor-ナルデメジンカルボン酸体 [推定])，M25 (ジオキシナルデメジンカルボン酸体 [推定])，M27 (オキシナルデメジンカルボン酸体 [推定]) 及び 29 種の未同定代謝物が検出された．ナルデメジンカルボン酸体が糞中における主な代謝物であり，糞中排泄率は投与量の 7.11%であった．次いで nor-ナルデメジンカルボン酸体と考えられる M17 が投与量の 6.52%を占めた．各未同定代謝物の糞中排泄率は投与量の 2.5%未満であり，未同定代謝物の糞中排泄率の合計は投与量の約 16.4%であった．

#### 2.7.2.2.1.4 第 1 相オピオイド誘発嘔気嘔吐単回投与試験 (V9216)

[添付資料 5.3.5.4-01]

無作為化二重盲検プラセボ対照群間比較試験により，米国健康成人 80 例を対象として，オピオイド誘発嘔気嘔吐の減少を指標としたナルデメジンの有効性，安全性，忍容性及び薬物動態を検討した．ナルデメジン 3 用量 (0.1，1 又は 10 mg) 又はプラセボのいずれかをモルヒネ硫酸塩 ($MSO_4$) を持続静脈内投与 (投与時間 20 分) する 1 時間前に，空腹時単回経口投与した．モルヒネの用量は被験者ごとに設定した．

各用量群のナルデメジンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-5 に，平均血漿中濃度時間推移を図 2.7.2.2-9 に示す．ナルデメジンの吸収は速やかで，0.1～10 mg の投与量の範囲での $T_{max}$ の中央値は 0.97～1.5 時間であった．$C_{max}$ 到達後，ナルデメジンの血漿中濃度は一相性の消失を示し，$t_{1/2,z}$ の幾何平均値は約 6～7 時間で，投与量に依存せず一定であった．0.1～10 mg の投与量範囲で，$AUC_{0\text{-}9hr}$，$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び $C_{max}$ は用量に比例して増大した．

表 2.7.2.2-5　ナルデメジン空腹時単回投与時のナルデメジンの薬物動態パラメータ

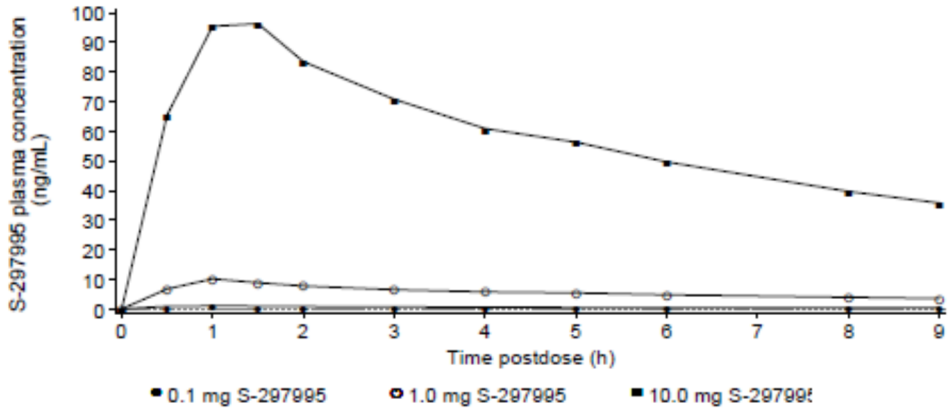
| Dose Group | N | Pharmacokinetic Parameters | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | $C_{max}$[a] (ng/mL) | $T_{max}$[b] (hr) | $AUC_{0\text{-}9hr}$[a] (ng·hr/mL) | $AUC_{0\text{-}inf}$[a] (ng·hr/mL) | $t_{1/2,z}$[a] (hr) |
| 0.1 mg | 20 | 1.15 | 0.967 | 5.18 | 8.84 | 7.11 |

| Dose Group | N | Pharmacokinetic Parameters | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | $C_{max}$[a] (ng/mL) | $T_{max}$[b] (hr) | $AUC_{0\text{-}9hr}$[a] (ng·hr/mL) | $AUC_{0\text{-}inf}$[a] (ng·hr/mL) | $t_{1/2,z}$[a] (hr) |
| | | (23.9) | (0.500, 1.52) | (18.5) | (23.3) | (21.1) |
| 1 mg | 20 | 10.2<br>(22.7) | 0.967<br>(0.500, 1.68) | 50.6<br>(11.3) | 91.5[c]<br>(32.0) | 7.31[c]<br>(43.5) |
| 10.0 mg | 20 | 102<br>(35.8) | 1.50<br>(0.533, 6.00) | 503<br>(34.0) | 843[d]<br>(21.2) | 5.77[d]<br>(20.5) |

a Geometric mean (CV% of Geometric mean). b Median (Minimum, Maximum).
c N=19. d N=15.

[出典：添付資料 5.3.5.4-01，Table 11-12]

図 2.7.2.2-9 ナルデメジン空腹時単回投与時の血漿中ナルデメジン濃度時間推移




幾何平均値．20 例/群．

[出典：添付資料 5.3.5.4-01，Figure 11-4]

Nor-ナルデメジンへの代謝は遅く，$T_{max}$ の中央値は 6～8.7 時間であった．また，血漿中 nor-ナルデメジン濃度は未変化体に比べて低く，$C_{max}$ は未変化体の約 7%～13%であった．

$MSO_4$ 持続静脈内投与後，モルヒネ及び 2 つの代謝物 [モルヒネ-3-グルクロナイド (M3G) 及びモルヒネ-6-グルクロナイド (M6G)] はすべての用量群において，持続投与終了時付近で $C_{max}$ に到達した．ナルデメジン各用量群の，モルヒネ，M6G 及び M3G の薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.2.2-6，表 2.7.2.2-7 及び表 2.7.2.2-8 に，平均血漿中濃度時間推移を図 2.7.2.2-10，図 2.7.2.2-11 及び図 2.7.2.2-12 に示す．血漿中モルヒネ濃度は 1 相性の消失を示した．$t_{1/2,z}$ の幾何平均値は 1.7～1.8 時間であった．$MSO_4$ の用量が各被験者で異なるにもかかわらず (ナルデメジン各用量群 [各群 20 例] での $MSO_4$ の総投与量の中央値 [最小値～最大値]：0.1 mg 群；8.2 mg [2.4～11 mg]，1 mg 群；8.0 mg [2.7～11 mg]，10 mg 群；8.4 mg [4.1～11 mg])，モルヒネとその 2 つの代謝物の $AUC_{0\text{-}9hr}$ 及び $C_{max}$ は，ナルデメジンすべての用量群間で同様の値であり，ナルデメジンは 0.1～10 mg の用量範囲で，モルヒネの薬物動態に影響を与えないことが示された．

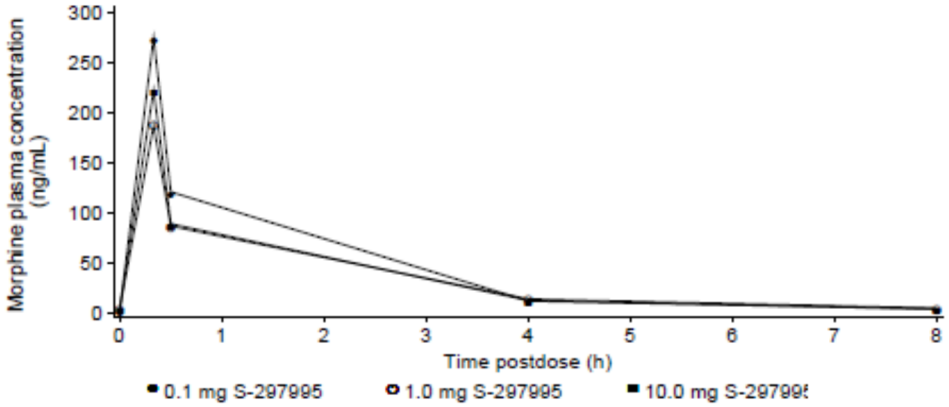
表 2.7.2.2-6 $MSO_4$ 静脈内投与時のモルヒネの血漿中薬物動態パラメータ

| Dose Group | N | Pharmacokinetic Parameters | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | $C_{max}$[a] (ng/mL) | $T_{max}$[b] (hr) | $AUC_{0\text{-}9hr}$[a] (ng·hr/mL) | $AUC_{0\text{-}inf}$[a] (ng·hr/mL) | $t_{1/2,z}$[a] (hr) |
| 0.1 mg | 11 | 235 (61.7) | 0.300 (0.300, 0.383) | 239[c] (52.7) | 221 (65.6) | 1.66 (20.1) |
| 1 mg | 10 | 192 (47.6) | 0.300 (0.300, 0.500) | 208 (53.7) | 205[c] (51.3) | 1.75[d] (17.9) |
| 10.0 mg | 10 | 219 (43.3) | 0.300 (0.300, 0.500) | 204 (44.5) | 194[c] (32.9) | 1.76[d] (13.0) |

a Geometric mean (CV% of Geometric mean). b Median (Minimum, Maximum). c N=10. d N=9.

[出典：添付資料 5.3.5.4-01，Table 11-16]

図 2.7.2.2-10 $MSO_4$ 静脈内投与時のモルヒネの血漿中濃度時間推移




幾何平均値．0.1 mg 群 11 例．1 及び 10 mg 群 10 例/群．

[出典：添付資料 5.3.5.4-01，Figure 11-8]

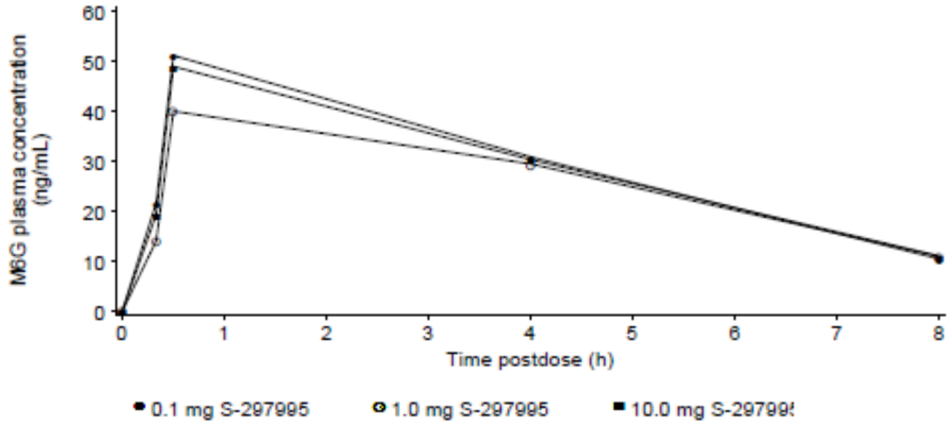
表 2.7.2.2-7 $MSO_4$ 静脈内投与時のモルヒネ-6-グルクロナイドの血漿中薬物動態パラメータ

| Dose Group | N | Pharmacokinetic Parameters | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | $C_{max}$[a] (ng/mL) | $T_{max}$[b] (hr) | $AUC_{0\text{-}9hr}$[a] (ng·hr/mL) | $MR_{Cmax}$[a] |
| 0.1 mg | 20 | 45.7 (62.6) | 0.500 (0.500, 4.00) | 216[c] (47.2) | 0.128[d] (60.2) |
| 1 mg | 20 | 38.4 (49.9) | 0.500 (0.500, 4.10) | 187[c] (40.8) | 0.105[e] (66.3) |
| 10.0 mg | 20 | 47.8 (26.8) | 0.500 (0.500, 4.00) | 215 (27.9) | 0.136[e] (35.1) |

a Geometric mean (CV% of Geometric mean). b Median (Minimum, Maximum).
c N=19, d N=11, e N=10.

[出典：添付資料 5.3.5.4-01，Table 11-17]

図 2.7.2.2-11 $MSO_4$ 静脈内投与時のモルヒネ-6-グルクロナイドの血漿中濃度時間推移




幾何平均値．20 例/群．

[出典：添付資料 5.3.5.4-01，Figure 11-9]

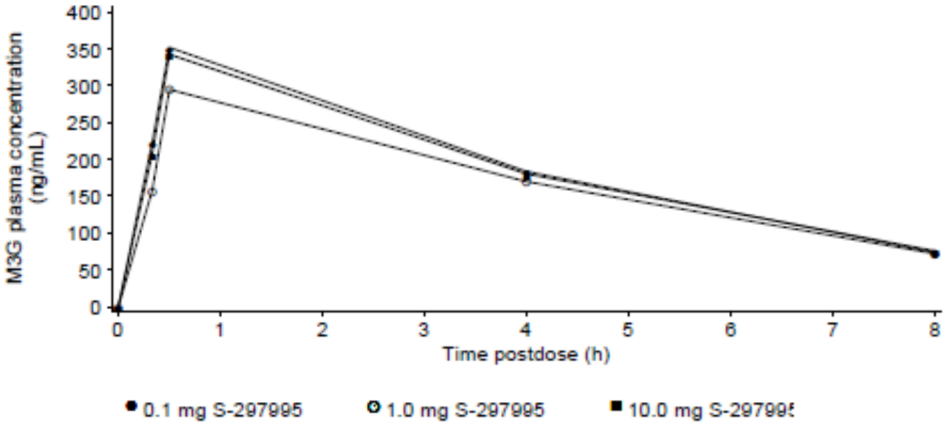
表 2.7.2.2-8 $MSO_4$ 静脈内投与時のモルヒネ-3-グルクロナイドの血漿中薬物動態パラメータ

| Dose Group | N | Pharmacokinetic Parameters | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | $C_{max}$[a] (ng/mL) | $T_{max}$[b] (hr) | $AUC_{0\text{-}9hr}$[a] (ng·hr/mL) | $MR_{Cmax}$[a] |
| 0.1 mg | 20 | 315 (58.5) | 0.500 (0.500, 0.567) | 1414[c] (45.2) | 0.871[d] (53.3) |
| 1 mg | 20 | 270 (44.8) | 0.500 (0.300, 0.500) | 1234[c] (35.7) | 0.759[e] (61.8) |
| 10.0 mg | 20 | 332 (25.7) | 0.500 (0.500, 0.567) | 1396 (27.9) | 0.920[e] (30.6) |

a Geometric mean (CV% of Geometric mean). b Median (Minimum, Maximum).
c N=19. d N=11. c N=10.

[出典：添付資料 5.3.5.4-01，Table 11-18]

図 2.7.2.2-12 $MSO_4$ 静脈内投与時のモルヒネ-3-グルクロナイドの血漿中濃度時間推移




幾何平均値．20 例/群．

[出典：添付資料 5.3.5.4-01，Figure 11-10]

#### 2.7.2.2.2 患者集団における薬物動態試験

##### 2.7.2.2.2.1 海外第 2 相オピオイド誘発性消化管障害単回投与試験 (V9214)

[添付資料 5.3.5.1-03]

第 2 相無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験により，オピオイド誘発性消化管障害 (OBD) を有しオピオイド高度耐性の米国人非がん性慢性疼痛患者 72 例を対象として，ナルデメジンを単回経口投与した時の安全性，有効性及び薬物動態を検討した．0.01～3 mg の 6 用量を各投与群 12 例 (実薬 9 例，プラセボ 3 例，合計実薬 54 例，プラセボ 18 例) に空腹時単回経口投与した．0.01～0.03 mg 群は液剤 (用時調製 0.03 あるいは 0.01 mg/60 g)，0.1～3 mg 群は 0.1 mg 錠あるいは 1 mg 錠を投与した．

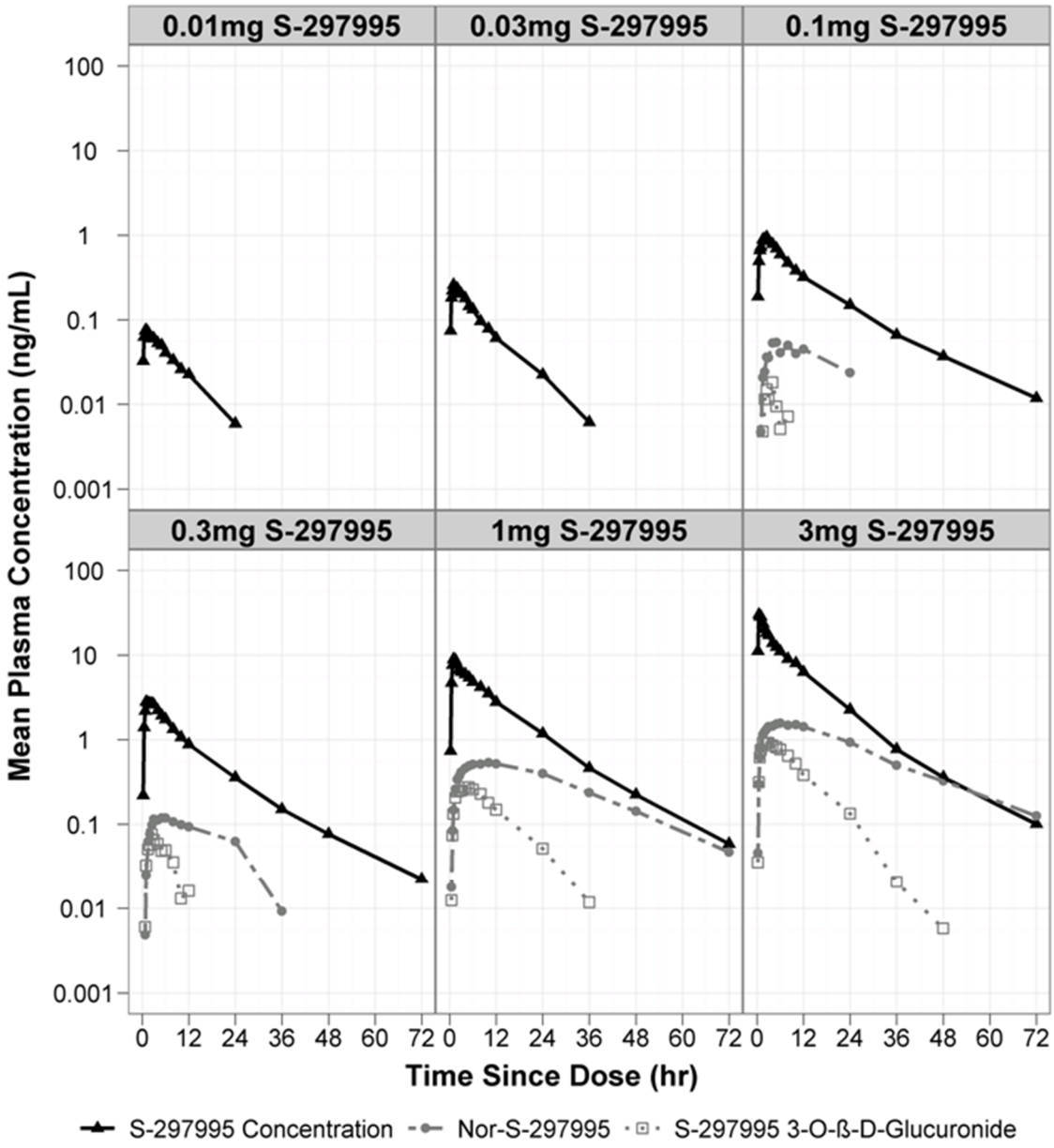
ナルデメジン 0.01～3 mg 単回投与後 72 時間まで採血を実施した．ナルデメジンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-9 に，ナルデメジン及びその代謝物 (nor-ナルデメジン及びナルデメジン 3-G) の平均血漿中濃度時間推移を図 2.7.2.2-13 に示す．ナルデメジンは，経口投与後比較的速やかに $C_{max}$ に達した ($T_{max}$ の中央値：0.75～2.5 時間)．ナルデメジンの $C_{max}$，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値は，0.01～3 mg の範囲において用量比例的に増大し，個体間変動は大きくなかった (幾何変動係数：約 21%～44%)．$t_{1/2,z}$ の幾何平均値は 7.46～12.6 時間の範囲であり，0.01 mg 群 (8.13 時間) 及び 0.03 mg 群 (7.46 時間) は 0.1 mg 以上の群と比較して短い値を示した．

表 2.7.2.2-9 OBD を有する慢性疼痛患者でのナルデメジン空腹時単回経口投与後の薬物動態パラメータ

| 投与量<br>(例数) | 0.01 mg<br>(N=9) | 0.03 mg<br>(N=9) | 0.1 mg<br>(N=9) | 0.3 mg<br>(N=9) | 1 mg<br>(N=9) | 3 mg<br>(N=9) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$ (ng/mL) | | | | | | |
| 幾何平均値 | 0.0837 | 0.290 | 1.00 | 3.12 | 9.68 | 30.9 |
| (%幾何変動係数) | (29.6) | (28.9) | (28.4) | (30.2) | (31.3) | (44.2) |
| 最小値，最大値 | 0.0483,<br>0.119 | 0.189, 0.401 | 0.627, 1.44 | 2.27, 5.57 | 6.42, 15.0 | 18.0, 69.6 |
| $T_{max}$ (hr) | | | | | | |
| 中央値 | 0.75 | 1.0 | 2.5 | 1.0 | 1.0 | 0.75 |
| 最小値，最大値 | 0.50, 3.0 | 0.50, 4.0 | 0.50, 5.0 | 0.72, 3.0 | 0.75, 2.0 | 0.50, 1.0 |
| $AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL) | | | | | | |
| 幾何平均値 | 0.5863 | 2.111 | 11.71 | 31.29 | 93.60 | 218.2 |
| (%幾何変動係数) | (34.3) | (31.4) | (21.4) | (30.5) | (34.6) | (37.6) |
| 最小値，最大値 | 0.3238,<br>0.9464 | 1.201, 3.226 | 9.217, 16.33 | 18.84, 53.89 | 51.30, 155.4 | 118.1, 344.2 |
| $AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL) | | | | | | |
| 幾何平均値 | 0.8023 | 2.294 | 12.04 | 31.87 | 94.53 | 219.9 |
| (%幾何変動係数) | (33.8) | (30.2) | (21.7) | (29.9) | (34.8) | (37.8) |
| 最小値，最大値 | 0.4454,<br>1.175 | 1.308, 3.377 | 9.474, 16.86 | 19.17, 54.30 | 51.65, 157.3 | 119.0, 347.6 |
| $t_{1/2,z}$ (hr) | | | | | | |
| 幾何平均値 | 8.13 | 7.46 | 12.6 | 12.2 | 10.8 | 11.6 |
| (%幾何変動係数) | (58.3) | (38.5) | (35.6) | (34.6) | (20.9) | (20.8) |
| 最小値，最大値 | 4.56, 25.3 | 3.57, 12.4 | 7.89, 18.8 | 8.20, 26.1 | 7.80, 14.3 | 8.46, 16.0 |

[出典：添付資料 5.3.5.1-03，Table 7]

図 2.7.2.2-13　OBD を有する慢性疼痛患者でのナルデメジン空腹時単回経口投与後のナルデメジン及び代謝物の平均血漿中濃度時間推移




算術平均値．片対数軸．9 例/群．

[出典：添付資料 5.3.5.1-03，Figure 3]

Nor-ナルデメジン及びナルデメジン 3-G の血漿中濃度は検出されたものの，ナルデメジンに比べて有意に低かった．その他の代謝物 (ナルデメジン 6-G，ナルデメジンカルボン酸体及びベンズアミジン) の血漿中濃度は，ほとんどが定量下限未満であった．0.01 及び 0.03 mg 群での血漿中 nor-ナルデメジン濃度は定量下限未満であったため，nor-ナルデメジンの薬物動態パラメータは算出できなかった．高用量群での血漿中 nor-ナルデメジンの濃度は，血漿中ナルデメジン濃度と比較して低かった．Nor-ナルデメジンの $T_{max}$ の中央値は，ナルデメジンよりも長かった

(4.1～8 時間). また，$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-last}}$ の幾何平均値はほぼ用量に比例して増大し，$t_{1/2,z}$ の幾何平均値はナルデメジンと比較して長かった (16.0～25.7 時間).

#### 2.7.2.2.2.2 国内後期第 2 相がん患者対象用量設定試験 (V9222)

[添付資料 5.3.5.1-01]

第 2 相無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験により，2 週間以上オピオイド治療を受け，オピオイド誘発性便秘症 (OIC) を有する日本人及び韓国人がん患者を対象に，ナルデメジン (0.1，0.2 及び 0.4 mg) を 1 日 1 回 2 週間経口投与した時の有効性，安全性及び薬物動態を検討した．227 例の被験者がナルデメジン 0.1，0.2，0.4 mg 又はプラセボに 1：1：1：1 の割合で割付けられ，このうち 170 例にナルデメジンが，56 例にプラセボが投与された．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 (7*R*)-7-OH，ナルデメジン (7*S*)-7-OH 及びベンズアミジン) の薬物動態解析対象集団は 38 例であった．0.1，0.2 及び 0.4 mg 初回投与時に薬物動態を評価した被験者は，それぞれ 10，16 及び 12 例であり，PK 測定用の採血は初回投与後 1，2，4，8，12 及び 24 時間 (各例 6 点) に実施した．なお，薬物動態を評価した被験者は全員日本人だった．

ナルデメジン 0.1～0.4 mg 初回投与時のナルデメジンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-10 に，平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-14 に示す．ナルデメジンの $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-last}}$ の幾何平均値は，投与量 0.1～0.4 mg の範囲で用量に比例して増大した．分子量換算した未変化体に対する nor-ナルデメジンの $C_{max}$ の比 ($MR_{Cmax}$) は，ナルデメジン 0.1～0.4 mg の用量範囲で 10%未満であった．また，nor-ナルデメジンの消失相での血漿中濃度データが十分に得られなかったため $AUC_{0\text{-inf}}$ が適切に算出できず，$MR_{AUC}$ ($AUC_{0\text{-inf}}$) は算出できなかった．なお，ベンズアミジンの血漿中濃度は，全投与量群で定量下限 (0.300 ng/mL) 未満であった．

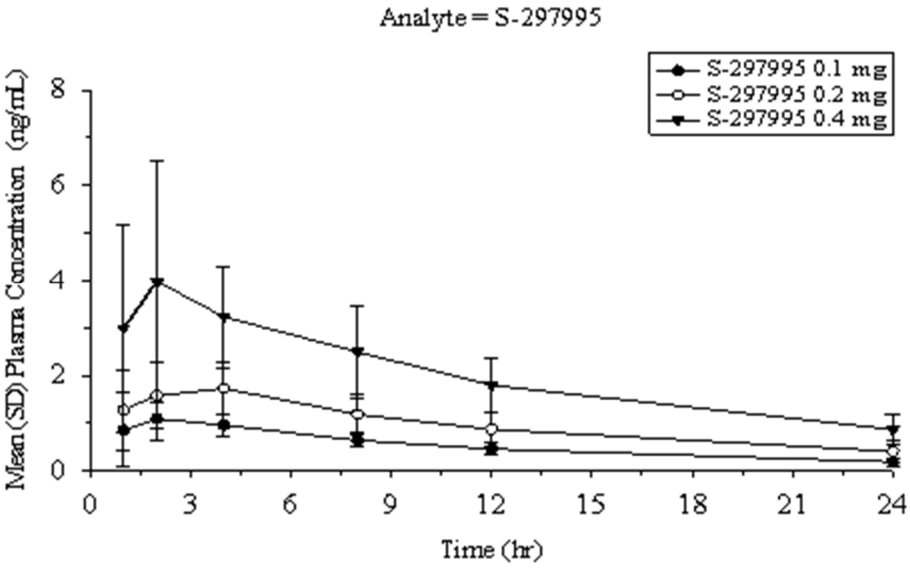
表 2.7.2.2-10 OIC を有するがん患者でのナルデメジン初回投与時の薬物動態パラメータ

| dose (mg/day) | N | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$ [a] (hr) | $AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL) | $AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL) | $t_{1/2,z}$ (hr) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 0.1 | 10 | 1.32 (34.0) | 1.93 (1.00, 7.92) | 12.04[b] (21.1) | 12.29[c] (28.8) | 8.96[d] (37.0) |
| 0.2 | 16 | 2.02 (31.4) | 2.00 (0.96, 11.50) | 21.59[e] (29.1) | 23.79[d] (19.7) | 9.53[f] (19.7) |
| 0.4 | 12 | 4.80 (36.9) | 1.92 (0.92, 7.64) | 45.09[g] (27.8) | 42.20[c] (26.4) | 10.1[h] (19.9) |

幾何平均値 (%幾何変動係数)
a $T_{max}$：中央値 (最小値，最大値).
b n=9. c n=4. d n=8. e n=15. f n=13. g n=11. h n=10.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01，Table 11-30]

図 2.7.2.2-14　OIC を有するがん患者でのナルデメジン初回投与時の平均血漿中濃度推移




算術平均値±標準偏差．0.1 mg 群 10 例．0.2 mg 群 16 例．0.4 mg 群 12 例．

[出典：添付資料 5.3.5.1-01，図 11-8]

#### 2.7.2.2.2.3 国内第 3 相がん患者対象検証試験 (V9236)

[添付資料 5.3.5.1-02]

第 3 相多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験により，OIC を有する日本人がん患者を対象に，ナルデメジン 0.2 mg を 1 日 1 回 14 日間投与した時の有効性，安全性及び薬物動態を検討した．193 例の被験者がナルデメジン 0.2 mg 又はプラセボに 1 : 1 の割合で割付けられ，このうち 97 例にナルデメジンが，96 例にプラセボが投与された．投与 1 日目の治験薬投与後 30 分以上 4 時間以内，投与 8 日目及び 15 日目の来院時に採血し，ナルデメジン及びその代謝物である nor-ナルデメジンの血漿中濃度を測定した．97 例の被験者から得られた計 271 点 (各例 1～3 点) の血漿中ナルデメジン濃度データを母集団薬物動態解析に使用した．また，97 例のナルデメジン 0.2 mg 群及び 96 例のプラセボ群のデータを PK/PD 解析に使用した (2.7.2.3.7 及び 2.7.2.3.8 項参照).

#### 2.7.2.2.2.4 国内第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238)

[添付資料 5.3.5.2-02]

第 3 相多施設共同オープン試験により，OIC を有する日本人非がん性慢性疼痛患者を対象とし，ナルデメジン 0.2 mg を 1 日 1 回長期 (48 週間) 投与した時の安全性，有効性及び薬物動態を検討した．投与 1 日目の治験薬投与後 30 分以上 4 時間以内及び投与 15 日目の来院時に採血し，ナルデメジン及びその代謝物である nor-ナルデメジンの血漿中濃度を測定した．43 例の被験者から得られた計 85 点 (各例 1～2 点) の血漿中ナルデメジン濃度データを母集団薬物動態解析に使用した (2.7.2.3.7 項参照).

### 2.7.2.2.2.5 国内第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象オキシコドン塩酸塩併用オープンラベル試験 (V9239)

[添付資料 5.3.5.2-03]

第 3 相多施設共同オープン試験により，S-8117 (オキシコドン塩酸塩) を使用し，OIC を有する日本人非がん性慢性疼痛患者を対象とし，ナルデメジン 0.2 mg を 1 日 1 回長期 (48 週間) 投与した時の安全性, 有効性及び薬物動態を検討した. 10 例の非がん性の慢性疼痛に対して S-8117 を使用し，OIC が認められた患者を対象として実施した．投与 1 日目の治験薬投与後 30 分以上 4 時間以内及び投与 15 日目の来院時に採血し，ナルデメジン及びその代謝物である nor-ナルデメジンの濃度を測定した．10 例の被験者から得られた計 18 点 (各例 1～2 点) の血漿中ナルデメジン濃度データを母集団薬物動態解析に使用した (2.7.2.3.7 項参照).

### 2.7.2.2.2.6 海外後期第 2 相非がん性慢性疼痛患者対象用量設定試験 (V9221)

[添付資料 5.3.5.1-04]

後期第 2 相多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験により, OIC を有し，非がん性慢性疼痛に対して 3 ヵ月以上オピオイド治療を受けている米国人患者を対象として，ナルデメジンを 1 日 1 回 28 日間反復投与した時の有効性, 安全性及び薬物動態を検討した. 243 例の被験者がナルデメジン 0.1，0.2，0.4 mg 又はプラセボに 1 : 1 : 1 : 1 の割合で割付けられ (実薬 182 例，プラセボ 61 例)，ナルデメジン及びその代謝物である nor-ナルデメジンの薬物動態を 28 例で評価した．0.1，0.2 及び 0.4 mg 投与 1 日目にそれぞれ 9，9 及び 10 例で薬物動態を評価し，これらの被験者のうち各群 4 例で，投与 28 日目での評価を行った．PK 採血は，各投与日の投与前，投与後 1，2，4，8 及び 24 時間 (各例 6 点) に実施した.

ナルデメジン 0.1～0.4 mg 反復投与時の投与 1 日目 (Day 1) 及び投与 28 日目 (Day 28) のナルデメジンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-11 に，それぞれの評価日での平均血漿中濃度時間推移を図 2.7.2.2-15 及び図 2.7.2.2-16 に示す．ナルデメジン 0.1，0.2 及び 0.4 mg 投与後，ナルデメジンは速やかに吸収され, $T_{max}$ の中央値は投与 1 日目, 28 日目ともに 1.0 時間であった．投与 1 日目のナルデメジンの $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\tau}$ に対する 28 日目での蓄積比は，中央値 (最小値～最大値) としてそれぞれ 1.060 (0.593～2.102) 及び 1.202 (0.719～2.112) であり, いずれの用量でも反復投与による $C_{max}$ 及び AUC の蓄積はわずかであった．また，ナルデメジンの $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\tau}$ は，初回投与時及び反復投与時のいずれにおいても，0.1～0.4 mg の範囲で用量比例的に増大した.

ナルデメジン 0.1 mg 投与 1 日目では，ナルデメジンの主代謝物である nor-ナルデメジンの血漿中濃度は，すべて定量下限 (0.0806 ng/mL) 未満であった．0.2 あるいは 0.4 mg での投与 1 日目における未変化体に対する nor-ナルデメジンの $MR_{Cmax}$ 及び $MR_{AUC}$ ($AUC_{0-\tau}$) は，中央値 (最小値～最大値) としてそれぞれ 0.043 (0.000～0.106) 及び 0.041 (0.000～0.194) であった．また，ナルデメジン反復投与 28 日目では，nor-ナルデメジンの未変化体に対する $MR_{Cmax}$ 及び $MR_{AUC}$ ($AUC_{0-\tau}$) は，0.1～0.4 mg の用量範囲で，中央値 (最小値～最大値) としてそれぞれ 0.088 (0.000～0.136) 及び 0.088 (0.005～0.230) であった.

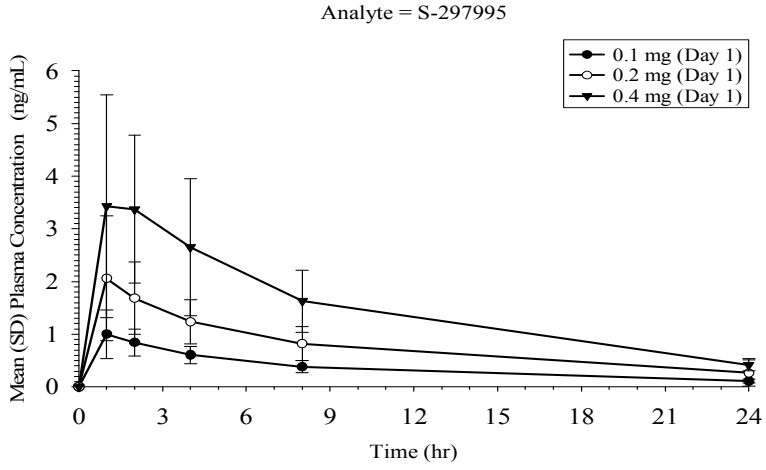
表 2.7.2.2-11 OIC を有する非がん性慢性疼痛患者でのナルデメジン 1 日 1 回反復経口投与時の薬物動態パラメータ

| Day | 投与量 (mg/day) | N | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$ (hr) | $AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL) | $t_{1/2,z}$ (hr) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 0.1 | 9 | 0.987 (41.1) | 1.00 (0.97, 2.27) | 8.491[a] (24.5) | 8.38[a] (19.9) |
| 1 | 0.2 | 9 | 1.89 (48.2) | 1.03 (0.97, 4.02) | 15.95[b] (42.6) | 8.47[c] (35.9) |
| 1 | 0.4 | 10 | 3.67 (41.3) | 1.03 (0.95, 4.00) | 30.58[c] (26.9) | 8.04[d] (14.4) |
| 28 | 0.1 | 4 | 1.15 (25.8) | 1.03 (1.00, 1.97) | 9.677[e] (33.7) | 8.64[e] (16.4) |
| 28 | 0.2 | 4 | 2.00 (22.7) | 1.00 (1.00, 1.03) | 16.94 (46.6) | 7.11 (28.7) |
| 28 | 0.4 | 4 | 4.03 (32.3) | 1.00 (1.00, 1.08) | 31.72[e] (11.4) | 10.8[e] (31.5) |

幾何平均値 (%幾何変動係数)．$T_{max}$：中央値 (最小値，最大値)．
a n=6．b n=8，c n=7．d n=5．e n=3．

[出典：添付資料 5.3.5.1-04，Table 11-28]

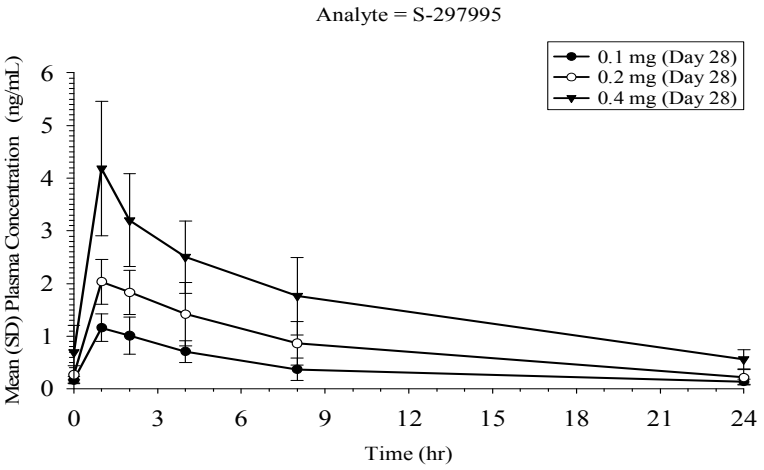
図 2.7.2.2-15 OIC を有する非がん性慢性疼痛患者でのナルデメジンの初回投与時の血漿中濃度推移 (Day 1)




算術平均値±標準偏差．0.1 及び 0.2 mg 群 9 例/群．0.4 mg 群 10 例．

[出典：添付資料 5.3.5.1-04，図 11-3]

図 2.7.2.2-16　OIC を有する非がん性慢性疼痛患者でのナルデメジンの 1 日 1 回反復経口投与時の血漿中濃度推移 (Day 28)




算術平均値±標準偏差．4 例/群.

[出典：添付資料 5.3.5.1-04，図 11-4]

#### 2.7.2.2.2.7 海外第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象検証試験 (V9231，V9232)

[添付資料 5.3.5.1-05 及び 5.3.5.1-06]

第 3 相多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験により，OIC を有する外国人非がん性慢性疼痛患者を対象とし，ナルデメジン 0.2 mg を 1 日 1 回 12 週間反復投与した時の有効性, 安全性及び薬物動態を検討した. 被験者をナルデメジン 0.2 mg 又はプラセボに 1：1 の割合で割付け, ナルデメジン及びその代謝物である nor-ナルデメジンの薬物動態を評価した. PK 測定用の採血は，4，8 及び 12 週の来院時 (各例 3 点) に実施した.

V9231 試験では 274 例がナルデメジン 0.2 mg 群に，273 例がプラセボ群に，V9232 試験では 277 例がナルデメジン群に，276 例がプラセボ群に割付けられた．このうち V9231 試験では 271 例にナルデメジン，272 例にプラセボが，V9232 試験では 271 例にナルデメジン，274 例にプラセボが投与された. V9231 及び V9232 試験の合計 445 例の被験者から得られた計 1178 点 (各例 1～3 点) の血漿中ナルデメジン濃度データを母集団薬物動態解析に使用した．また，445 例のナルデメジン 0.2 mg 群及び 548 例のプラセボ群のデータを PK/PD 解析に使用した (2.7.2.3.7 及び 2.7.2.3.8 項参照).

### 2.7.2.2.3 内的要因の検討

#### 2.7.2.2.3.1 腎機能障害患者での PK 試験 (V921B)

[添付資料 5.3.3.3-01]

ナルデメジンの薬物動態に及ぼす腎機能障害の影響を評価するため，米国人の軽度，中等度及び重度腎機能障害患者 (血液透析を要しない ESRD 患者を含む)，並びに血液透析を要する ESRD 患者に，ナルデメジン 0.2 mg を単回投与した時の薬物動態を健康成人での薬物動態と比較した. 血液透析によるナルデメジンのクリアランスへの影響は, 血液透析の前後で評価した.

腎機能は，腎機能正常被験者は，Cockcroft-Gault 法で推定したクレアチニンクリアランス (CLcr) で判定し，腎機能障害患者は，Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) 法で推定した推定糸球体濾過量 (eGFR) によって判定した．腎機能正常被験者，軽度，中等度及び重度腎機能障害患者には Day 1 にナルデメジン 0.2 mg を空腹時単回経口投与した．血液透析を要する ESRD 患者には，Day 1 の血液透析終了約 1～2 時間後及び Day 15 の血液透析開始の 2 時間前に，それぞれナルデメジン 0.2 mg を空腹時単回投与した．

被験者背景 (年齢±10 歳，BMI ±20%及び性別) を中等度腎機能障害患者群と合致させた腎機能正常被験者 (CLcr 90 mL/min 以上) 8 例，軽度腎機能障害患者 (eGFR 60 以上 90 mL/min/1.73 $m^2$ 未満) 8 例，中等度腎機能障害患者 (eGFR 30 以上 60 mL/min/1.73 $m^2$ 未満) 8 例，重度腎機能障害患者 (eGFR 30 mL/min/1.73 $m^2$ 未満，血液透析を要しない ESRD 患者を含む) 6 例及び血液透析を要する ESRD 患者 8 例の計 38 例を対象に薬物動態を評価した．被験者 (38 例) の年齢の中央値 (範囲) は 63 (37～74) 歳であった．

ナルデメジンの薬物動態パラメータ及び分散分析 (ANOVA) によるその比較を表 2.7.2.2-12 に，平均血漿中ナルデメジン濃度時間推移を図 2.7.2.2-17 に示す．ANOVA の結果，腎機能正常被験者での $AUC_{0\text{-}inf}$ に対する，軽度，中等度，重度腎機能障害患者及び血液透析を要する ESRD 患者の $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均の比 (90%信頼区間) は，それぞれ 1.0768 (0.9036，1.2832)，1.0603 (0.8898，1.2635)，1.3777 (1.1400，1.6650) 及び 0.8276 (0.6945，0.9862)であった．また，重度腎機能障害患者の $t_{1/2,z}$ の幾何平均値は 18.7 時間であり，腎機能正常被験者に比べて (13.8 時間)，$t_{1/2,z}$ の延長がみられた．腎機能障害による薬物動態の変動は大きなものではなく (1.4 倍未満)，腎機能正常被験者と軽度～重度腎機能障害患者並びに血液透析を要する ESRD 患者間でナルデメジンの薬物動態に臨床的に意味のある差はみられなかった．したがって，これらの腎機能障害患者に対する用量調節の必要はないと判断した．

3～4 時間での血液透析時の透析液中のナルデメジンの回収率の幾何平均 (幾何変動係数) は 2.7% (32.8%) であり，血液透析によるナルデメジンの薬物動態に対する臨床的に意味のある影響はみられなかった．

表 2.7.2.2-12 健康成人及び腎機能障害患者におけるナルデメジンの薬物動態パラメータ及びその比較

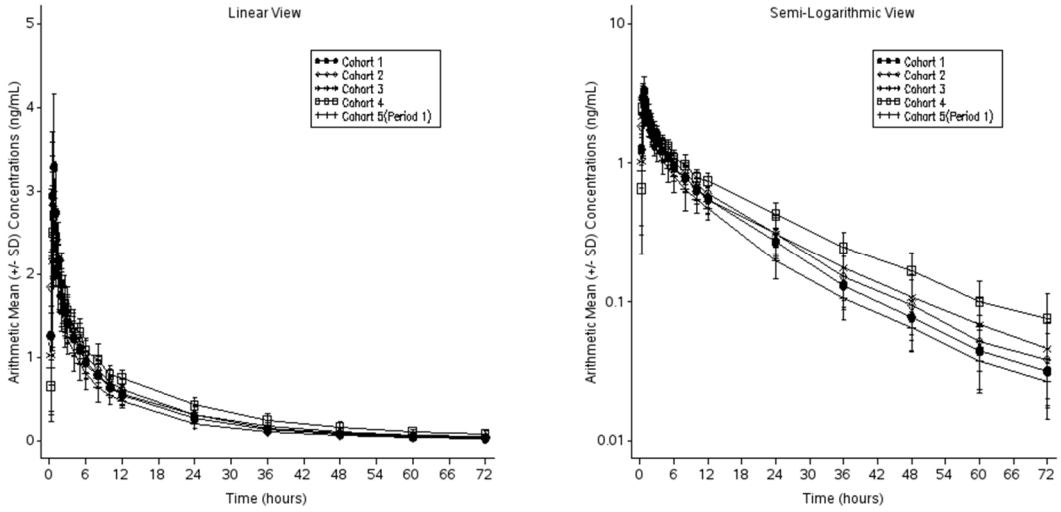
| Parameter | Renal Functional Group | N | Geometric Mean (CV% of Geometric Mean) | Least Squares Geometric Mean Ratio (90% Confidence Interval) [b] (Renal impairment / Healthy Subjects) |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$ (ng/mL) | Healthy subjects | 8 | 3.39 (20.7) | --- |
| | Mild | 8 | 3.01 (23.7) | 0.8872 (0.7354, 1.0704) |
| | Moderate | 8 | 2.56 (25.5) | 0.7546 (0.6254, 0.9103) |
| | Severe | 6 | 2.76 (13.4) | 0.8125 (0.6634, 0.9951) |
| | ESRD | 8 | 2.81 (24.8) | 0.8292 (0.6873, 1.0004) |
| $AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL) | Healthy subjects | 8 | 22.94 (18.3) | --- |
| | Mild | 8 | 24.62 (23.5) | 1.0735 (0.9084, 1.2687) |
| | Moderate | 8 | 23.81 (22.4) | 1.0380 (0.8783, 1.2267) |
| | Severe | 6 | 30.41 (16.1) | 1.3259 (1.1071, 1.5881) |
| | ESRD | 8 | 18.88 (17.3) | 0.8231 (0.6965, 0.9727) |

| Parameter | Renal Functional Group | N | Geometric Mean (CV% of Geometric Mean) | Least Squares Geometric Mean Ratio (90% Confidence Interval) [b] (Renal impairment / Healthy Subjects) |
|---|---|---|---|---|
| $AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL) | Healthy subjects | 8 | 23.55 (18.9) | --- |
| | Mild | 8 | 25.35 (24.6) | 1.0768 (0.9036, 1.2832) |
| | Moderate | 8 | 24.97 (23.6) | 1.0603 (0.8898, 1.2635) |
| | Severe | 6 | 32.44 (18.1) | 1.3777 (1.1400, 1.6650) |
| | ESRD | 8 | 19.49 (17.9) | 0.8276 (0.6945, 0.9862) |
| $t_{1/2,z}$ (hr) | Healthy subjects | 8 | 13.8 (17.7) | --- |
| | Mild | 8 | 14.2 (25.4) | 1.0330 (0.8539, 1.2497) |
| | Moderate | 8 | 17.2 (23.1) | 1.2474 (1.0311, 1.5090) |
| | Severe | 6 | 18.7 (15.7) | 1.3606 (1.1076, 1.6712) |
| | ESRD | 8 | 15.2 (28.1) | 1.1030 (0.9117, 1.3343) |
| $T_{max}$ [a] (hr) | Healthy subjects | 8 | 0.75 (0.50, 0.75) | --- |
| | Mild | 8 | 0.50 (0.25, 0.75) | |
| | Moderate | 8 | 0.63 (0.50, 1.50) | |
| | Severe | 6 | 0.75 (0.50. 0.75) | |
| | ESRD | 8 | 0.79 (0.50, 1.00) | |

a Median (Minimum, Maximum)
b The analysis is based on the analysis of variance model. Results were exponentiated to present geometric mean ratios.

[出典：添付資料 5.3.3.3-01　表 11-3，表 11-4，表 11-10]

図 2.7.2.2-17　健康成人及び腎機能障害患者での平均血漿中ナルデメジン濃度時間推移




Cohort 1: healthy control subjects with normal renal function, Cohort 2: subjects with mild renal impairment, Cohort 3: subjects with moderate renal impairment, Cohort 4: subjects with severe renal impairment, Cohort 5: subjects with ESRD requiring dialysis
算術平均値±標準偏差．左図：通常軸．右図：片対数軸．
8 例/群．Cohort 4 (subjects with severe renal impairment) のみ 6 例/群．

[出典：添付資料 5.3.3.3-01，図 11-1]

ナルデメジンの血清たん白非結合率を表 2.7.2.2-13 に示す．ナルデメジンの血清たん白結合率 (100−血清たん白非結合率で算出) は 91.4%～94.0%であり，いずれの群及び採血時点でも同様であった．これらの結果から，腎機能障害はナルデメジンのたん白結合に影響を及ぼさないことが示唆された．

表 2.7.2.2-13 健康成人及び腎機能障害患者での投与後 0.75 及び 24 時間でのナルデメジンの血清たん白非結合率

| | N | Fraction Unbound [a] (%) at 0.75 hour | Fraction Unbound [a] (%) at 24 hour |
|---|---|---|---|
| Healthy control subjects | 8 | 7.1 (12.7) | 6.4 (12.8) |
| Mild renal impairment | 8 | 7.2 (12.8) | 6.6 (16.4) |
| Moderate renal impairment | 8 | 7.4 (15.2) | 8.2 (24.1) |
| Severe renal impairment | 6 | 8.6 (13.6) | 7.7 (23.0) |
| ESRD requiring hemodialysis | 8 | 6.0 (13.2) | 7.8 (31.2) |

a Geometric mean (CV% of geometric mean).

[出典：添付資料 5.3.3.3-01，表 14.2.2.2]

### 2.7.2.2.3.2 肝機能障害患者での PK 試験 (V921C)

[添付資料 5.3.3.3-02]

ナルデメジンの薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響を評価するため，米国人の軽度及び中等度肝機能障害患者に，ナルデメジン 0.2 mg を単回投与した時の薬物動態を健康成人での薬物動態と比較した．肝機能は，Child-Pugh 分類に基づき判定し，肝機能正常被験者の被験者背景は，中等度肝機能障害患者の性別，年齢 (±10 歳) 及び BMI (±20%) と一致させた．各群で，Day 1 にナルデメジン 0.2 mg を空腹時単回経口投与した．

肝機能正常被験者 8 例，軽度肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 A) 8 例及び中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 B) 8 例の計 24 例を対象に薬物動態を評価した．被験者 (24 例) の年齢の中央値 (範囲) は 55 (41～66) 歳であった．

ナルデメジンの薬物動態パラメータ及び分散分析 (ANOVA) によるその比較を表 2.7.2.2-14 に，平均血漿中ナルデメジン濃度時間推移を図 2.7.2.2-18 に示す．ANOVA の結果，肝機能正常被験者に比べて軽度及び中等度肝機能障害患者での $AUC_{0\text{-inf}}$ の増大は認められず，肝機能正常被験者に対する幾何平均の比 (90%信頼区間) は，軽度肝機能障害患者で 0.8284 (0.6569, 1.0448)，中等度肝機能障害患者で 1.0516 (0.8339, 1.3262) であった．また，軽度及び中等度肝機能障害患者の $t_{1/2,z}$ の幾何平均値はそれぞれ 14.0 及び 13.3 時間であり，肝機能正常被験者と比較して (13.5 時間)，延長は認められなかった．これらの結果から，肝機能正常被験者と比べ，軽度及び中等度の肝機能障害患者におけるナルデメジンの薬物動態に臨床的に意味のある差はみられず，肝機能障害に伴うナルデメジンの曝露の増加傾向は認められなかった．したがって，軽度及び中等度の肝機能障害患者に対する用量調節の必要はないと判断した

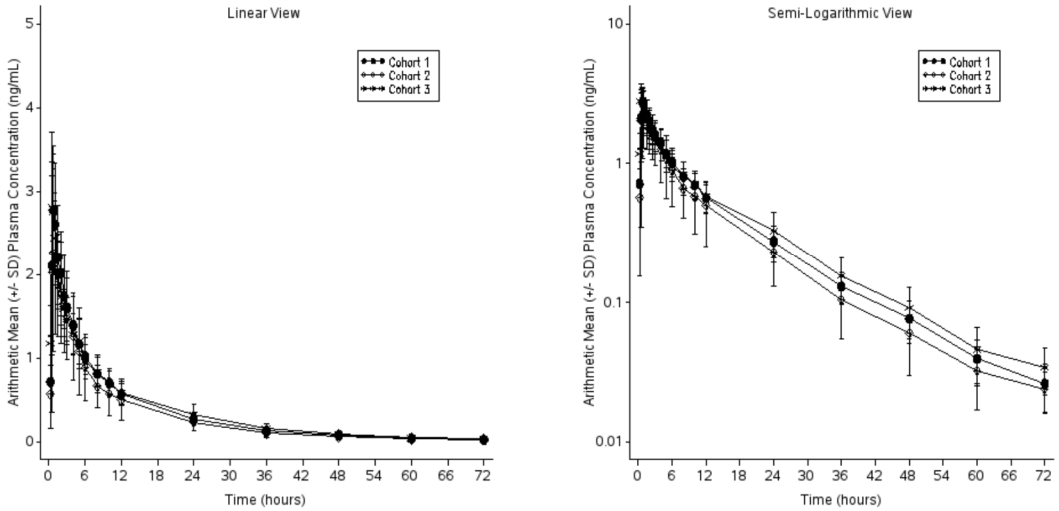
表 2.7.2.2-14 健康成人及び肝機能障害患者におけるナルデメジンの薬物動態パラメータとその比較

| Parameter | Hepatic Functional Group | N | Geometric Mean (CV% of Geometric Mean) | Least Squares Geometric Mean Ratio (90% Confidence Interval) [b] (Hepatic impairment / Healthy Subjects) |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$ (ng/mL) | Healthy subjects | 8 | 2.71 (26.3) | --- |
| | Mild | 8 | 2.44 (47.4) | 0.8998 (0.6864, 1.1796) |
| | Moderate | 8 | 2.93 (16.8) | 1.0784 (0.8226, 1.4137) |
| $AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL) | Healthy subjects | 8 | 23.10 (22.8) | --- |
| | Mild | 8 | 19.10 (36.4) | 0.8270 (0.6546, 1.0448) |
| | Moderate | 8 | 24.18 (21.7) | 1.0470 (0.8288, 1.3228) |
| $AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL) | Healthy subjects | 8 | 23.61 (22.8) | --- |
| | Mild | 8 | 19.56 (35.9) | 0.8284 (0.6569, 1.0448) |
| | Moderate | 8 | 24.82 (21.8) | 1.0516 (0.8339, 1.3262) |
| $t_{1/2,z}$ (hr) | Healthy subjects | 8 | 13.5 (9.3) | --- |
| | Mild | 8 | 14.0 (15.1) | 1.0373 (0.9042, 1.1900) |
| | Moderate | 8 | 13.3 (21.5) | 0.9852 (0.8588, 1.1302) |
| $T_{max}$ [a] (hr) | Healthy subjects | 8 | 0.75 (0.50, 1.00) | |
| | Mild | 8 | 0.75 (0.50, 2.00) | --- |
| | Moderate | 8 | 0.63 (0.50, 0.75) | |

a Median (Minimum, Maximum)
b The analysis is based on the analysis of variance model. Results were exponentiated to present geometric mean ratios.

[出典：添付資料 5.3.3.3-02 表 11-3，11-8]

図 2.7.2.2-18 健康成人及び肝機能障害患者での平均血漿中ナルデメジン濃度時間推移




Cohort 1: healthy control subjects with normal hepatic function, Cohort 2: subjects with mild hepatic impairment, Cohort 3: subjects with moderate hepatic impairment
算術平均値±標準偏差．左図：通常軸．右図：片対数軸．8 例/群．

[出典：添付資料 5.3.3.3-02，図 11-1]

ナルデメジンの血清たん白非結合率を表 2.7.2.2-15 に示す．ナルデメジンの血清たん白結合率 (100%−血清たん白非結合率で算出) は 90.5%～92.5%であり，いずれの群及び採血時点でも

同様であった．これらの結果から，肝機能障害はナルデメジンのたん白結合に影響を及ぼさないことが示唆された．

表 2.7.2.2-15 健康成人及び肝機能障害患者での投与後 0.75 及び 24 時間でのナルデメジンの血清たん白非結合率

| | N | Fraction Unbound [a] (%) at 0.75 hour | Fraction Unbound [a] (%) at 24 hour |
|---|---|---|---|
| Healthy control subjects | 8 | 7.5 (10.1) | 7.5 (10.4) |
| Mild hepatic impairment | 8 | 8.5 (15.8) | 9.5 (25.1) |
| Moderate hepatic impairment | 8 | 8.5 (24.4) | 8.8 (20.0) |

a Geometric mean (CV% of geometric mean).

[出典：添付資料 5.3.3.3-02，表 14.2.2.11]

なお，重度の肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 C) でのナルデメジンの薬物動態は評価されていない．

### 2.7.2.2.4 外的要因の検討

#### 2.7.2.2.4.1 P-gp 阻害薬シクロスポリンとの DDI 試験 (V9218)

[添付資料 5.3.3.4-01]

ナルデメジンの薬物動態に及ぼす P-gp 阻害薬シクロスポリンの影響を評価するため，米国人健康成人男性 14 例を対象に，オープンラベル，2 群 2 期クロスオーバー法により，ナルデメジン 0.4 mg 単独，あるいはシクロスポリン 600 mg (液剤) との併用で，空腹時単回経口投与した．休薬期間は 14 日間とした．

ナルデメジン単独投与時と比較し，シクロスポリンとの併用投与により，ナルデメジンの $C_{max}$ は 1.45 倍，$AUC_{0\text{-}last}$ は 1.79 倍，$AUC_{0\text{-}inf}$ は 1.78 倍に増大した (表 2.7.2.2-16)．$T_{max}$ の中央値はシクロスポリンとの併用による影響を受けず，$C_{max}$ 以降のナルデメジンの血漿中濃度推移は，いずれの投与条件でも同様の傾きであったことから (図 2.7.2.2-19)，$C_{max}$ と AUC の変化は主に経口吸収性の増加によるものと考えられた．ナルデメジンの代謝物である nor-ナルデメジン及びナルデメジン 3-G の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}last}$ も，シクロスポリン併用により増大した．

表 2.7.2.2-16 ナルデメジンの薬物動態に及ぼすシクロスポリンの影響

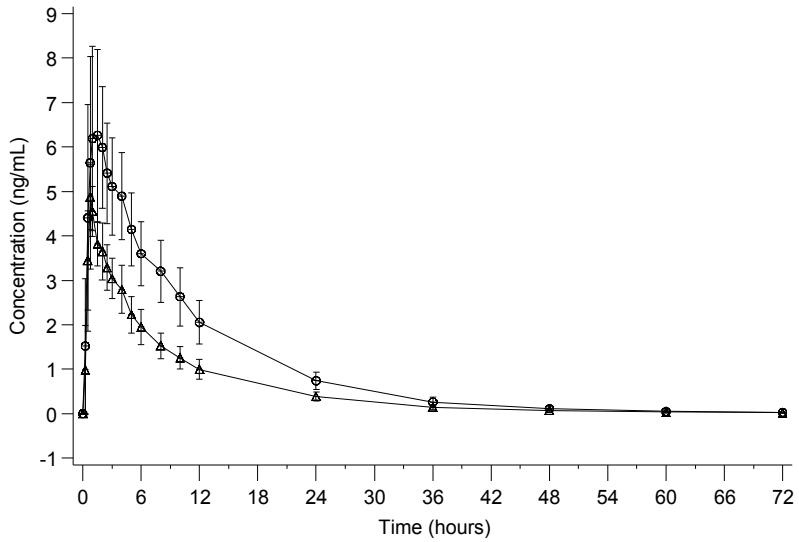
| Parameter | Geometric Mean (CV% of Geometric Mean) | | | | Least Squares Geometric Mean Ratio (90% Confidence Interval) [b] |
|---|---|---|---|---|---|
| | N | Naldemedine + Cyclosporine | N | Naldemedine alone | (Naldemedine + Cyclosporine / Naldemedine alone) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 13 | 7.03 (25.0) | 13 | 4.86 (14.5) | 1.4496 (1.2676, 1.6578) |
| $AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL) | 13 | 69.17 (19.2) | 13 | 38.60 (17.2) | 1.7875 (1.5746, 2.0293) |
| $AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL) | 13 | 69.55 (19.2) | 13 | 38.94 (17.3) | 1.7811 (1.5686, 2.0223) |
| $t_{1/2,z}$ (hr) | 13 | 8.89 (13.4) | 13 | 10.6 (12.6) | 0.8241 (0.7683, 0.8840) |
| $T_{max}$ [a] (hr) | 13 | 1.00 (0.50, 5.00) | 13 | 0.75 (0.50, 1.00) | --- |

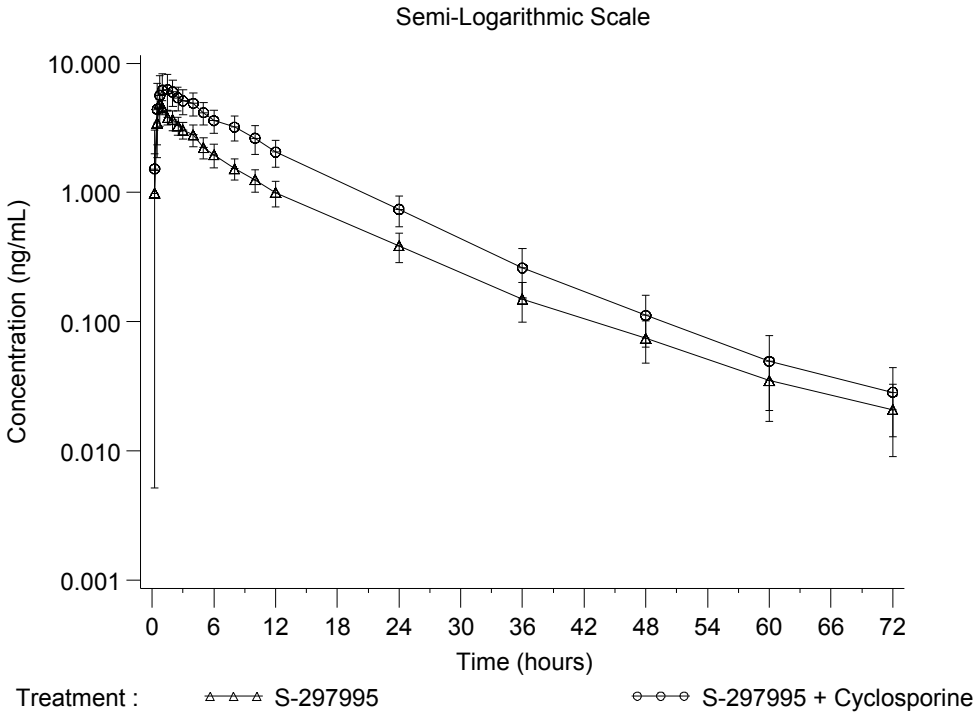
a Median (Minimum, Maximum).

b The analysis is based on the analysis of variance model. Results were exponentiated to present geometric mean ratios..

[出典：添付資料 5.3.3.4-01，表 11-2]

図 2.7.2.2-19 ナルデメジン単独投与時及びシクロスポリン併用投与時のナルデメジンの平均血漿中濃度推移






算術平均値±標準偏差．13 例/群．上図：通常軸．下図：片対数軸．

[出典：添付資料 5.3.3.4-01，図 11-1]

### 2.7.2.2.4.2 CYP3A 誘導薬リファンピシンとの DDI 試験 (V921D)

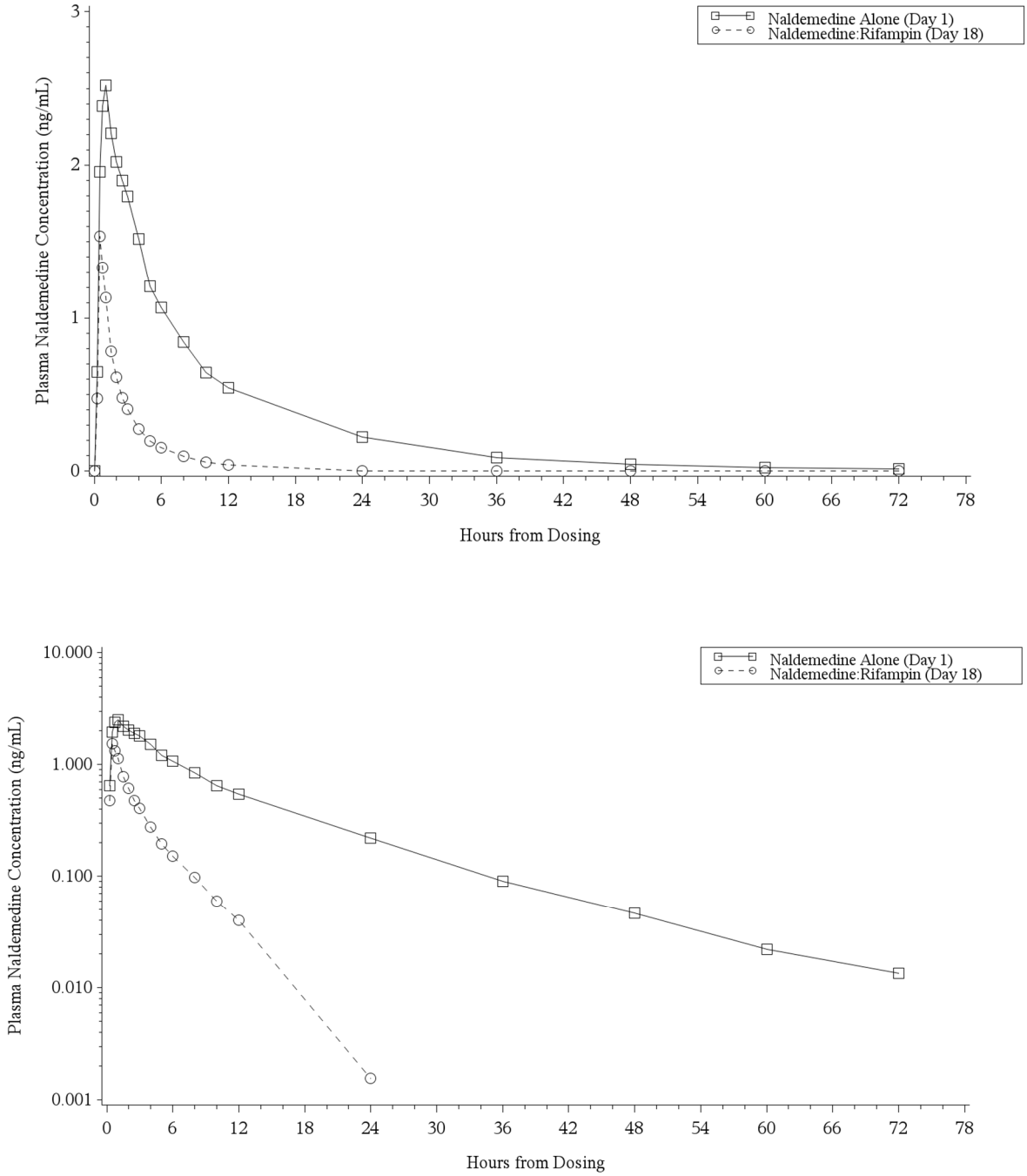
[添付資料 5.3.3.4-02]

ナルデメジンの薬物動態に及ぼす強い CYP3A 誘導薬リファンピシンの反復投与の影響を評価するため，米国人健康成人男女 14 例を対象に，オープンラベル，1 群 2 期クロスオーバー法による薬物相互作用試験を実施した．投与第 1 期では，Day 1 にナルデメジン 0.2 mg を単独単回経口投与した．投与第 2 期では，Day 4～20 にリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回反復投与し，リファンピシン投与の 15 日目 (Day 18) に，ナルデメジン 0.2 mg を併用投与した．投与はすべて空腹時投与とした．

ナルデメジン 0.2 mg 単独投与時及びリファンピシン 600 mg 併用投与時のナルデメジンの平均血漿中濃度時間推移を図 2.7.2.2-20 に示す．ナルデメジンをリファンピシン反復投与後に併用投与した時，単独投与時に比べ，血漿中ナルデメジン濃度が減少し，消失速度は速くなった．分散分析によるナルデメジンの薬物動態パラメータの比較を表 2.7.2.2-17 に示す．リファンピシン併用投与時のナルデメジンの $C_{max}$，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は，単独投与時に比べ，それぞれ約 38%, 83%及び 83%低下した．リファンピシンとの併用時の $T_{max}$ の中央値は 0.51 時間であり，単独投与時の 1.00 時間に比べ早くなった．

ナルデメジンをリファンピシンと併用投与した時，nor-ナルデメジンの $T_{max}$ は単独投与時に比べて早く，血漿中濃度は増大した．リファンピシンと併用投与時の nor-ナルデメジンの $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}last}$ は，単独投与時のそれぞれ約 3.2 倍及び 2.5 倍に増大した．

図 2.7.2.2-20　ナルデメジン単独投与時及びリファンピシン併用投与時のナルデメジンの平均血漿中濃度推移




算術平均値．14 例/群．上図：通常軸．下図：片対数軸．

[出典：添付資料 5.3.3.4-02，図 11-1]

表 2.7.2.2-17 ナルデメジンの薬物動態に及ぼすリファンピシンの影響

| Parameter | Geometric Mean (CV% of Geometric Mean) | | | | Least Squares Geometric Mean Ratio (90% Confidence Interval) [b] |
|---|---|---|---|---|---|
| | N | Naldemedine + Rifampin | N | Naldemedine alone | (Naldemedine + Rifampin / Naldemedine alone) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 14 | 1.68 (21.1) | 14 | 2.72 (25.7) | 0.6180 (0.5466, 0.6987) |
| $AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL) | 14 | 3.549 (16.6) | 14 | 21.49 (19.1) | 0.1651 (0.1469, 0.1856) |
| $AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL) | 14 | 3.701 (16.0) | 14 | 21.77 (19.2) | 0.1700 (0.1512, 0.1911) |
| $t_{1/2,z}$ (hr) | 14 | 3.22 (15.5) | 14 | 11.7 (18.5) | 0.2745 (0.2524, 0.2986) |
| $T_{max}$ [a] (hr) | 14 | 0.51 (0.50, 1.00) | 14 | 1.00 (0.50, 2.50) | --- |

a Median (Minimum, Maximum).
b The analysis is based on the analysis of variance model. Results were exponentiated to present geometric mean ratios.

[出典：添付資料 5.3.3.4-02 表 11-2，表 11-3]

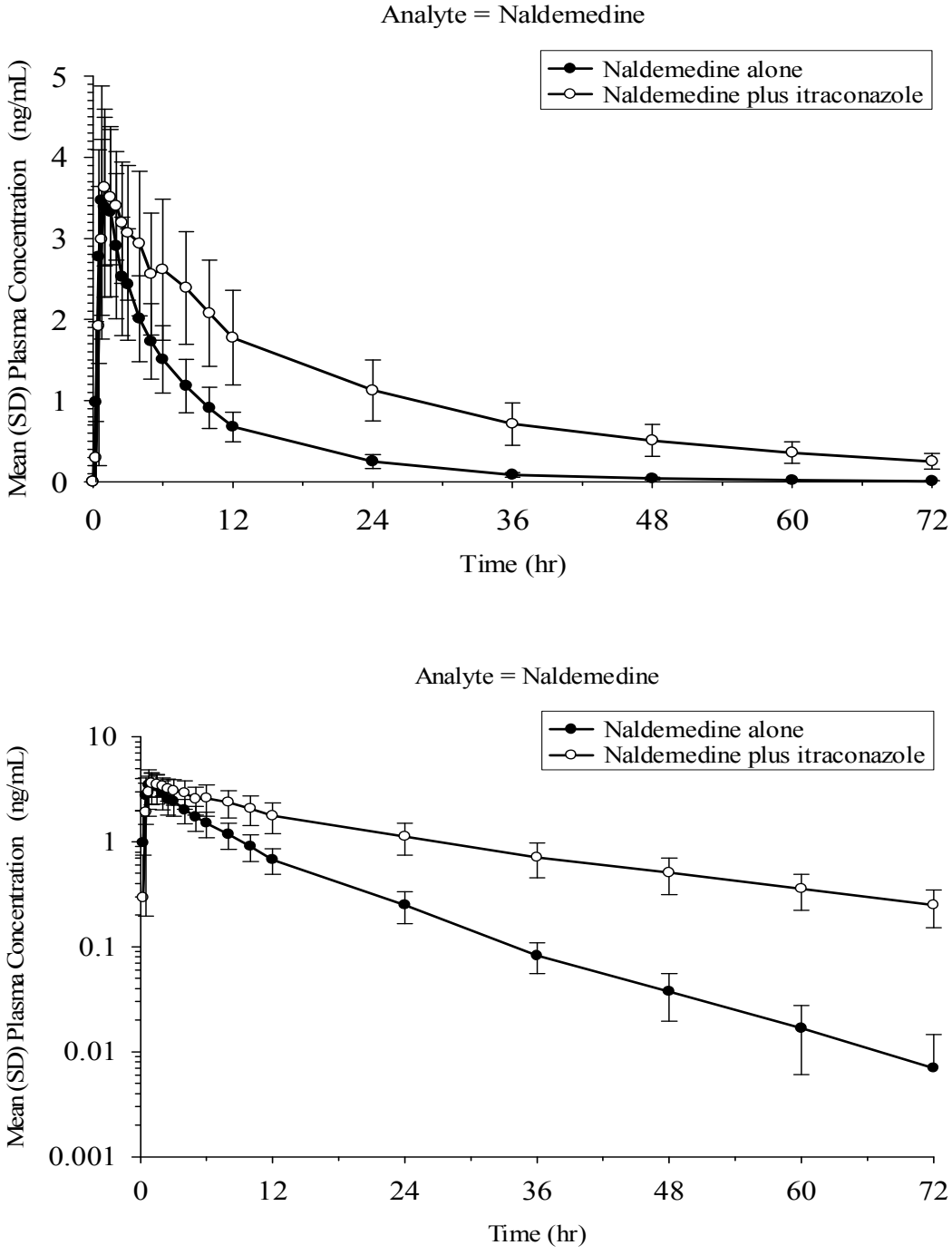
### 2.7.2.2.4.3 CYP3A 阻害薬イトラコナゾール及びフルコナゾールとの DDI 試験 (V921E)

[添付資料 5.3.3.4-03]

ナルデメジンの薬物動態に及ぼす強い CYP3A 阻害薬イトラコナゾール及び中程度の CYP3A 阻害薬フルコナゾールの反復投与の影響を評価するため，日本人健康成人男女 28 例 (各コホート 14 例) を対象に，オープンラベル，1 群 2 期クロスオーバー法による薬物相互作用試験を実施した. 両コホートともに, 投与第 1 期の Day 1 に, ナルデメジン 0.2 mg を単独単回投与した. 投与第 2 期は，イトラコナゾールコホートでは，Day 5 にイトラコナゾール 200 mg を 1 日 2 回投与，Day 6～11 に 200 mg を 1 日 1 回反復経口投与し，イトラコナゾール投与の 5 日目 (Day 9) に，ナルデメジン 0.2 mg を併用投与した．フルコナゾールコホートでは，Day 5 にフルコナゾール 400 mg を 1 日 1 回投与，Day 6～11 に 200 mg を 1 日 1 回反復経口投与し，フルコナゾール投与の 5 日目 (Day 9) に, ナルデメジン 0.2 mg を併用投与した. 投与はすべて空腹時投与とした.

ナルデメジン単独投与時及びイトラコナゾール併用投与時のナルデメジンの平均血漿中濃度時間推移を図 2.7.2.2-21 に示す．ナルデメジンをイトラコナゾール反復投与後に併用投与した時，単独投与時に比べ，血漿中ナルデメジン濃度が増大し，消失速度は遅くなった．分散分析によるナルデメジンの薬物動態パラメータの比較を表 2.7.2.2-18 に示す．イトラコナゾール併用投与時のナルデメジンの $C_{max}$，$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ は，単独投与時に比べ，それぞれ 1.12 倍，2.65 倍及び 2.91 倍に増大した．$T_{max}$ の中央値は，イトラコナゾールとの併用による影響を受けなかった.

図 2.7.2.2-21 ナルデメジン単独投与時及びイトラコナゾール併用投与時のナルデメジンの平均血漿中濃度推移




算術平均値±標準偏差. 14 例/群. 上図：通常軸. 下図：片対数軸.

[出典：添付資料 5.3.3.4-03 図 11.4-1]

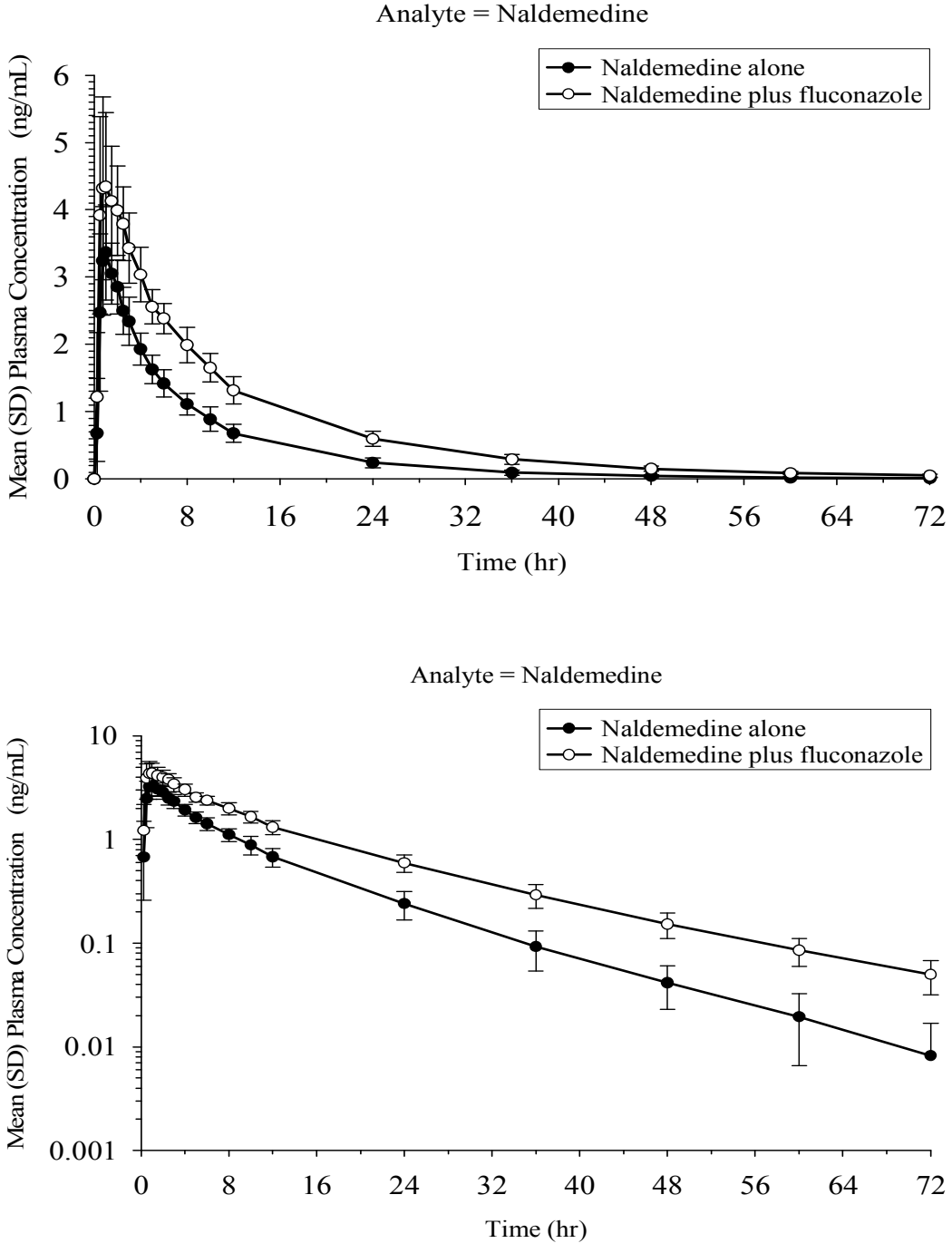
表 2.7.2.2-18　ナルデメジンの薬物動態に及ぼすイトラコナゾールの影響

| Parameter | Geometric Mean (CV% of Geometric Mean) | | | | Least Squares Geometric Mean Ratio (90% Confidence Interval) [b] |
|---|---|---|---|---|---|
| | N | Naldemedine + Itraconazole | N | Naldemedine alone | (Naldemedine + Itraconazole / Naldemedine alone) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 14 | 4.00 (20.2) | 14 | 3.56 (38.2) | 1.1237 (0.9706, 1.3010) |
| $AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL) | 14 | 70.88 (34.4) | 14 | 26.73 (38.2) | 2.6517 (2.3968, 2.9338) |
| $AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL) | 14 | 78.64 (35.3) | 14 | 26.98 (37.7) | 2.9149 (2.6420, 3.2160) |
| $t_{1/2,z}$ (hr) | 14 | 22.2 (17.8) | 14 | 10.4 (24.8) | 2.1286 (1.9444, 2.3302) |
| $T_{max}$ [a] (hr) | 14 | 1.00 (0.50, 4.00) | 14 | 0.75 (0.50, 1.50) | --- |

a Median (Minimum, Maximum).
b The analysis is based on the analysis of variance model. Results were exponentiated to present geometric mean ratios.
[出典：添付資料 5.3.3.4-03　表 11.4-1，表 11.4-2]

ナルデメジン単独投与時及びフルコナゾール併用投与時のナルデメジンの平均血漿中濃度時間推移を図 2.7.2.2-22 に示す．ナルデメジンをフルコナゾール反復投与後に併用投与した時，単独投与時に比べて血漿中ナルデメジン濃度が増大し，消失速度は遅くなった．分散分析によるナルデメジンの薬物動態パラメータの比較を表 2.7.2.2-19 に示す．フルコナゾール併用投与時のナルデメジンの $C_{max}$，$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ は，単独投与時に比べ，それぞれ 1.38 倍，1.88 倍及び 1.90 倍に増大した．$T_{max}$ の中央値は，フルコナゾールとの併用による影響を受けなかった．

図 2.7.2.2-22 ナルデメジン単独投与時及びフルコナゾール併用投与時のナルデメジンの平均血漿中濃度推移




算術平均値±標準偏差. 14 例/群. 上図：通常軸. 下図：片対数軸.

[出典：添付資料 5.3.3.4-03，図 11.4-4]

表 2.7.2.2-19 ナルデメジンの薬物動態に及ぼすフルコナゾールの影響

| Parameter | Geometric Mean (CV% of Geometric Mean) | | | | Least Squares Geometric Mean Ratio (90% Confidence Interval) [b] |
|---|---|---|---|---|---|
| | N | Naldemedine + Fluconazole | N | Naldemedine alone | (Naldemedine + Fluconazole / Naldemedine alone) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 14 | 4.81 (16.1) | 14 | 3.48 (23.7) | 1.3831 (1.2316, 1.5532) |
| $AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL) | 14 | 50.58 (13.3) | 14 | 26.93 (16.5) | 1.8782 (1.7827, 1.9789) |
| $AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL) | 14 | 51.60 (13.5) | 14 | 27.18 (16.5) | 1.8987 (1.8049, 1.9973) |
| $t_{1/2,z}$ (hr) | 14 | 14.0 (13.1) | 14 | 10.1 (24.2) | 1.3761 (1.2630, 1.4992) |
| $T_{max}$ [a] (hr) | 14 | 1.00 (0.50, 2.50) | 14 | 1.00 (0.50, 3.00) | --- |

a Median (Minimum, Maximum).
b The analysis is based on the analysis of variance model. Results were exponentiated to present geometric mean ratios.
[出典：添付資料 5.3.3.4-03 表 11.4-3，表 11.4-4]

### 2.7.2.2.5 健康成人での PD 試験及び PK/PD 試験

#### 2.7.2.2.5.1 Thorough QT/QTc 試験 (V9219)

[添付資料 5.3.4.1-01]

ナルデメジン 0.2 mg あるいは 1 mg 単回経口投与時の Fridericia 補正 QTc (QTcF) 間隔に対する影響を米国人健康成人男女を対象とした，二重盲検 (ナルデメジン及びプラセボに関して)，無作為化，プラセボ及び実薬対照 4 期クロスオーバー試験で検討した．ナルデメジン 0.2 mg (臨床用量)，1 mg (高用量)，プラセボ，モキシフロキサシン 400 mg (陽性対照) を各投与期に空腹時単回経口投与した．56 例の被験者が割付けられ，44 例が治験を完了した．QT/QTc 解析対象は 55 例，薬物動態解析対象は 53 例であった．

ナルデメジン 0.2 mg 及び 1 mg 単回投与後，ナルデメジンの $C_{max}$ 及び AUC は用量に比例して増大した (表 2.7.2.2-20 及び図 2.7.2.2-23)．ナルデメジンの $T_{max}$ は約 1 時間で，$t_{1/2,z}$ は約 7.5～7.8 時間であった．ナルデメジン 0.2 mg 及び 1 mg 単回投与後の nor-ナルデメジンの $T_{max}$ は約 4 時間，ナルデメジン 3-G では約 2.6～3 時間であった．両代謝物の $C_{max}$ 及び AUC は，ナルデメジンの高用量群で高い値を示した．

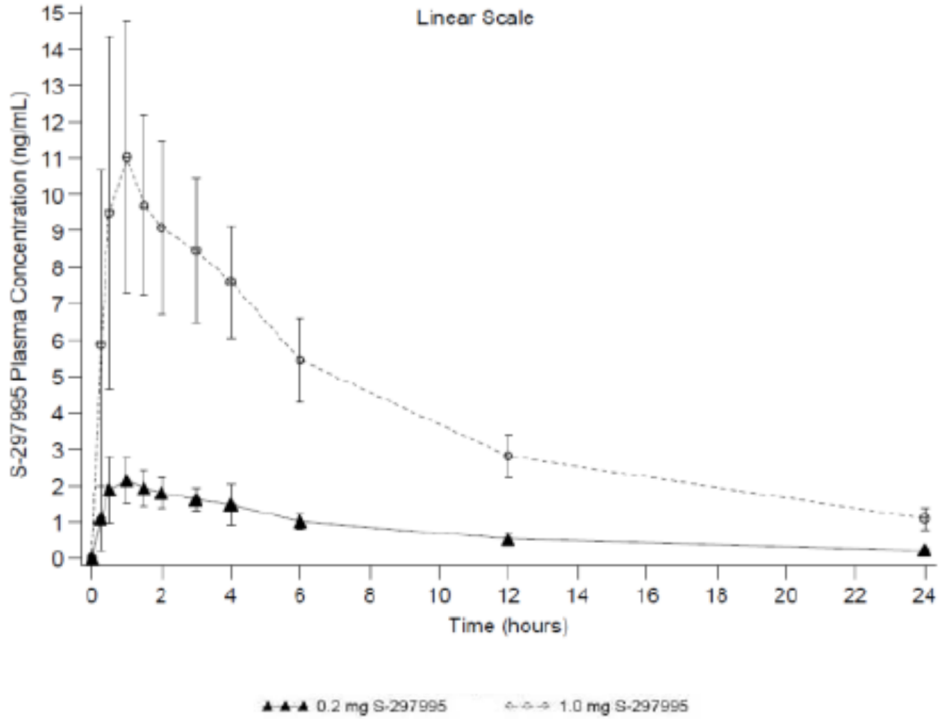
表 2.7.2.2-20 ナルデメジンの薬物動態パラメータ

| Naldemedine Dose (mg) | N | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$ (hr) | $AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL) | $AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL) | $t_{1/2,z}$ (hr) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 0.2 | 51 | 2.36 (30.7) | 1.08 (0.33, 4.13) | 17.81 (20.3) | 20.11[a] (21.1) | 7.81[b] (13.3) |
| 1 | 48 | 11.9 (30.9) | 1.08 (0.33, 4.08) | 91.29 (20.4) | 103.1[c] (21.1) | 7.52[c] (10.8) |

幾何平均値 (%幾何変動係数)．$T_{max}$：中央値 (最小値，最大値)．
a N=47．b N=48．c N=43．

[出典：添付資料 5.3.4.1-01，表 11-3]

図 2.7.2.2-23　ナルデメジン単回経口投与時のナルデメジンの平均血漿中濃度推移

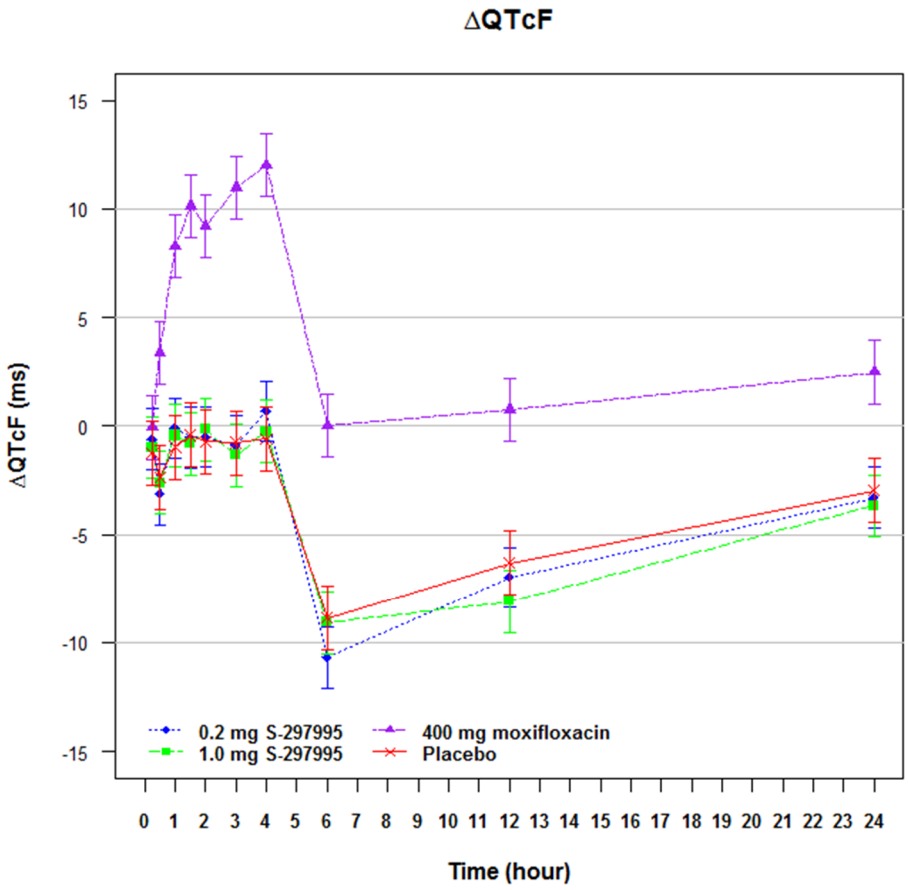



算術平均値±標準偏差．0.2 mg 群 51 例．1 mg 群 48 例．

[出典：添付資料 5.3.4.1-01，図 11-1]

ナルデメジン 0.2 mg 及び 1 mg 投与後に観察された ΔQTcF は，プラセボとほとんど差が認められなかった．一方，モキシフロキサシン 400 mg 投与後，明らかな QTcF 延長が認められた（図 2.7.2.2-24）．プラセボで補正した ΔQTcF（ΔΔQTcF）の最大値は，ナルデメジン 0.2 mg 投与 4 時間後に 1.3 ms (90%信頼区間：−0.6～3.2 ms)，ナルデメジン 1 mg 投与 2 時間後に 0.6 ms (90%信頼区間：−1.4～2.5 ms) であった（図 2.7.2.2-25）．これらの結果から，ICH E14 ガイダンスに従い，ナルデメジンの thorough QT/QTc 試験の結果は陰性と判断した．

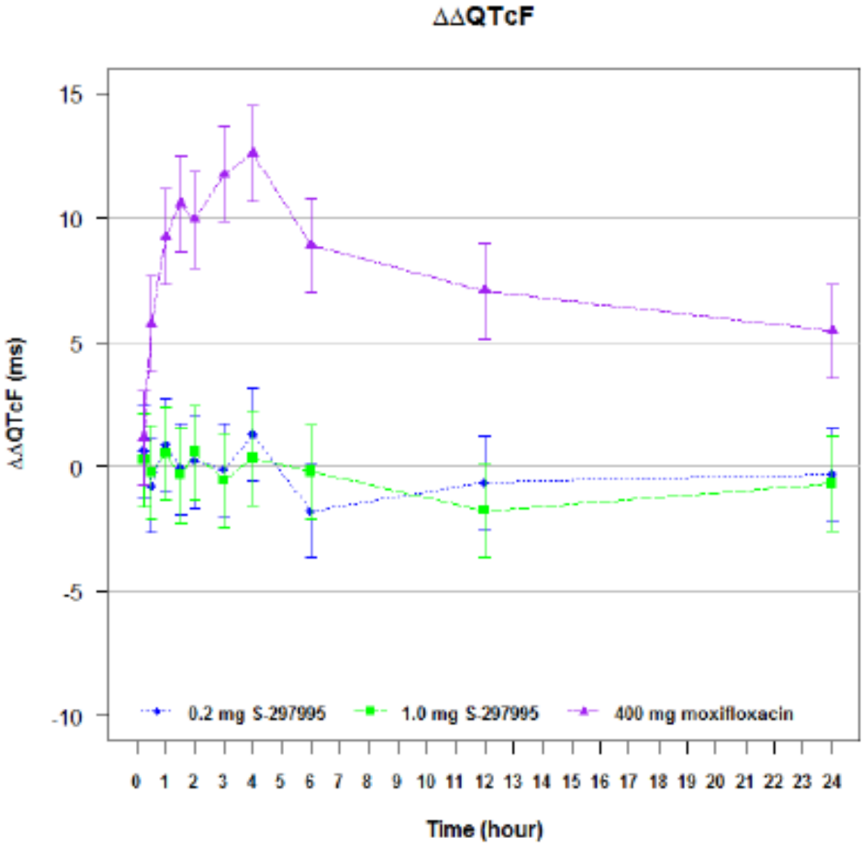
図 2.7.2.2-24　各投与群での QTcF のベースラインからの変化量 (ΔQTcF)




最小二乗平均 ± 90%信頼区間

[出典：添付資料 5.3.4.1-01，Figure 11-7]

図 2.7.2.2-25 各投与群での QTcF のプラセボで補正したベースラインからの変化量 (ΔΔQTcF)

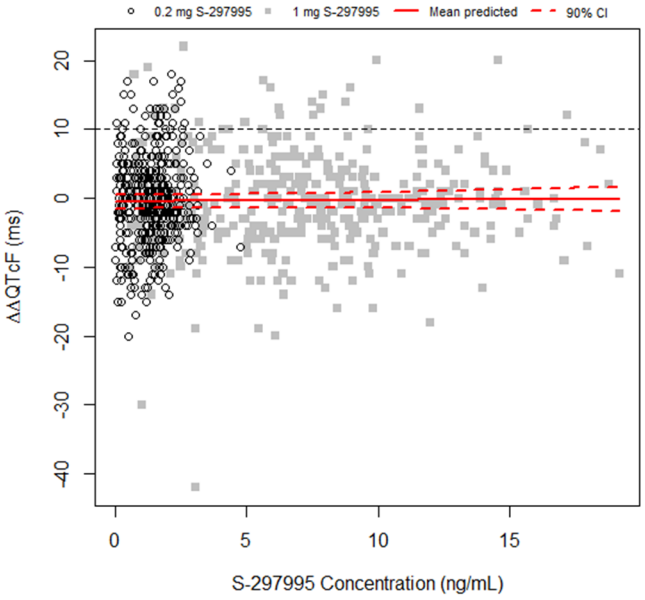



最小二乗平均 ± 90%信頼区間

[出典：添付資料 5.3.4.1-01, Figure 11-8]

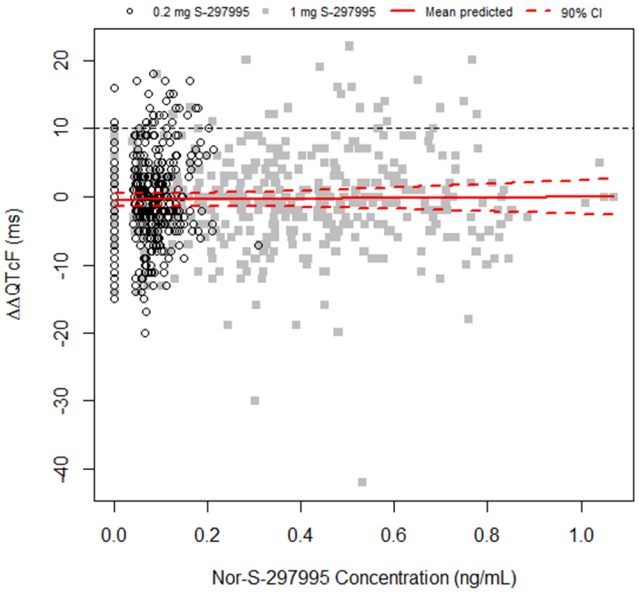
さらに，ナルデメジン及びその主代謝物の nor-ナルデメジンの血漿中濃度と ΔΔQTcF の関係を回帰分析で検討したところ，統計的に有意な相関は認められなかった．予測 ΔΔQTcF の両側 90%信頼区間の上限は，ナルデメジン及び nor-ナルデメジンの高い血漿中濃度域でも 10 ms 未満であった (図 2.7.2.2-26 及び図 2.7.2.2-27).

図 2.7.2.2-26 ΔΔQTcF と血漿中ナルデメジン濃度との関係




[出典：添付資料 5.3.4.1-01，Figure 14.2.1.5a]

図 2.7.2.2-27 ΔΔQTcF と血漿中 nor-ナルデメジン濃度との関係




[出典：添付資料 5.3.4.1-01，Figure 14.2.1.5b]

### 2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

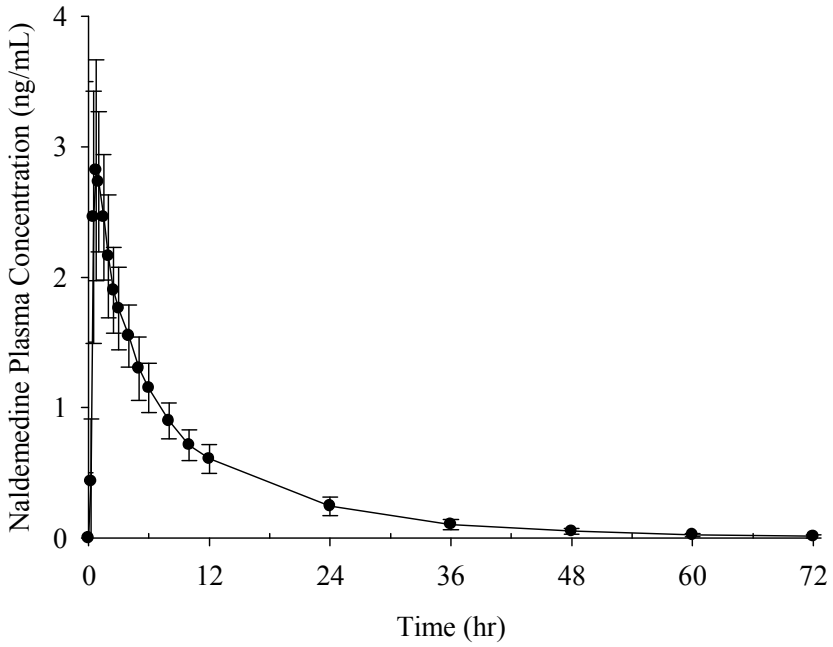
#### 2.7.2.3.1 吸収と曝露

米国人健康成人にナルデメジンの商用製剤 0.2 mg を空腹時単回経口投与した時（図 2.7.2.3-1）の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値（幾何変動係数）はそれぞれ 3.07 (18.7%) ng/mL 及

び23.79 (17.1%) ng·hr/mL であり, $T_{max}$ の中央値は0.75 時間であった [V921A, 2.7.1.2.3 項参照]. ナルデメジン液剤あるいは懸濁剤を空腹時単回経口投与した時，0.1～100 mg の範囲で，ナルデメジンの $C_{max}$ 及び AUC はほぼ用量に比例して増大した (V9211，2.7.2.2.1.1 項参照). また，1 日 1 回 10 日間空腹時反復投与した時，3～30 mg の用量範囲で，ナルデメジンの $C_{max}$ 及び AUC は用量に比例して増大した．ナルデメジンの血漿中濃度は，反復投与開始 2 日以内に定常状態に達し，$C_{max}$ 及び AUC はわずかに蓄積 (1～1.3 倍) した (V9213，2.7.2.2.1.2 項参照).

商用製剤での BA 及び食事の影響検討試験 (V921A) において, FDA 標準の高脂肪/高カロリー食摂取による臨床的に意味のある影響は認められなかった (空腹時投与と比較し $C_{max}$ は 35%, $AUC_{0\text{-}inf}$ は 3%低く，$T_{max}$ は 0.75 時間から 2.5 時間に遅延した). ナルデメジンは，食事の制限なく投与することが可能であると考えられる [2.7.1.3.2 項参照].

図 2.7.2.3-1　0.2 mg 空腹時単回経口投与後のナルデメジンの平均血漿中濃度時間推移




算術平均値±標準偏差．15 例.

[出典：添付資料 5.3.1.2-01，Figure 11-1]

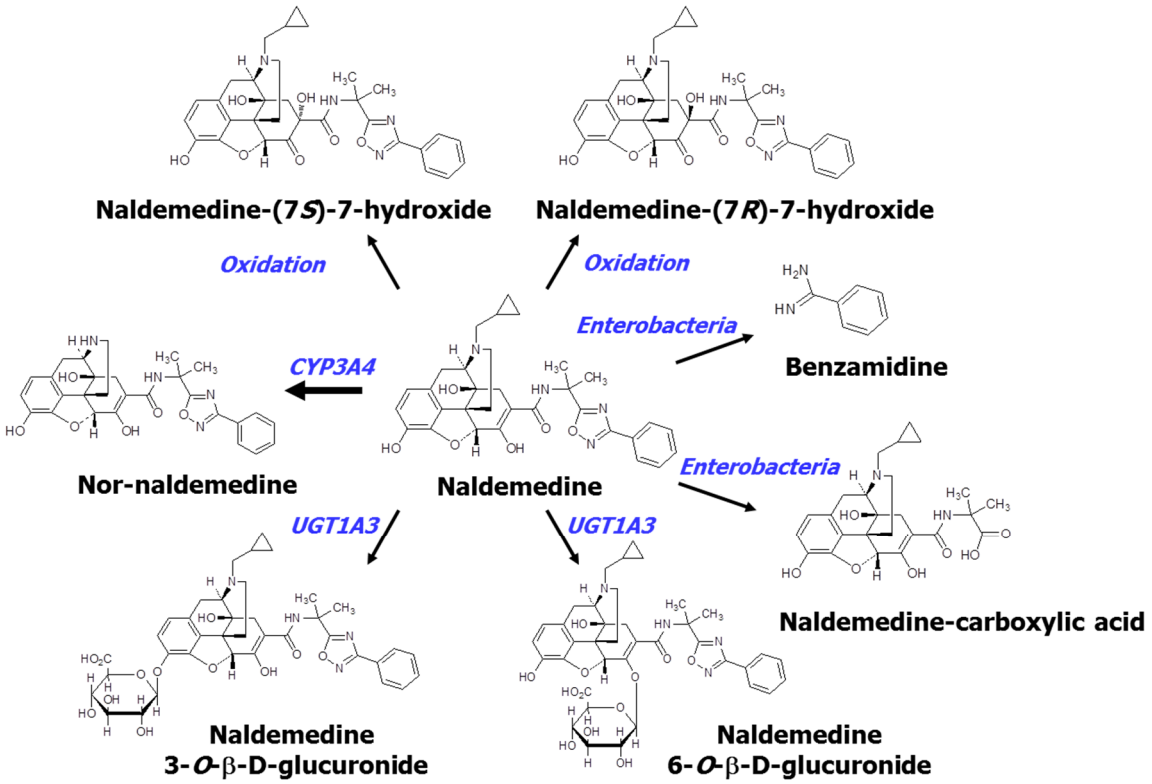
### 2.7.2.3.2 分布

ナルデメジンのヒト血清たん白結合率は, 0.02～2 μg/mL の濃度範囲で 93.2%～94.2%であり，濃度依存性は認められなかった (試験報告書 R-297995-PB-024-N，添付資料 5.3.2.1-01). また，ヒトにおける [oxadiazole-$^{14}$C]-ナルデメジンの *in vitro* 血球移行率は 13.9%～15.5%であった (試験報告書 R-297995-PB-023-N，添付資料 5.3.2.1-02). 健康成人での Vz/F は，155 L であった (V921D，添付資料 5.3.3.4-02).

### 2.7.2.3.3 代謝

ヒト肝ミクロソーム及び CYP あるいは UGT 組み換え酵素による *in vitro* 試験の結果，ナルデメジンは主に CYP3A4 によって代謝され，また一部の代謝に UGT1A3 が関与していることが示唆された [試験報告書 S-297995-PF-200-N (8221179)，添付資料 4.2.2.4-01]．ヒトにおけるナルデメジンの推定代謝経路を図 2.7.2.3-2 に示す．血漿中の主代謝物は nor-ナルデメジンで，ナルデメジンの AUC の約 9%～13%であった (V9215，2.7.2.2.1.3 項参照)．

図 2.7.2.3-2 ナルデメジンの推定代謝経路




[2.6.4.5.7 項参照]

各試験で得られたナルデメジン及び nor-ナルデメジンの薬物動態及び未変化体に対する nor-ナルデメジン (主代謝物) の $MR_{AUC}$ を表 2.7.2.3-1 に示す．

表 2.7.2.3-1 各試験で得られたナルデメジン及び nor-ナルデメジンの薬物動態と未変化体に対する代謝物の比

| Study Title (Study Number) | Single dose or steady state | Dose (mg) | N | AUC of naldemedine (ng·hr/mL) | AUC of nor-naldemedine (ng·hr/mL) | $MR_{AUC}$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Healthy Subjects | | | | | | |
| BA/FE Study (To-be-marketed Tablet) (V921A) | Single dose | 0.2 (0.2 mg × 1 Tablet, Fasted) | 14 | 23.51 (17.0) [a] | 2.457 (95.1) [a] | 11.6% |
| | | 0.2 (0.1 mg × 2 Tablets, Fasted) | 16 | 22.43 (16.7) [a] | 2.780 (43.2) [a] | 13.8% |
| | | 0.2 (0.2 mg × 1 tablet, Fed) | 18 | 22.84 (13.9) [a] | 2.044 (63.2) [a] | 10.0% |
| Mass balance study (V9215) | Single dose | 2 [oxadiazole] | 6 | 217 (16.6) [a] | 17.8 (31.0) [a] | 9.1% |
| | | 2 [carbonyl] | 6 | 230 (21.6) [a] | 27.1 (36.2) [a] | 13.0% |
| Multiple dose study (Healthy Japanese) (V9213) | Multiple doses on Day 10 | 3 | 9 | 407.5 (16.8) [b] | 67.22 (22.3) [b] | 18.2% |
| | | 10 | 9 | 1230 (14.0) [b] | 291.3 (19.6) [b] | 26.1% |
| | | 30 | 9 | 3774 (9.1) [b] | 813.1 (17.8) [b] | 24.0% |
| BA/FE Study (10 mg Tablet) (Healthy Japanese) (V9212) | Single dose | 10 (Solution/Fasted) | 14 | 1045 (19.1) [c] | 219.6 (24.3) [c] | 23.2% |
| | | 10 (Tablet/Fasted) | 15 | 1025 (17.9) [c] | 222.5 (22.2) [c] | 24.0% |
| | | 10 (Tablet/Fed) | 14 | 972.9 (22.6) [c] | 177.0 (29.6) [c] | 20.1% |
| OIC/OBD patients | | | | | | |
| Phase 2b dose finding study in patients with chronic non-cancer pain (V9221) | Multiple doses on Day 28 | 0.1 | 3 | 8.870 [b, d] (7.349 – 13.90) | 0.3629 [b, d] (0.04260 – 2.826) | 4.5% [d] (0.6% - 22.5%) |
| | | 0.2 | 4 | 17.23 [b, d] (10.07 – 28.32) | 0.9749 [b, d] (0.08181- 5.907) | 8.8% [d] (0.5% - 23.0%) |
| | | 0.4 | 3 | 32.67 [b, d] (27.97 – 34.92) | 2.652 [b, d] (0.7412 – 5.840) | 9.0% [d] (2.9% - 18.5%) |
| Phase 2 OBD POC study in patients with chronic non-cancer pain (V9214) | Single dose | 0.1 | 9 | 12.04 (21.7) [c] | 3.046 (63.0) [c] | 28.8% |
| | | 0.3 | 9 | 31.87 (29.9) [c] | 4.515 (58.8) [c] | 15.6% |
| | | 1 | 9 | 94.53 (34.8) [c] | 17.10 (73.4) [c] | 20.0% |
| | | 3 | 9 | 219.9 (37.8) [c] | 44.91 (63.6) [c] | 22.6% |

Geometric mean (CV% of geometric mean)

a $AUC_{0\text{-last}}$. b $AUC_{0\text{-}\tau}$. c $AUC_{0\text{-inf}}$. d Median (Minimum – Maximum).

海外第 2 相オピオイド誘発性消化管障害単回投与試験 (V9214) において，米国人非がん性慢性疼痛患者に 0.1 mg 投与した時の nor-ナルデメジンの $MR_{AUC}$ の幾何平均値は 28.8%であり，他群より高かった．この群では nor-ナルデメジンの $AUC_{0\text{-}inf}$ が適切に推定されず ($AUC_{0\text{-}inf}$ に占める AUC 外挿部分の割合は 50%超)，また，消失相での血漿中濃度の多くが定量下限未満 (0.0400 ng/mL) 若しくはそれに近い値であったため，$MR_{AUC}$ が過大評価されたと考えられる．この群以外では，0.1～3 mg の用量範囲で $MR_{AUC}$ は 25%を超えず，幾何平均値は約 10%～20%であった．

日本人健康成人に，ナルデメジン 10 mg を反復投与した時の Day 10 での nor-ナルデメジンの $MR_{AUC}$ の幾何平均値は 26.1%であった (V9213，2.7.2.2.1.2 項参照)．10 mg 群及び 30 mg 群での nor-ナルデメジンの $MR_{AUC}$ は，複数の被験者で 25%以上だった (10 mg 群 9 例中 5 例，30 mg 群 9 例中 3 例)．高用量域で $MR_{AUC}$ が高い理由は明らかでないが，10 及び 30 mg は臨床用量 (0.2 mg) より 50 倍以上高い用量である．

Nor-ナルデメジンの $MR_{AUC}$ は，臨床用量付近では 10%～20%と推定される．

なお，米国人健康成人にナルデメジンの商用製剤 0.2 mg を空腹時単回経口投与した時の nor-ナルデメジンの $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の幾何平均値 (幾何変動係数) はそれぞれ 0.146 (35.7%) ng/mL 及び 2.457 (95.1%) ng·hr/mL であった (V921A，添付資料 5.3.1.2-01)．

*In vitro* でのヒトの μ，δ 及び κ オピオイド受容体の結合能試験の結果，nor-ナルデメジンの結合親和性はナルデメジンに比べて弱かった [2.6.2.2.1.1 項，2.6.2.3.5 項参照]．ヒト μ，δ 及び κ オピオイド受容体の特異的アゴニストによる刺激を減少させるナルデメジン及び nor-ナルデメジン濃度から計算した結合定数 ($K_b$) に基づき，それぞれの受容体への阻害能の相対比 (nor-ナルデメジン/ナルデメジン) を計算したところ，それぞれ 63.3，416.1 及び > 620.8 であった (ヒトの μ，δ 及び κ オピオイド受容体に対するナルデメジンの $K_b$ 値：0.50，0.27 及び 0.44 nmol/L，nor-ナルデメジンの $K_b$ 値：31.65，112.36 及び > 270.68 nmol/L) [2.6.2.2.1.2 項，2.6.2.3.5 項参照]．さらに，nor-ナルデメジンは μ 及び κ オピオイド受容体作動能を有していなかったが ($EC_{50}$ >10 μmol/L)，δ オピオイド受容体に対してアゴニスト活性を有しており，その $EC_{50}$ は 96.04 nmol/L (49.61 ng/mL) であった [2.6.2.3.5 項参照]．この濃度は，臨床用量であるナルデメジン 1 日 1 回 0.2 mg 投与時の nor-ナルデメジンの $C_{max}$ 値 (0.146 ng/mL) の 339 倍である．

マスバランス試験 (V9215，2.7.2.2.1.3 項参照) において，[oxadiazole-$^{14}$C]-ナルデメジンあるいは [carbonyl-$^{14}$C]-ナルデメジンを 2 mg 投与した時のナルデメジン 3-G の $MR_{AUC}$ の幾何平均値は 2%以下であり，ナルデメジン 6-G，ナルデメジンカルボン酸体及びベンズアミジンの血漿中濃度は，全て定量下限未満であった．代謝物探索（試験報告書 8230666，添付資料 5.3.2.3-02）において，ナルデメジン- (7*R*)-7-OH は血漿中の総放射能曝露の 0.560%～2.46%であり，ナルデメジン(7*S*)-7-OH は定量されなかった．

第 1 相反復投与試験 (V9213，2.7.2.2.1.2 項参照) において，ナルデメジン 3，10 及び 30 mg を 1 日 1 回 10 日間投与した時の nor-ナルデメジン，ベンズアミジン及びナルデメジン 3-G の $MR_{AUC}$ は，それぞれ約 20%， 7%及び 2%であった (ほぼ全ての採血時点で血漿中濃度が定量下

限未満 [0.300 ng/mL] であった 3 mg 反復投与時のベンズアミジンは除く). また，ナルデメジン 6-G 及びナルデメジンカルボン酸体の $MR_{AUC}$ は 1%未満であった.

#### 2.7.2.3.4 排泄

健康成人におけるナルデメジンの $t_{1/2,z}$ は約 11 時間であった [V921A，2.7.1.2.3 項参照]. マスバランス試験 (V9215) において，放射能でラベルされたナルデメジンを空腹時単回経口投与した時, 投与量に対する尿中及び糞中排泄率は, [oxadiazole-$^{14}$C]-ナルデメジンで 57.3%及び 34.8%, [carbonyl-$^{14}$C]-ナルデメジンでは，20.4%及び 64.3%であった. 投与量の約 20%が尿中に未変化体として排泄された (2.7.2.2.1.3 項参照).

#### 2.7.2.3.5 薬物動態に変動を及ぼす要因の検討

##### 2.7.2.3.5.1 年齢の影響

ナルデメジンの薬物動態に対する年齢の影響を直接検討する試験は実施していない. 母集団薬物動態解析の結果 (2.7.2.3.7 項参照), 年齢はナルデメジンの CL/F 及び吸収速度定数 (Ka) の統計学的に有意な共変量であった. しかしながら CL/F に対する年齢のべき係数は-0.195 程度であり，年齢の CL/F 及び AUC への影響は小さいと考えられた.

第 3 相試験 3 試験 (V9231，V9232，V9236) の患者を 65 歳未満及び 65 歳以上 (75 歳以上) の年齢に層別した時のベイジアン推定値の AUC の平均値 (標準偏差) は，OIC を有する非がん性慢性疼痛患者 (V9231, V9232) では, それぞれ 26.94 (± 12.16) 及び 31.24 (± 14.35) ng·hr/mL [28.58 (± 7.668) ng·hr/mL] であり, OIC を有するがん患者 (V9236 試験) では, 29.40 (± 7.832) 及び 30.78 (± 10.01) ng·hr/mL [31.74 (± 12.71) ng·hr/mL] であった (表 2.7.2.3-13). また，65 歳未満及び 65 歳以上 (75 歳以上) の年齢に層別した時のベイジアン推定値の $C_{max}$ の平均値 (標準偏差) は，OIC を有する非がん性慢性疼痛患者では, それぞれ 2.17 (± 0.575) 及び 2.37 (± 0.603) ng/mL [2.25 (± 0.325) ng /mL] であり，OIC を有するがん患者では，2.70 (± 0.973) 及び 2.60 (± 1.05) ng/mL [2.60 (± 0.767) ng/mL] であった (表 2.7.2.3-13).

これらの結果から，高齢者 (65 歳以上) と非高齢者 (65 歳未満) 間で，ナルデメジンの薬物動態に臨床的に意味のある差がないことが示唆される. したがって，高齢者において投与量調整の必要はないと考えられる.

小児におけるナルデメジンの薬物動態は検討していない.

##### 2.7.2.3.5.2 性別の影響

ナルデメジンの薬物動態に対する性別の影響を直接検討する試験は実施していない. 母集団薬物動態解析の結果 (2.7.2.3.7 項参照)，性別はナルデメジンの CL/F の統計学的に有意な共変量であった. しかしながら CL/F の男女比は 0.902 程度であり，性別の CL/F 及び AUC への影響は小さいと考えられた.

第 3 相試験 3 試験 (V9231，V9232，V9236) の患者を男性及び女性に層別した時のベイジアン推定値の AUC の平均値は，OIC を有する非がん性慢性疼痛患者 (V9231，V9232) では，それぞれ 26.02 (± 11.25)及び 28.55 (± 13.30) ng·hr/mL であり, OIC を有するがん患者 (V9236) では，

28.60 (± 9.125) 及び 32.35 (± 8.231) ng·hr/mL であった (表 2.7.2.3-13). また，男性及び女性に層別した時のベイジアン推定値の $C_{max}$ の平均値は，OIC を有する非がん性慢性疼痛患者では，それぞれ 2.01 (± 0.527) 及び 2.33 (± 0.584) ng/mL であり, OIC を有するがん患者では, 2.35 (± 0.941) 及び 3.10 (± 0.938) ng/mL であった (表 2.7.2.3-13). これらの結果から，男女間でナルデメジンの薬物動態に臨床的に意味のある差がないことが示唆される．したがって，性別による投与量調整の必要はないと考えられる．

#### 2.7.2.3.5.3 体重の影響

ナルデメジンの薬物動態に対する体重の影響を直接検討する試験は実施していない．母集団薬物動態解析において，体重と BMI の影響を評価した結果 (2.7.2.3.7 項参照)，体重は中央コンパートメントのみかけの分布容積 (Vc/F) の統計学的に有意な共変量であった．

第 3 相試験での OIC を有する非がん性慢性疼痛患者 (V9231, V9232) を体重 60 kg 未満, 60 kg 以上 80 kg 未満，80 kg 以上 100 kg 未満，100 kg 以上 120 kg 未満及び 120 kg 以上で層別した時のベイジアン推定値の AUC の平均値は, それぞれ 24.40 (± 8.349), 28.20 (± 13.21), 29.14 (± 13.22), 25.58 (± 11.04) 及び 25.11 (± 11.60) ng·hr/mL，$C_{max}$ の平均値はそれぞれ 2.88 (± 0.510)，2.45 (± 0.486)，2.19 (± 0.516)，1.88 (± 0.475) 及び 1.67 (± 0.469) ng/mL であった (表 2.7.2.3-13).

第 3 相試験での OIC を有するがん患者 (V9236) を体重 50 kg 未満，50 kg 以上 60 kg 未満，60 kg 以上 70 kg 未満又は 70 kg 以上で層別した時のベイジアン推定値の AUC の平均値は，それぞれ 30.56 (± 7.423)，29.45 (± 9.332)，30.22 (± 7.339) 及び 30.33 (±14.70) ng·hr/mL，$C_{max}$ の平均値はそれぞれ 2.97 (± 0.977) ，2.50 (± 0.998) ，2.39 (± 0.880) 及び 2.52 (± 1.19) ng/mL であった (表 2.7.2.3-13).

また，第 3 相試験での OIC を有する非がん性慢性疼痛患者 (V9231，V9232)を BMI 25.0 kg/m$^2$ 未満，25.0 kg/m$^2$ 以上 30.0 kg/m$^2$ 未満，30.0 kg/m$^2$ 以上 35.0 kg/m$^2$ 未満，35.0 kg/m$^2$ 以上 40.0 kg/m$^2$ 未満又は 40.0 kg/m$^2$ 以上で層別した時のベイジアン推定値の AUC の平均値は, それぞれ 26.77 (± 11.92)，27.04 (± 11.69)，28.75 (± 14.54)，27.81 (± 12.66) 及び 26.12 (± 9.689) ng·hr/mL，$C_{max}$ の平均値はそれぞれ 2.54 (± 0.595)，2.33 (± 0.455)，2.14 (± 0.593)，2.03 (± 0.555) 及び 1.75 (± 0.424) ng/mL であった (表 2.7.2.3-13).

第 3 相試験での OIC を有するがん患者 (V9236) を BMI 20.0 kg/m$^2$ 未満，20.0 kg/m$^2$ 以上 25.0 kg/m$^2$ 未満又は 25.0 kg/m$^2$ 以上で層別した時のベイジアン推定値の AUC の平均値はそれぞれ，30.41 (± 8.462)，30.01 (± 8.366) 及び 29.56 (± 11.96) ng·hr/mL，$C_{max}$ の平均値はそれぞれ 2.96 (± 1.13)，2.49 (± 0.859) 及び 2.52 (± 1.10) ng/mL であった (表 2.7.2.3-13).

これらの結果から，AUC と体重及び AUC と BMI との相関は認められなかった．一方，$C_{max}$ と体重及び $C_{max}$ と BMI との間には負の相関が認められたが, OIC を有する非がん性慢性疼痛患者 (V9231，V9232) 及び OIC を有するがん患者 (V9236) それぞれの患者全体での $C_{max}$ の平均値 (2.20 及び 2.65 ng/mL) に比べ，層別化したグループの $C_{max}$ の平均値の比は 0.76～1.31 倍及び 0.90～1.12 倍であった．これらの結果から，体重及び BMI によるナルデメジンの薬物動態への臨床的に意味のある影響は認められないことが示された．したがって，体重あるいは BMI による投与量調整の必要はないと考えられる．

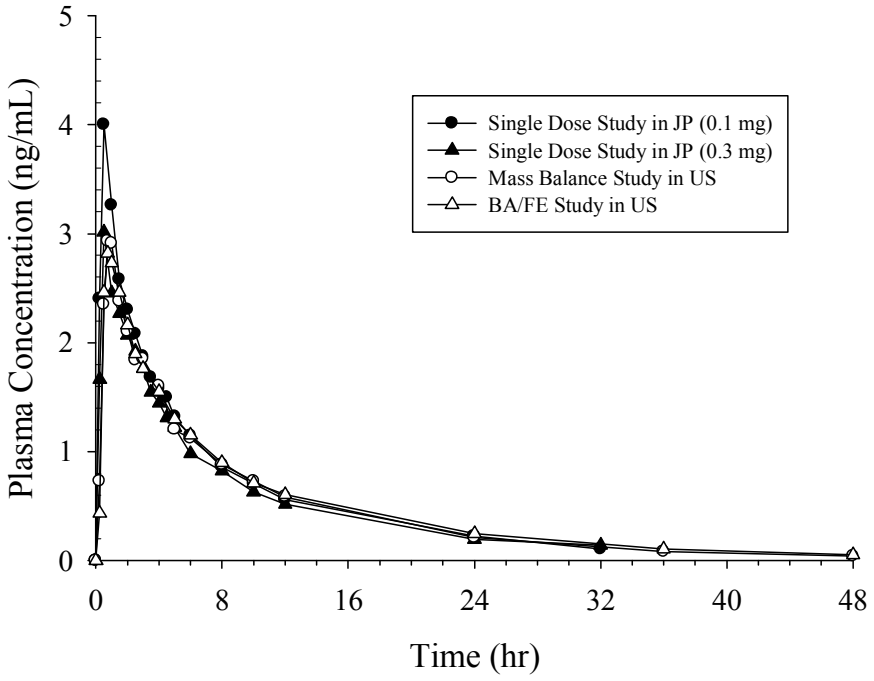
### 2.7.2.3.5.4 人種/民族の影響

ナルデメジンの薬物動態に対する人種/民族の影響を直接検討する試験は実施していない.

第 1 相試験において，日本人及び米国人健康被験者における，ナルデメジンの薬物動態が評価されている．空腹時における 0.1～2 mg の用量範囲でのナルデメジン薬物動態を日本人健康被験者 (第 1 相単回投与試験 [V9211] : 0.1 及び 0.3 mg 液剤) と米国人健康被験者 (マスバランス試験 [V9215] : 2 mg 液剤，及び商用製剤と治験用製剤の BA/FE 試験 [V921A] : 0.2 mg 錠) で比較した.

ナルデメジンの薬物動態は 0.1～2 mg の範囲で用量比例性を示すため，健康被験者におけるナルデメジンの平均血漿中濃度推移を 0.2 mg 投与当たりに換算し，比較した (図 2.7.2.3-3)．その結果，日本人健康被験者と米国人健康被験者の血漿中濃度推移は類似していることが示された.

図 2.7.2.3-3 健康被験者における 0.2 mg に用量換算した時の平均血漿中濃度推移




算術平均値．6 例/群．BA/FE study in US のみ 15 例.

日本人及び米国人健康被験者におけるナルデメジンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.3-2 に示す.

表 2.7.2.3-2 日本人及び米国人健康被験者におけるナルデメジンの薬物動態パラメータ

| Pharmacokinetic Parameters | Single Dose Study 0824V9211 (Japan, n=6) | BA/FE Study 1311V921A (US, n=15) | Single Dose Study 0824V9211 (Japan, n=6) | Mass Balance Study 1016V9215 (US, n=12) |
|---|---|---|---|---|
| Dose (mg) | 0.1 | 0.2 | 0.3 | 2 |
| $C_{max}$ (ng/mL) [a] | 1.98 (30.9) | 3.07 (18.7) | 4.47 (19.3) | 29.3 (26.5) |
| $AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL) [a] | 10.99 (24.6) [c] | 23.51 (17.0) [e, f] | 29.68 (13.0) [c] | 224 (18.6) [d] |
| $AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL) [a] | 11.60 (25.4) | 23.79 (17.1) [f] | 32.53 (16.5) | 225 (18.5) |
| $T_{max}$ (hr) [b] | 0.50 (0.50-1.0) | 0.75 (0.50-2.00) | 0.50 (0.25-0.50) | 0.75 (0.53-3.00) |
| | | | | |
| Adjusted Dose (mg) | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 |
| $C_{max}$ (ng/mL) [a, g] | 3.96 | 3.07 | 2.98 | 2.93 |
| $AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL) [a, g] | 21.98 [c] | 23.51 [e, f] | 19.79 [c] | 22.4 [d] |
| $AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL) [a, g] | 23.20 | 23.79 [f)] | 21.69 | 22.5 |

a Geometric Mean (CV% of Geometric Mean). b Median (Minimum - Maximum).
c $AUC_{0\text{-32hr}}$. d $AUC_{0\text{-120hr}}$. e $AUC_{0\text{-72hr}}$.
f n=14.
g $C_{max}$ and AUC were adjusted to 0.2 mg dose.

0.2 mg に用量換算した時，日本人及び米国人健康被験者の $C_{max}$ 及び AUC の幾何平均値は，それぞれ約 3 ng/mL 及び 20 ng·hr/mL で，試験及び集団に関わらず一致し，ナルデメジンの薬物動態プロファイルは，試験，民族あるいは対象集団に関わらず類似していることが示唆された．

人種/民族の影響 (白人/白人以外，あるいは日本人/日本人以外での比較) を，母集団薬物動態解析で評価した (2.7.2.3.7 項参照)．白人以外の CL/F は白人と比較して統計学的に有意に小さかったが，その比は 0.870 倍程度と小さく，CL/F 及び AUC への影響は小さいと考えられた．一方，日本人か日本人以外であるかは，ナルデメジンの薬物動態に影響しなかった．

第 3 相試験での OIC を有する非がん性慢性疼痛患者 (V9231，V9232) を白人又は白人以外に層別した時のベイジアン推定値の AUC の平均値 (標準偏差) は，26.38 (± 11.52) 及び 32.23 (± 15.32) ng·hr/mL，$C_{max}$ の平均値 (標準偏差) は，2.18 (± 0.565) 及び 2.29 (± 0.643) ng/mL であり (表 2.7.2.3-13)，白人と白人以外でナルデメジンの薬物動態に臨床的に意味のある差がないことが示唆される．参考として，OIC を有する日本人がん患者 (V9236) でのベイジアン推定値の AUC 及び $C_{max}$ の平均値 (標準偏差) は，30.07 (± 8.933) ng·hr/mL 及び 2.65 (± 1.00) ng/mL であった (表 2.7.2.3-13)．これらの結果から，白人と白人以外あるいは人種/民族間で，ナルデメジンの薬物動態に臨床的に意味のある差はないことが示された．したがって人種/民族による投与量調整の必要はないと考えられる．

### 2.7.2.3.5.5 肝機能の影響

ナルデメジンは肝臓で代謝される (V9215，2.7.2.2.1.3 項参照)．ナルデメジンの薬物動態に対する肝機能障害の影響を評価するため，米国人の軽度 (Child-Pugh 分類 A) 及び中等度 (Child-Pugh 分類 B) の肝機能障害患者を対象に，ナルデメジンの薬物動態に及ぼす肝機能の影響を検討した (V921C，2.7.2.2.3.2 項参照)．肝機能正常被験者に対する軽度肝機能障害者及び中

等度肝機能障害患者の $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均の比 (90%信頼区間) はそれぞれ 83% (66%, 104%) 及び 105% (83%, 133%) であった．肝機能正常被験者に対する軽度肝機能障害者及び中等度肝機能障害患者の $C_{max}$ の幾何平均の比 (90%信頼区間) はそれぞれ 90% (69%, 118%) 及び 108% (82%, 141%) であった．これらの結果より，肝機能正常被験者と比べ，軽度及び中等度の肝機能障害患者でのナルデメジンの薬物動態に，臨床的に意味のある差はなく，肝機能障害に伴うナルデメジンの曝露の増加傾向は認められなかった．したがって，軽度及び中等度の肝機能障害患者での用量調節の必要はないと判断した．

重度肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 C) におけるナルデメジンの薬物動態は検討されていない．

#### 2.7.2.3.5.6 腎機能の影響

投与されたナルデメジンのうち約 20%が未変化体として尿中に排泄された (V9215 試験，2.7.2.2.1.3 項参照)．ナルデメジンの薬物動態に対する腎機能障害の影響を評価するため，米国人の腎機能障害患者 (軽度: MDRD-eGFR：60 以上 90 mL/min 未満，中等度：MDRD-eGFR：30 以上 60 mL/min 未満，重度：MDRD-eGFR：30 mL/min 未満，ESRD [透析患者]) を対象に，ナルデメジンの薬物動態に及ぼす腎機能の影響を検討した (V921B 試験，2.7.2.2.3.1 項参照)．腎機能正常被験者に対する重度腎機能障害患者及び ESRD 患者のナルデメジンの $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均の比 (その 90%信頼区間) はそれぞれ 138% (114%, 167%) 及び 83% (69%, 99%) であった．腎機能正常被験者に対する重度腎機能障害患者及び ESRD 患者のナルデメジンの $C_{max}$ の幾何平均の比 (その 90%信頼区間) はそれぞれ 81% (66%，100%) 及び 83% (69%，100%) であった．腎機能正常被験者と比べ軽度～重度腎機能障害患者及び血液透析を要する ESRD 患者におけるナルデメジンの薬物動態に臨床的に意味のある差はみられなかった．

また，母集団薬物動態解析において腎機能 (CLcr) の効果を検討した結果，CLcr はナルデメジンの CL/F の統計学的に有意な共変量であった (2.7.2.3.7 項参照)．しかしながら CL/F に対する CLcr のべき係数は 0.0739 程度であり，CLcr の CL/F 及び AUC への影響は小さいと考えられた．

第 3 相試験での OIC を有する非がん性慢性疼痛患者 (V9231，V9232) を CLcr 60 未満，60 以上 90 未満又は 90 mL/min 以上で層別した時のベイジアン推定値の AUC の平均値は，それぞれ 31.21 (±15.87)，28.61 (±12.02) 及び 26.99 (±12.43) ng·hr/mL，$C_{max}$ の平均値はそれぞれ 2.65 (± 0.743)，2.44 (± 0.496) 及び 2.11 (± 0.563) ng/mL であった (表 2.7.2.3-13)．また，OIC を有するがん患者 (V9236 試験) を CLcr で層別した時のベイジアン推定値の AUC の平均値はそれぞれ，32.73 (±9.139), 29.71 (±7.683) 及び 27.74 (±10.26) ng·hr/mL, $C_{max}$ の平均値はそれぞれ 2.74 (±0.924), 2.71 (± 1.04) 及び 2.43 (±1.04) ng/mL であった (表 2.7.2.3-13)．

これらの結果から，AUC 及び $C_{max}$ と CLcr との間には負の相関が認められたが，CLcr によるナルデメジンの薬物動態への臨床的に意味のある影響は認められないことが示された．したがって，軽度，中等度，重度腎機能障害及び血液透析を要する ESRD 患者での用量調節は必要ないと判断した．

ナルデメジンは血液透析によって除去されなかった．

### 2.7.2.3.5.7 健康成人と OIC 患者との薬物動態比較

OBD を有する米国人非がん性慢性疼痛患者 (海外第 2 相オピオイド誘発性消化管障害単回投与試験 [V9214] : 0.1 及び 0.3 mg, 0.1 mg 錠) と米国人健康被験者 (商用製剤と治験用製剤との BA/FE 試験 [V921A] : 0.2 mg, 商用製剤 0.2 mg 錠) でのナルデメジンの薬物動態を比較した (表 2.7.2.3-3).

表 2.7.2.3-3 OBD を有する米国人非がん性慢性疼痛患者及び米国人健康被験者でのナルデメジンの薬物動態パラメータ

| Pharmacokinetic Parameters | BA/FE Study V921A (US, n=15) | Phase 2 OBD POC Study V9214 (US, n=9) | Phase 2 OBD POC Study V9214 (US, n=9) |
|---|---|---|---|
| Dose (mg) | 0.2 | 0.1 | 0.3 |
| $C_{max}$ (ng/mL) [a] | 3.07 (18.7) | 1.00 (28.4) | 3.12 (30.2) |
| $AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL) [a] | 23.51 (17.0) [b] | 11.71 (21.4) | 31.29 (30.5) |
| $AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL) [a] | 23.79 (17.1) [b] | 12.04 (21.7) | 31.87 (29.9) |
| $T_{max}$ (hr) [c] | 0.75 (0.50-2.00) | 2.5 (0.50-5.0) | 1.0 (0.72-3.0) |
| | | | |
| Adjusted Dose (mg) | 0.2 | 0.2 | 0.2 |
| $C_{max}$ (ng/mL) [a, d] | 3.07 | 2.00 | 2.08 |
| $AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL) [a, d] | 23.51 [b] | 23.42 | 20.86 |
| $AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL) [a, d] | 23.79 [b] | 24.08 | 21.25 |

a Geometric Mean (CV% of Geometric Mean). b n = 14. c Median (Minimum – Maximum).
d $C_{max}$ and AUC were adjusted to 0.2 mg dose.

0.2 mg に用量換算した，健康成人及び OBD を有する米国人非がん性慢性疼痛患者での $C_{max}$ 及び AUC の幾何平均値は，それぞれ約 2～3 ng/mL 及び 21～24 ng·hr/mL で，試験や集団に関わらず同程度であり，健康成人及び OBD を有する非がん性慢性疼痛患者でのナルデメジンの薬物動態プロファイルは，類似していることが示唆された.

また，母集団薬物動態解析において健康成人及び OIC 患者の薬物動態の比較を検討した (2.7.2.3.4 項参照). その結果，健康状態 (健康被験者/OIC を有する非がん性慢性疼痛患者/OIC を有するがん患者) は，Vc/F の統計学的に有意な共変量であったが，OIC を有する非がん性慢性疼痛患者及び OIC を有するがん患者の Vc/F は，それぞれ健康成人の 1.20 倍及び 1.27 倍であり，3 群間で大きな差は認められなかった. また健康状態は，CL/F の共変量としては選択されなかった.

第 3 相試験における OIC を有する非がん性慢性疼痛患者 (V9231，V9232) でのベイジアン推定値の AUC 及び $C_{max}$ の平均値 (標準偏差) はそれぞれ 27.50 (± 12.53) ng·hr/mL 及び 2.20 (± 0.582) ng/mL，OIC を有するがん患者 (V9236) では，30.07 (± 8.933) ng·hr/mL 及び 2.65 (± 1.00) ng/mL であり (表 2.7.2.3-13)，健康成人，OIC を有する非がん性慢性疼痛患者及び OIC を有するがん患者でのナルデメジンの薬物動態に，臨床上意味のある差はないことが示唆された.

### 2.7.2.3.6 薬物相互作用

#### 2.7.2.3.6.1 他の薬物の薬物動態に及ぼすナルデメジンの影響

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において, ナルデメジンによる, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 及び CYP4A11 の濃度依存的及び時間依存的な阻害能は, 20 µmol/L (11413 ng/mL) まで軽微であった (試験報告書 R-297995-PF-064-N [XT085020], 添付資料 5.3.2.2-02). ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験においても, ナルデメジン曝露による CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4, UGT1A2, UGT1A6 及び UGT2B7 の誘導は, 1 µmol/L (743 ng/mL) まで認められなかった (試験報告書 S-297995-PF-176-N [8214143] 及び S-297995-PF-298-N [XT133131], 添付資料 5.3.2.2-04 及び 5.3.2.2-05). 更に, 5 µmol/L (2853 ng/mL) 以下の濃度では, ナルデメジンによる P-gp, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 及び BCRP の阻害能は弱かった (試験報告書 R-297995-PF-067-N [8SHIOP1] 及び S-297995-PF-297-N [SOLVO-Shionogi-02-01Oct2013], 添付資料 4.2.2.6-01 及び 4.2.2.6-03). 以上の結果より, ナルデメジンがこれらの代謝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ことが示された.

ナルデメジンのヒト血漿中主代謝物として nor-ナルデメジンが検出されたことから, nor-ナルデメジンの CYP 阻害能, CYP 誘導能及びトランスポーター阻害能を, 臨床予定用量 (0.2 mg/日) における nor-ナルデメジンの $C_{max}$ (0.283 nmol/L) を考慮した 1 及び 20 nmol/L の濃度 (CYP 誘導能の試験では, 0.932 及び 18.6 nmol/L) で検討した. ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において, nor-ナルデメジンによる CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 及び CYP3A4/5 の濃度依存的及び時間依存的な阻害は認められなかった (試験報告書 S-297995-PB-338-N, 添付資料 5.3.2.2-03). ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験においても, nor-ナルデメジンによる CYP1A2, CYP2B6 及び CYP3A4 の誘導は認められなかった (試験報告書 S-297995-PB-339-R, 添付資料 5.3.2.2-06). 更に, nor-ナルデメジンによる P-gp, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 及び BCRP の阻害能は弱かった [試験報告書 S-297995-PF-340-N (GE-1425-G), 添付資料 4.2.2.6-04]. 以上の結果より, nor-ナルデメジンもこれらの代謝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ことが示された.

#### 2.7.2.3.6.2 ナルデメジンの薬物動態に及ぼす他の薬物の影響

ナルデメジンは OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 及び BCRP の基質ではなかったことから, これらのトランスポーターに対する阻害薬の併用がナルデメジンの体内動態に及ぼす影響はないと考えられた [試験報告書 S-297995-PF-285-N (12SHIOP2), 添付資料 4.2.2.6-02]. また, 結合サイトの特異的阻害剤を用いた置換試験の結果より, ナルデメジントシル酸塩は 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 µmol/L (ナルデメジンとして 0.2 µg/mL) でのたん白結合率は変化しなかったことより, ナルデメジントシル酸塩のたん白結合率の変化に起因する薬物相互作用の可能性は低いことが示唆された [試

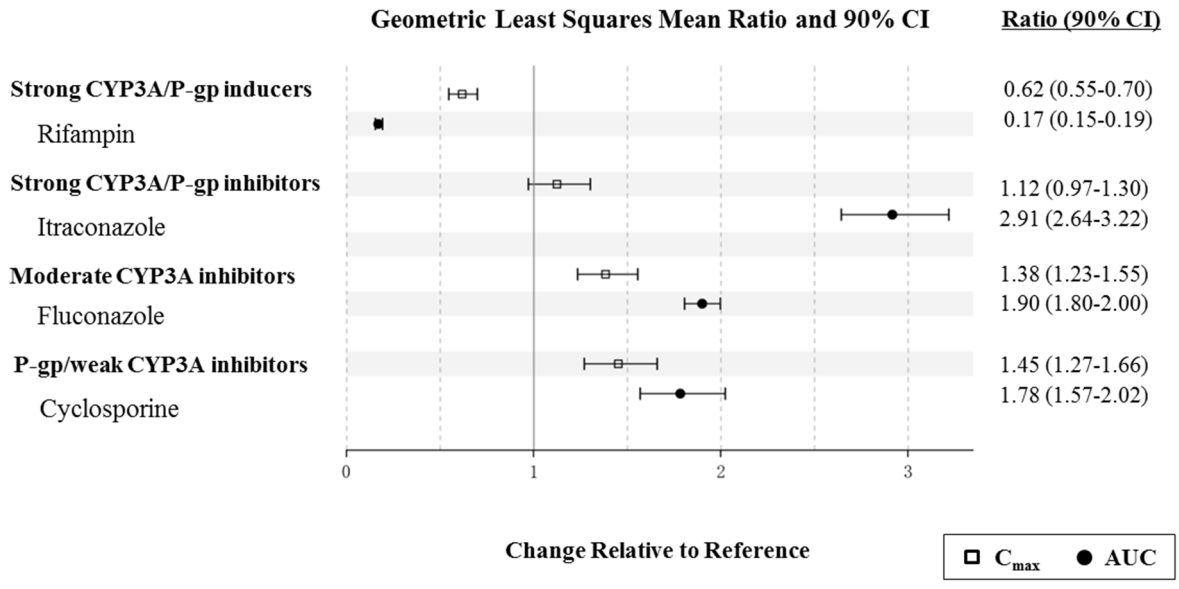
験報告書 S-297995-PF-169-N，添付資料 5.3.2.1-03].

ナルデメジンは主に CYP3A によって代謝され，一部の代謝に UGT1A3 が寄与している．また，ナルデメジンは P-gp の基質である．

P-gp 阻害薬であるシクロスポリンとの併用により，ナルデメジンの $C_{max}$ は 1.4 倍，AUC は 1.8 倍に増大した (V9218，2.7.2.2.4.1 項参照)．したがって，シクロスポリンのような P-gp 阻害薬との併用は，ナルデメジンの曝露を増大させ，有害事象が発現する可能性がある．よって，P-gp 阻害薬との併用は注意が必要である．強い CYP3A 誘導薬であるリファンピシンとの併用により，ナルデメジンの $C_{max}$ は 38%，AUC は 83%低下した (V921D，2.7.2.2.4.2 項参照)．したがって，カルバマゼピン，フェニトイン及びセント・ジョーンズ・ワートのような強い CYP3A 誘導薬との併用は，ナルデメジンの曝露を減少させ，ナルデメジンの臨床効果を減弱する可能性がある．よって，強い CYP3A 誘導薬との併用は注意が必要である．また，強い CYP3A 阻害薬であるイトラコナゾールとの併用により，ナルデメジンの $C_{max}$ は 1.1 倍，AUC は 2.9 倍に増大した (V921E，2.7.2.2.4.3 項参照)．また，中程度の CYP3A 阻害薬であるフルコナゾールとの併用により，ナルデメジンの $C_{max}$ は 1.4 倍，AUC は 1.9 倍に増大した (V921E，2.7.2.2.4.3 項参照)．したがって，イトラコナゾール，クラリスロマイシン，ケトコナゾール及びフルコナゾールのような中程度及び強い CYP3A 阻害薬との併用は，ナルデメジンの曝露を増大させ，有害事象が発現する可能性がある．よって，CYP3A 阻害薬との併用は注意が必要である．

ナルデメジンの薬物動態に及ぼす併用薬物の影響を図 2.7.2.3-4 に要約する．

図 2.7.2.3-4　ナルデメジンの薬物動態に及ぼす併用薬物の影響




### 2.7.2.3.6.3 生理学的薬物動態モデルによる CYP3A 誘導薬エファビレンツとの薬物相互作用の予測

[添付資料 5.3.3.4-04]

生理学的薬物動態 (PBPK) モデルによるシミュレーションにより，健康成人におけるナルデメジンの薬物動態に及ぼす中程度の CYP3A 誘導薬エファビレンツ反復投与の影響を評価した (試験報告書 S-297995-CB-341-N，添付資料 5.3.3.4-04)．PBPK モデルの構築及びシミュレーションは，SimCYP を用いて実施した．エファビレンツ 400 mg を Day 1 から Day 17 まで 1 日 1 回投与し，Day 15 にナルデメジン 0.2 mg をエファビレンツと併用投与する条件で，140 例 (10 試験，各 14 例) の被験者について，薬物相互作用のシミュレーションを行った．エファビレンツの 15 日間の反復投与後にナルデメジンを併用投与した時の血漿中ナルデメジン濃度は，ナルデメジンの単独投与と比べて低かった．エファビレンツ併用時のナルデメジンの $C_{max}$ 及び AUC のナルデメジン単独投与時に対する幾何平均の比は，それぞれ 0.59 (範囲 : 0.55～0.64) 及び 0.52 (範囲 : 0.47～0.55) だった (表 2.7.2.3-4)．PBPK モデルによるシミュレーションにより，中程度の CYP3A 誘導薬であるエファビレンツの併用により，ナルデメジンの AUC が 48%減少することが推測された．

表 2.7.2.3-4 ナルデメジン薬物動態解析パラメータのシミュレーション結果とナルデメジンの薬物動態に及ぼすエファビレンツの影響

| Pharmacokinetic Parameter | Geometric Mean | | Geometric Mean Ratio (Naldemedine + Efavirenz / Naldemedine alone) |
|---|---|---|---|
| | Naldemedine + Efavirenz (10 trials) | Naldemedine alone (10 trials) | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1.88 (1.62, 2.61) | 3.22 (2.77, 4.14) | 0.59 (0.55, 0.64) |
| AUC (ng hr/mL) | 13.20 (10.53, 15.55) | 24.63 (22.21, 29.17) | 0.52 (0.47, 0.55) |

Median (Minimum, Maximum).

[出典：S-297995-CB-341-N, Table 16]

### 2.7.2.3.6.4 第 2 相及び第 3 相試験で P-gp 阻害薬，CYP3A 阻害薬あるいは誘導薬を併用した時の薬物動態

第 2 相及び第 3 相の各試験において，P-gp 阻害薬，強い/中程度の CYP の阻害薬あるいは誘導薬を併用した被験者数，ナルデメジンの用量及びその薬物動態データの要約を表 2.7.2.3-5～表 2.7.2.3-9 に示す．また，付録の表 2.7.2.5-4～表 2.7.2.5-8 に，P-gp 阻害薬，強い/中程度の CYP の阻害薬あるいは誘導薬を併用した個々の被験者について，ナルデメジンの用量，併用薬とその用法用量及びナルデメジンの CL/F のベイジアン推定値のリストを示す．

表 2.7.2.3-5 P-gp 阻害薬を併用した被験者とその推定 CL/F の要約

| Study Number | Study Title | Naldemedine Dose Range (mg) | Number of Subjects with PK data | Estimated CL/F (L/hr) Median (Min – Max) |
|---|---|---|---|---|
| V9214 | Phase 2 OBD POC Study in Patients with Chronic | 1 | 1 | 8.38 |

| Study Number | Study Title | Naldemedine Dose Range (mg) | Number of Subjects with PK data | Estimated CL/F (L/hr) Median (Min – Max) |
|---|---|---|---|---|
| | Non-cancer Pain | | | |
| V9221 | Phase 2b Dose Finding Study in Patients with Chronic Non-cancer Pain | 0.4 | 1 | 11.1 |
| V9222 | Phase 2b Dose Finding Study in Cancer Patients | 0.1, 0.4 | 2 | 6.09 (5.62 - 6.55) |
| V9231 & V9232 | Phase 3 DBT Study in Patients with Chronic Non-cancer Pain | 0.2 | 38 | 8.01 (3.26 – 35.3) |
| V9236 | Phase 3 DBT Study in Japanese Cancer Patients | 0.2 | 9 | 7.65 (4.44 – 10.7) |
| V9238 & V9239 | Phase 3 Long-term Safety Study in Patients with Japanese Chronic Non-cancer Pain | 0.2 | 7 | 5.83 (3.73 – 8.53) |

表 2.7.2.3-6　強い CYP3A 阻害薬を併用した被験者とその推定 CL/F の要約

| Study Number | Study Title | Naldemedine Dose Range (mg) | Number of Subjects with PK data | Estimated CL/F (L/hr) Median (Min – Max) |
|---|---|---|---|---|
| V9214 | Phase 2 OBD POC Study in Patients with Chronic Non-cancer Pain | --- | 0 | --- |
| V9221 | Phase 2b Dose Finding Study in Patients with Chronic Non-cancer Pain | --- | 0 | --- |
| V9222 | Phase 2b Dose Finding Study in Cancer Patients | 0.4 | 1 | 6.55 |
| V9231 & V9232 | Phase 3 DBT Study in Patients with Chronic Non-cancer Pain | 0.2 | 5 | 6.95 (5.30 – 35.3) |
| V9236 | Phase 3 DBT Study in Japanese Cancer Patients | 0.2 | 3 | 7.87 (4.60 – 10.7) |
| V9238 & V9239 | Phase 3 Long-term Safety Study in Patients with Japanese Chronic Non-cancer Pain | 0.2 | 5 | 5.83 (3.73 – 8.53) |

表 2.7.2.3-7 中程度の CYP3A 阻害薬を併用した被験者とその推定 CL/F の要約

| Study Number | Study Title | Naldemedine Dose Range (mg) | Number of Subjects with PK data | Estimated CL/F (L/hr) Median (Min – Max) |
|---|---|---|---|---|
| V9214 | Phase 2 OBD POC Study in Patients with Chronic Non-cancer Pain | 1 | 1 | 8.38 |
| V9221 | Phase 2b Dose Finding Study in Patients with Chronic Non-cancer Pain | --- | 0 | --- |
| V9222 | Phase 2b Dose Finding Study in Cancer Patients | 0.1, 0.2, 0.4 | 4 | 7.98 (5.27 – 10.9) |
| V9231 & V9232 | Phase 3 DBT Study in Patients with Chronic Non-cancer Pain | 0.2 | 26 | 7.44 (4.84 – 14.9) |
| V9236 | Phase 3 DBT Study in Japanese Cancer Patients | 0.2 | 12 | 7.31 (4.44 – 9.54) |
| V9238 & V9239 | Phase 3 Long-term Safety Study in Patients with Japanese Chronic Non-cancer Pain | --- | 0 | --- |

表 2.7.2.3-8 強い CYP3A 誘導薬を併用した被験者とその推定 CL/F の要約

| Study Number | Study Title | Naldemedine Dose Range (mg) | Number of Subjects with PK data | Estimated CL/F (L/hr) Median (Min – Max) |
|---|---|---|---|---|
| V9214 | Phase 2 OBD POC Study in Patients with Chronic Non-cancer Pain | --- | 0 | --- |
| V9221 | Phase 2b Dose Finding Study in Patients with Chronic Non-cancer Pain | --- | 0 | --- |
| V9222 | Phase 2b Dose Finding Study in Cancer Patients | --- | 0 | --- |
| V9231 & V9232 | Phase 3 DBT Study in Patients with Chronic Non-cancer Pain | 0.2 | 4 | 17.8 (8.42 – 24.1) |
| V9236 | Phase 3 DBT Study in Japanese Cancer Patients | 0.2 | 2 | 10.4 (9.48 – 11.3) |
| V9238 & V9239 | Phase 3 Long-term Safety Study in Patients with Japanese Chronic Non-cancer Pain | 0.2 | 4 | 13.3 (12.6 – 17.1) |

表 2.7.2.3-9 中程度の CYP3A 誘導薬を併用した被験者とその推定 CL/F の要約

| Study Number | Study Title | Naldemedine Dose Range (mg) | Number of Subjects with PK data | Estimated CL/F (L/hr) Median (Min – Max) |
|---|---|---|---|---|
| V9214 | Phase 2 OBD POC Study in Patients with Chronic Non-cancer Pain | 0.1 | 1 | 6.52 |
| V9221 | Phase 2b Dose Finding Study in Patients with Chronic Non-cancer Pain | --- | 0 | --- |
| V9222 | Phase 2b Dose Finding Study in Cancer Patients | 0.2 | 1 | 9.04 |
| V9231 & V9232 | Phase 3 DBT Study in Patients with Chronic Non-cancer Pain | 0.2 | 4 | 9.20 (6.72 – 16.0) |
| V9236 | Phase 3 DBT Study in Japanese Cancer Patients | --- | 0 | --- |
| V9238 & V9239 | Phase 3 Long-term Safety Study in Patients with Japanese Chronic Non-cancer Pain | --- | 0 | --- |

第 2 相及び第 3 相試験でのベイジアン推定値の CL/F の平均値 (標準偏差) の要約を表 2.7.2.3-10 に示す.

表 2.7.2.3-10 第 2 相及び第 3 相試験における推定 CL/F の要約

| Study Number | Study Title | Naldemedine Dose Range (mg) | Number of Subjects with PK data | Estimated CL/F (L/hr) Mean (±SD) |
|---|---|---|---|---|
| V9214 | Phase 2 OBD POC Study in Patients with Chronic Non-cancer Pain | 0.01 to 3 | 54 | 11.9 (±3.87) |
| V9221 | Phase 2b Dose Finding Study in Patients with Chronic Non-cancer Pain | 0.1, 0.2, 0.4 | 28 | 10.2 (±2.98) |
| V9222 | Phase 2b Dose Finding Study in Cancer Patients | 0.1, 0.2, 0.4 | 38 | 7.26 (±2.14) |
| V9231 & V9232 | Phase 3 DBT Study in Patients with Chronic Non-cancer Pain | 0.2 | 445 | 8.73 (±4.05) |
| V9236 | Phase 3 DBT Study in Japanese Cancer Patients | 0.2 | 97 | 7.34 (±2.94) |

| Study Number | Study Title | Naldemedine Dose Range (mg) | Number of Subjects with PK data | Estimated CL/F (L/hr) Mean (±SD) |
|---|---|---|---|---|
| V9238 & V9239 | Phase 3 Long-term Safety Study in Patients with Japanese Chronic Non-cancer Pain | 0.2 | 53 | 7.19 (±2.79) |

表 2.7.2.3-5～表 2.7.2.3-9 の結果から，P-gp，強い CYP3A 又は中程度の CYP3A 阻害薬の併用で CL/F はそれぞれ 5.83～11.1，5.83～7.87，7.31～8.38 L/hr であった．また，強い CYP3A 又は中程度の CYP3A 誘導薬の併用での CL/F はそれぞれ 10.4～17.8，6.52～9.20 L/hr であった．ナルデメジンのベイジアン推定値の CL/F の第 2 相又は第 3 相試験全体での平均値 (7.19～11.9 L/hr) と比較して，強い CYP3A 誘導薬の併用により，ナルデメジンの CL/F の増加が認められた．しかしながら，P-gp 又は CYP3A 阻害薬又は中程度 CYP3A 誘導薬の併用では，ナルデメジンの CL/F への影響は，ほとんどみられなかった．

母集団薬物動態解析の結果 (2.7.2.3.7 項参照)，第 3 相試験 3 試験 (V9231，V9232，V9236) の患者を P-gp 阻害薬の併用の有無で層別した時のベイジアン推定値の AUC の平均値 (標準偏差) は，OIC を有する非がん性慢性疼痛患者 (V9231，V9232) では，それぞれ 27.27 (±11.71) 及び 27.52 (±12.62) ng·hr/mL であり，OIC を有するがん患者 (V9236) では，30.32 (±9.501) 及び 30.04 (±8.930) ng·hr/mL であった．また，P-gp 阻害薬の併用の有無で層別した時のベイジアン推定値の $C_{max}$ の平均値 (標準偏差) は，OIC を有する非がん性慢性疼痛患者では，それぞれ 2.21 (±0.549) 及び 2.20 (±0.585) ng/mL であり，OIC を有するがん患者では，2.87 (±1.29) 及び 2.62 (±0.977) ng/mL であった．

また，第 3 相試験 3 試験 (V9231，V9232，V9236) の患者を強い CYP3A 阻害薬の併用有り，中程度の CYP3A 阻害薬の併用有り又は CYP3A 阻害薬の併用無しで層別した時のベイジアン推定値の AUC の平均値 (標準偏差) は，OIC を有する非がん性慢性疼痛患者 (V9231，V9232) では，それぞれ 25.77 (±12.21)，26.32 (±7.545) 及び 27.59 (±12.80) ng·hr/mL であり，OIC を有するがん患者 (V9236) では，29.17 (±12.80)，29.00 (±7.385) 及び 30.26 (±9.104) ng·hr/mL であった．また，強い CYP3A 阻害薬の併用有り，中程度の CYP3A 阻害薬の併用有り又は CYP3A 阻害薬の併用無しで層別した時のベイジアン推定値の $C_{max}$ の平均値 (標準偏差) は，OIC を有する非がん性慢性疼痛患者では，それぞれ 2.17 (±0.614)，2.14 (±0.479) 及び 2.20 (±0.588) ng/mL であり，OIC を有するがん患者では，2.71 (±1.43)，2.95 (±1.02) 及び 2.60 (±0.994) ng/mL であった．

更に，第 3 相試験 3 試験 (V9231，V9232，V9236) の患者を強い CYP3A 誘導薬の併用有り，中程度の CYP3A 誘導薬の併用有り又は CYP3A 誘導薬の併用無しで層別した時のベイジアン推定値の AUC の平均値 (標準偏差) は，OIC を有する非がん性慢性疼痛患者 (V9231，V9232) では，それぞれ 13.64 (±6.883)，21.59 (±7.401) 及び 27.68 (±12.54) ng·hr/mL であり，OIC を有するがん患者 (V9236) では，19.41 (標準偏差の計算不可)，対象例なし及び 30.30 (±8.886) ng·hr/mL であった．また，強い CYP3A 誘導薬の併用有り，中程度の CYP3A 誘導薬の併用有り又は CYP3A 誘導薬の併用無しで層別した時のベイジアン推定値の $C_{max}$ の平均値は，OIC を有する非がん性

慢性疼痛患者では，それぞれ 1.90 (±0.375)，1.82 (±0.397) 及び 2.21 (±0.583) ng/mL であり，OIC を有するがん患者では，2.23 (標準偏差の計算不可)，対象例なし及び 2.66 (±1.01) ng/mL であった．

以上の結果から，P-gp 阻害薬，CYP3A 阻害薬又は中程度の CYP3A 誘導薬を併用した OIC 患者と併用しなかった OIC 患者での母集団薬物動態解析によって推定されたナルデメジン薬物動態パラメータに，臨床的に意味のある差はみられなかった．一方，強い CYP3A 誘導薬を併用した OIC 患者では CL/F が増加し，AUC が減少する傾向が認められた．

#### 2.7.2.3.6.5 胃酸分泌抑制剤との薬物相互作用

ナルデメジントシル酸塩 (Lot B[redacted]002) の 25°C での各種溶媒中での溶解度を表 2.7.2.3-11 に示す [3.2.S.1.3 項参照]．ナルデメジンの溶解度は 0.7 ng/mL 以上であり，0.2 mg のナルデメジンは胃腸液中で pH に関わらず溶解する．したがって，胃酸分泌抑制剤 (プロトンポンプ阻害薬，$H_2$ 受容体拮抗薬あるいは制酸薬) との薬物相互作用の可能性は低いと考えられる．ナルデメジンと胃酸分泌抑制剤との薬物相互作用試験は実施しなかった．

表 2.7.2.3-11 ナルデメジントシル酸塩 (Lot B[redacted]002) の各種溶媒中での溶解度 (25°C)

| Solvent | Solubility (mg/mL) |
|---|---|
| Water | 1.141 |
| JP-1 [a] | 1.358 |
| JP-2 [b] | 0.705 |
| Clark-Lubs Buffer, pH 1 | 1.461 |
| Britton – Robinson Buffer, pH 3 | 1.441 |
| Britton – Robinson Buffer, pH 5 | 1.222 |
| Britton – Robinson Buffer, pH 7 | 0.770 |
| Britton – Robinson Buffer, pH 9 | 1.125 |
| Britton – Robinson Buffer, pH 11 | 3.227 |

a JP-1: Dissolve 2.0 g of sodium chloride in 7.0 mL of hydrochloric acid and water to make 1000 mL. It is clear and colorless, and has a pH of about 1.2.
b JP-2: A mixture of phosphate buffer solution, pH 6.8 and water (1:1)

#### 2.7.2.3.7 母集団薬物動態解析

[添付資料 5.3.3.5-01]

健康成人，OIC を有する非がん性慢性疼痛患者，OIC を有するがん患者，腎機能障害患者及び肝機能障害患者を対象とした，第 1 相試験 10 試験，第 2 相試験 3 試験及び第 3 相試験 5 試験の計 18 試験 (V9211，V9213，V9215，V9218，V9219，V921A，V921B，V921C，V921D，V921E，V9214，V9221，V9222，V9231，V9232，V9236，V9238，V9239) での 949 例から得られた血漿中ナルデメジン濃度 8146 測定時点のデータを用い母集団薬物動態解析を実施し，ナルデメジンの薬物動態の変動要因を評価した (試験報告書 S-297995-CB-318-N，添付資料 5.3.3.5-01)．母集団薬物動態解析は NONMEM®を用い，非線形混合モデルによって行った．母集団薬物動態モデルには，ラグタイムのある 1 次速度の吸収をもつ 2 コンパートメントモデルを適用した．個体間変動は対数誤差モデル，個体内変動は相対誤差モデルを用いた．

薬物動態の変動要因の探索を，年齢，体重，BMI，性別，アルブミン，AST，ALT，総ビリルビン，CLcr，人種/民族 (白人/白人以外，日本人/日本人以外，ヒスパニック若しくはラティーノ/それ以外)，健康状態 (健康成人/OIC を有する非がん性慢性疼痛患者/OIC を有するがん患者) 及び投与条件 (空腹時/食後, P-gp あるいは CYP3A 阻害薬の併用/単独) を CL/F に対する共変量の候補，年齢，体重，BMI，性別，人種/民族，健康状態及び投与条件を Vc/F に対する候補，年齢，性別，健康状態及び投与条件を Ka に対する候補として検討した．CYP3A 誘導薬との併用の有無の影響は，第 2 相及び第 3 相試験において，CYP3A 誘導薬と併用投与された患者が少数であったため検討しなかった (強い CYP3A 誘導薬との併用 10 例，中程度の CYP3A 誘導薬との併用 6 例).

モデル構築の結果，年齢，CLcr，人種 (白人/白人以外) 及び性別が CL/F の共変量，体重，健康状態 (健康成人/OIC を有する非がん性慢性疼痛患者/OIC を有するがん患者) 及び食事摂取の有無が Vc/F の共変量，年齢が Ka の共変量であった．母集団薬物動態解析で構築した最終モデルのパラメータを表 2.7.2.3-12 に示す.

表 2.7.2.3-12 母集団薬物動態モデルのナルデメジン薬物動態パラメータ推定値

| Final Population Pharmacokinetic model | Inter-individual variability (CV %) |
|---|---|
| $CL/F\ (L/hour) = 9.10 \times (Age/52)^{-0.195} \times (CLcr/108)^{0.0739} \times 0.870^{White} \times 0.902^{Gender}$<br>where,<br>white = 1 for non-White, white = 0 for White;<br>gender =1 for female, gender = 0 for male | 37.9 |
| $Vc/F\ (L) = 75.9 \times (Body\ Weight/76) \times 1.20^{non\text{-}cancer} \times 1.27^{cancer} \times 1.12^{food\ condition}$<br>where,<br>non-cancer = 1 and cancer = 0 for patients with chronic non-cancer pain and OIC,<br>non-cancer = 0 and cancer = 1 for cancer patients with OIC,<br>non-cancer = 0 and cancer = 0 for healthy subjects;<br>food = 1 for fed condition, food = 0 for fasted condition | 25.3 |
| $Vp/F\ (L) = 41.8$ | 36.3 |
| $Q/F\ (L/hour) = 4.77$ | 46.3 |
| $Ka\ (/hour) = 2.94 \times (Age/52)^{-1.16}$ | 161.2 |
| Lag Time (hour) = 0.195 | --- |
| Intra-individual variability (CV %) | 25.7 |

Vp/F：末梢コンパートメントのみかけの分布容積．Q/F：みかけのコンパートメント間のクリアランス．

[出典：試験報告書 S-297995-CB-318-N，Table 6]

母集団薬物動態パラメータ (表 2.7.2.3-12) を用い，ナルデメジンの個々の AUC 及び $C_{max}$ をベイジアン法により推定した．OIC を有する非がん性慢性疼痛患者 (V9231，V9232) 及び OIC

を有するがん患者 (V9236) でのナルデメジンの AUC 及び $C_{max}$ を被験者背景あるいは投与条件ごとに要約し，表 2.7.2.3-13 及び図 2.7.2.3-5～図 2.7.2.3-8 に示す.

選択された共変量 [年齢，CLcr，人種，性別，体重，健康状態 (健康成人/OIC を有する非がん性慢性疼痛患者/OIC を有するがん患者) 及び食事条件 (空腹時/食後)] によるナルデメジンの薬物動態への影響は，それぞれ 2.7.2.3.5.1～2.7.2.3.5.7 及び 2.7.2.3.1 項に記載した．結果として，選択された共変量によるナルデメジンの薬物動態への臨床的に意味のある影響は認められず，これらの共変量による用量調節の必要はないと判断した.

表 2.7.2.3-13 ナルデメジンの薬物動態に対する内因性及び外因性要因の影響

| | V9231, V9232 | | | | | V9236 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Background | Median (Min, Max) | Category | N | AUC [a] (ng·hr/mL) | $C_{max}$ [a] (ng/mL) | Median (Min, Max) | Category | N | AUC [a] (ng·hr/mL) | $C_{max}$ [a] (ng/mL) |
| Pooled | | | 445 | 27.50 (12.53) | 2.20 (0.582) | | | 97 | 30.07 (8.933) | 2.65 (1.00) |
| Age (years) | 54 (19, 79) | < 65 | 387 | 26.94 (12.16) | 2.17 (0.575) | 64 (37, 85) | < 65 | 50 | 29.40 (7.832) | 2.70 (0.973) |
| | | ≥ 65 | 58 | 31.24 (14.35) | 2.37 (0.603) | | ≥ 65 | 47 | 30.78 (10.01) | 2.60 (1.05) |
| | | ≥ 65 to < 75 | 47 | 31.87 (15.51) | 2.40 (0.651) | | ≥ 65 to < 75 | 38 | 30.55 (9.454) | 2.60 (1.11) |
| | | ≥ 75 | 11 | 28.58 (7.668) | 2.25 (0.325) | | ≥ 75 | 9 | 31.74 (12.71) | 2.60 (0.767) |
| Gender | | Male | 185 | 26.02 (11.25) | 2.01 (0.527) | | Male | 59 | 28.60 (9.125) | 2.35 (0.941) |
| | | Female | 260 | 28.55 (13.30) | 2.33 (0.584) | | Female | 38 | 32.35 (8.231) | 3.10 (0.938) |
| Body Weight (kg) | 87.9 (44.3, 188.1) | < 60 | 24 | 24.40 (8.349) | 2.88 (0.510) | 54.6 (39, 95.4) | <50 | 34 | 30.56 (7.423) | 2.97 (0.977) |
| | | ≥ 60 to < 80 | 144 | 28.20 (13.21) | 2.45 (0.486) | | ≥ 50 to <60 | 35 | 29.45 (9.332) | 2.50 (0.998) |
| | | ≥ 80 to < 100 | 149 | 29.14 (13.22) | 2.19 (0.516) | | ≥ 60 to <70 | 18 | 30.22 (7.339) | 2.39 (0.880) |
| | | ≥ 100 to < 120 | 74 | 25.58 (11.04) | 1.88 (0.475) | | ≥70 | 10 | 30.33 (14.70) | 2.52 (1.19) |
| | | ≥ 120 | 54 | 25.11 (11.60) | 1.67 (0.469) | | | | | |

| | V9231, V9232 | | | | | V9236 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Background | Median (Min, Max) | Category | N | AUC [a] (ng·hr/mL) | $C_{max}$ [a] (ng/mL) | Median (Min, Max) | Category | N | AUC [a] (ng·hr/mL) | $C_{max}$ [a] (ng/mL) |
| BMI (kg/m^2) | 30.5 (18.4, 58.8) | < 25.0 | 77 | 26.77 (11.92) | 2.54 (0.595) | 21.2 (15.1, 36.6) | < 20.0 | 32 | 30.41 (8.462) | 2.96 (1.13) |
| | | ≥ 25.0 to < 30.0 | 120 | 27.04 (11.69) | 2.33 (0.455) | | ≥ 20.0 to < 25.0 | 50 | 30.01 (8.366) | 2.49 (0.859) |
| | | ≥ 30.0 to < 35.0 | 121 | 28.75 (14.54) | 2.14 (0.593) | | ≥ 25.0 | 15 | 29.56 (11.96) | 2.52 (1.10) |
| | | ≥ 35.0 to < 40.0 | 80 | 27.81 (12.66) | 2.03 (0.555) | | | | | |
| | | ≥ 40.0 | 47 | 26.12 (9.689) | 1.75 (0.424) | | | | | |
| Race | | White | 360 | 26.38 (11.52) | 2.18 (0.565) | | | | | |
| | | non-White | 85 | 32.23 (15.32) | 2.29 (0.643) | | Japanese | 97 | 30.07 (8.933) | 2.65 (1.00) |
| | | Black or African American | 79 | 32.14 (14.95) | 2.29 (0.628) | | | | | |
| | | Others | 6 | 33.45 (21.32) | 2.34 (0.897) | | | | | |
| CLcr (mL/min) | 114.5 (43.7, 311.8) | < 60 | 20 | 31.21 (15.87) | 2.65 (0.743) | 75.7 (28.7, 213.2) | < 60 | 28 | 32.73 (9.139) | 2.74 (0.924) |
| | | ≥ 60 to <90 | 88 | 28.61 (12.02) | 2.44 (0.496) | | ≥ 60 to <90 | 44 | 29.71 (7.683) | 2.71 (1.04) |
| | | ≥ 90 | 337 | 26.99 (12.43) | 2.11 (0.563) | | ≥ 90 | 25 | 27.74 (10.26) | 2.43 (1.04) |
| Health status | | non-Cancer | 445 | 27.50 (12.53) | 2.20 (0.582) | | | 0 | - | - |
| | | Cancer | 0 | - | - | | | 97 | 30.07 (8.933) | 2.65 (1.00) |
| P-gp Inhibitor | | Without Co-Admn | 407 | 27.52 (12.62) | 2.20 (0.585) | | | 88 | 30.04 (8.930) | 2.62 (0.977) |
| | | With Co-Admn | 38 | 27.27 (11.71) | 2.21 (0.549) | | | 9 | 30.32 (9.501) | 2.87 (1.29) |

| | V9231, V9232 | | | | | V9236 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Background | Median (Min, Max) | Category | N | AUC [a] (ng·hr/mL) | $C_{max}$ [a] (ng/mL) | Median (Min, Max) | Category | N | AUC [a] (ng·hr/mL) | $C_{max}$ [a] (ng/mL) |
| CYP3A Inhibitor | | Without Co-Admn | 414 | 27.59 (12.80) | 2.20 (0.588) | | | 82 | 30.26 (9.104) | 2.60 (0.994) |
| | Moderate | With Co-Admn | 26 | 26.32 (7.545) | 2.14 (0.479) | | | 12 | 29.00 (7.385) | 2.95 (1.02) |
| | Strong | With Co-Admn | 5 | 25.77 (12.21) | 2.17 (0.614) | | | 3 | 29.17 (12.80) | 2.71 (1.43) |
| CYP3A Inducer | | Without Co-Admn | 437 | 27.68 (12.54) | 2.21 (0.583) | | | 95 | 30.30 (8.886) | 2.66 (1.01) |
| | Moderate | With Co-Admn | 4 | 21.59 (7.401) | 1.82 (0.397) | | | 0 | - | - |
| | Strong | With Co-Admn | 4 | 13.64 (6.883) | 1.90 (0.375) | | | 2 | 19.41 (-) | 2.23 (-) |

a Mean (SD).

図 2.7.2.3-5 OIC を有する非がん性慢性疼痛患者の AUC に対する内因性及び外因性要因の影響 (V9231, V9232)

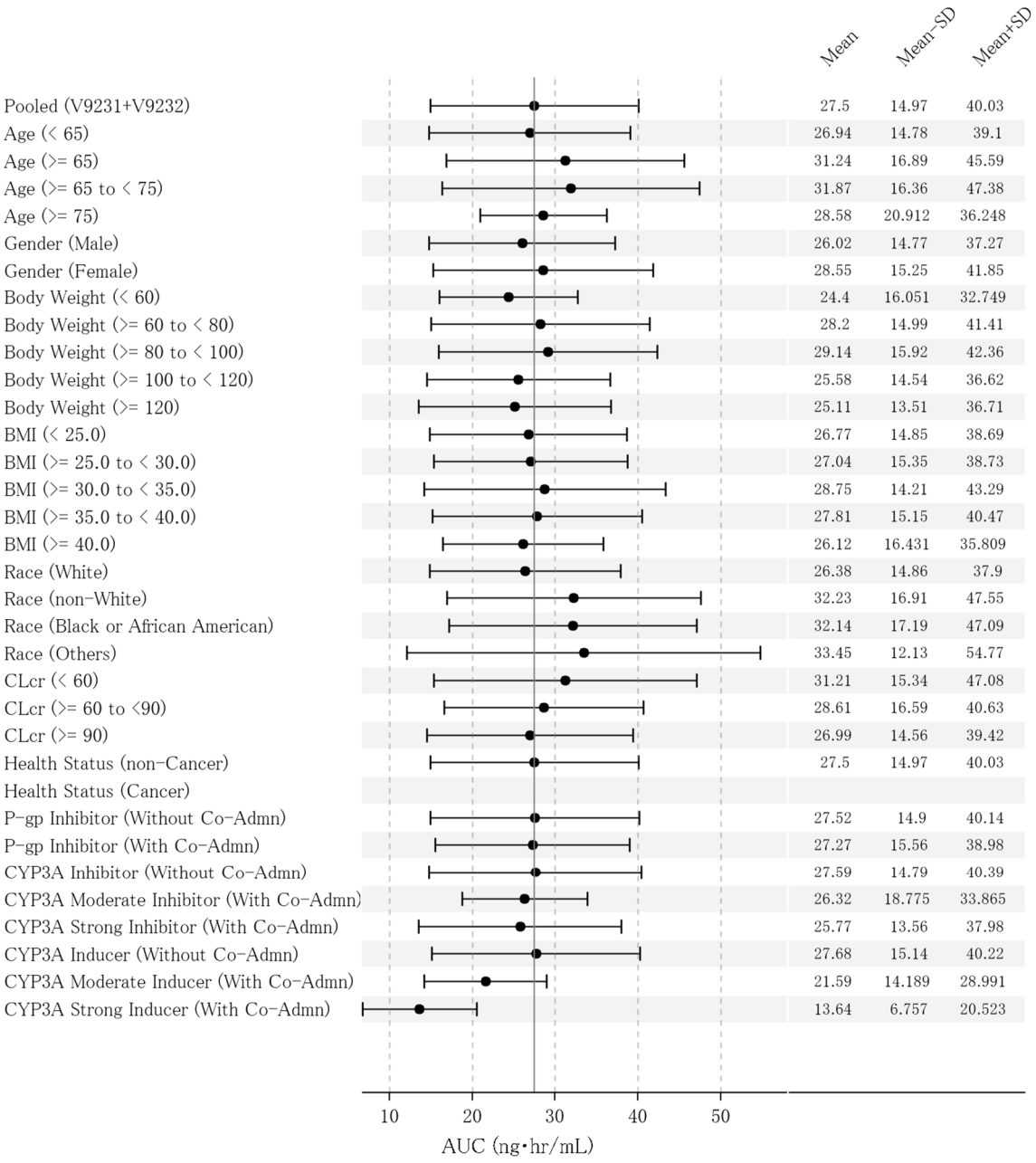


図 2.7.2.3-6 OIC を有する非がん性慢性疼痛患者の $C_{max}$ に対する内因性及び外因性要因の影響 (V9231, V9232)

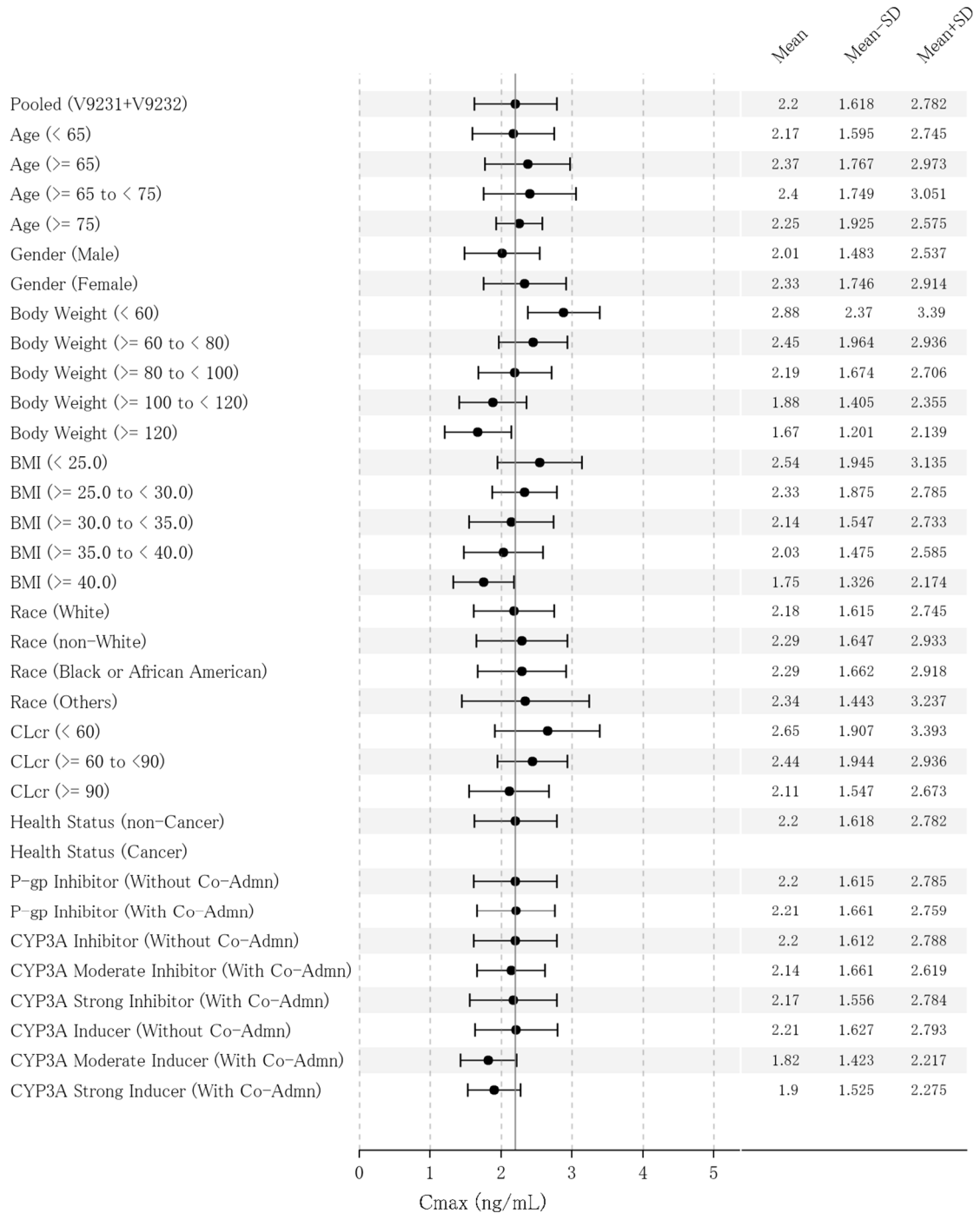


図 2.7.2.3-7　OIC を有するがん患者の AUC に対する内因性及び外因性要因の影響 (V9236)

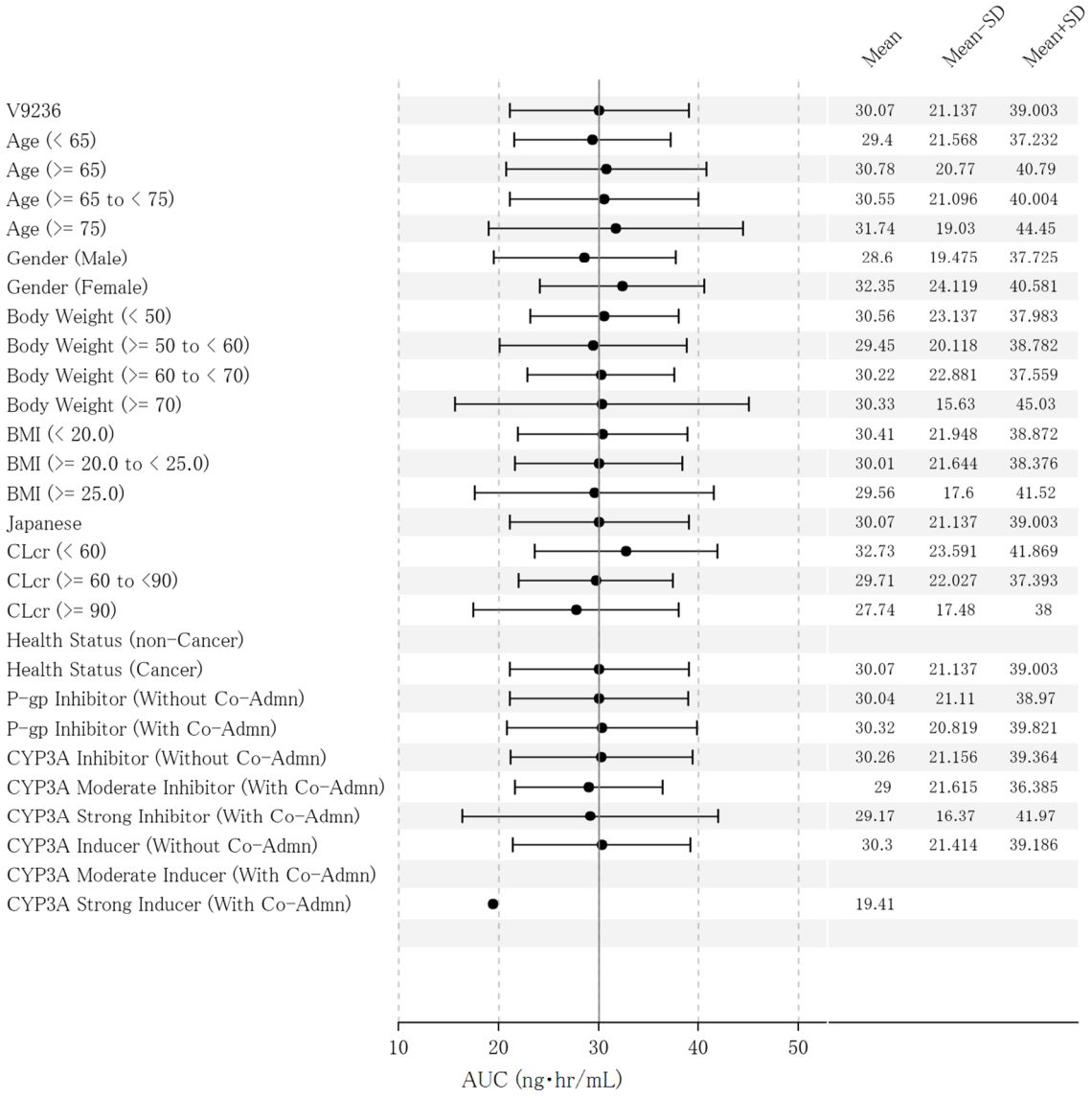
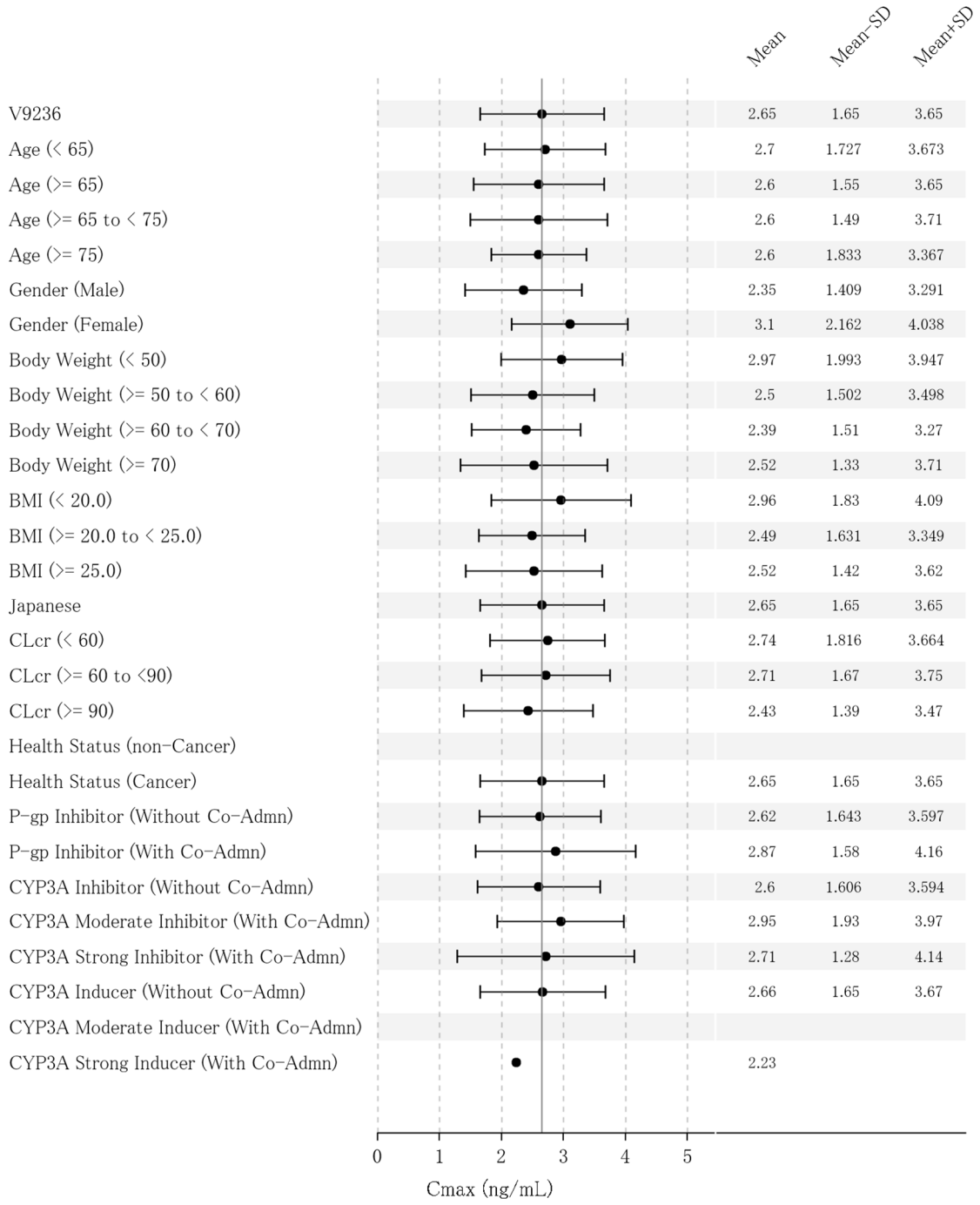


図 2.7.2.3-8 OIC を有するがん患者の $C_{max}$ に対する内因性及び外因性要因の影響 (V9236)




## 2.7.2.3.8 曝露量 - 反応関係 (PK/PD)

[添付資料 5.3.3.5-01]

OIC を有する非がん性慢性疼痛患者 (V9214, V9221, V9231, V9232) 及び OIC を有するがん患者 (V9222, V9236) を対象とした第 2 相及び第 3 相試験について, PK/PD 解析を行った (試験報告書 S-297995-CB-318-N, 添付資料 5.3.3.5-01). 母集団薬物動態パラメータ (2.7.2.3.7 項参

照) に基づきベイジアン法により算出した個々の患者の AUC を PK 指標とした.

第 2 相試験 (V9214) での AUC と投与後 24 時間までの自発的排便 (SBM) 回数のベースラインからの変化量の関係を表 2.7.2.3-14 及び図 2.7.2.3-9 に示す.

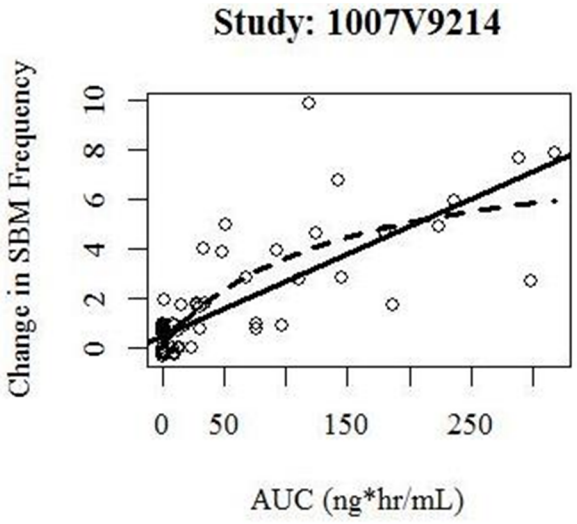
後期第 2 相及び第 3 相試験 (V9221, V9222, V9231, V9232, V9236) での AUC と有効性指標である SBM レスポンダー率の関係を表 2.7.2.3-15 及び図 2.7.2.2-10 に示す.

第 2 相及び第 3 相試験 (V9214, V9221, V9222, V9231, V9232, V9236) での AUC と有害事象である消化管障害, 腹痛及び下痢の発現頻度との関係を表 2.7.2.3-16～表 2.7.2.3-18 及び図 2.7.2.3-11～図 2.7.2.3-16 に示す.

表 2.7.2.3-14 第 2 相試験での投与後 24 時間までの SBM 回数のベースラインからの変化量と AUC の要約 (V9214)

| Study | Phase | Dose (mg) | N | Mean Change from baseline to 24 hours post-dose in the number of SBM | Mean of $AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL) |
|---|---|---|---|---|---|
| V9214 | 2 | 0 | 18 | 0.29 | 0 |
| | | 0.01 | 9 | -0.09 | 0.8733 |
| | | 0.03 | 9 | 0.42 | 2.375 |
| | | 0.1 | 9 | 0.43 | 11.43 |
| | | 0.3 | 9 | 1.83 | 30.74 |
| | | 1 | 9 | 3.76 | 92.84 |
| | | 3 | 9 | 4.77 | 222.3 |

図 2.7.2.3-9 ナルデメジンの AUC に対する投与 24 時間後の SBM 回数のベースラインからの変化の関係 (V9214)

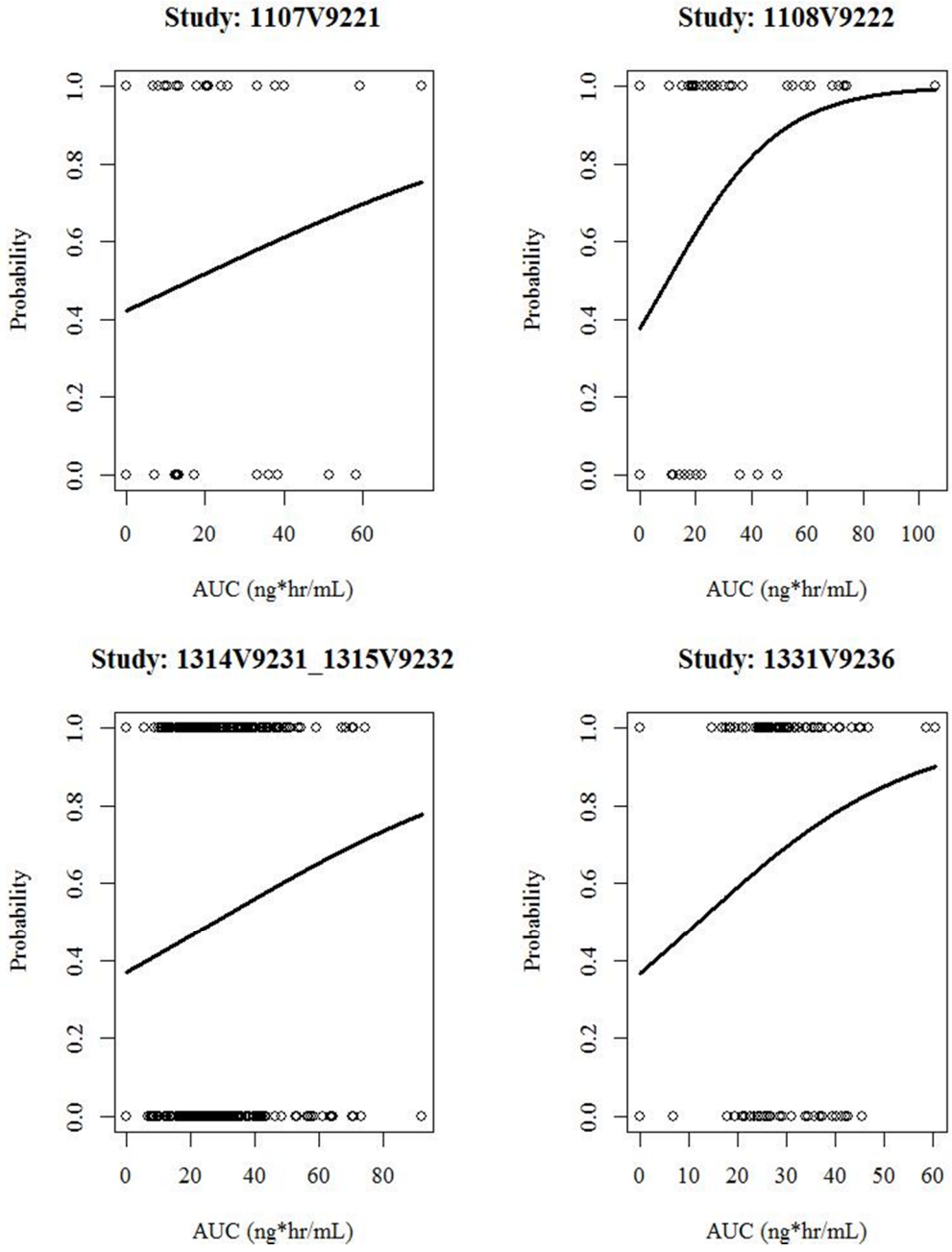



○ : 各用量群 (プラセボ, 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1 及び 3 mg)での個々のデータ, 推定曲線 : 線形回帰モデル及び Emax モデルに基づいた PK/PD 解析結果 (実線 : 線形回帰モデル, 点線 : Emax モデル)

表 2.7.2.3-15 後期第2相及び第3相試験でのSBMレスポンダー率とAUCの要約 (V9221, V9222, V9231, V9232, V9236)

| Study | Phase | Patients | Dose (mg) | N | Proportion of Responders (number of Responder) | Mean of $AUC_{0-\tau}$ at Steady State (ng·hr/mL) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| V9221 | 2b | patients with chronic non-cancer pain | 0 | 61 | 0.393 (24) | 0 |
| | | | 0.1 | 9 | 0.556 (5) | 10.50 |
| | | | 0.2 | 9 | 0.667 (6) | 22.11 |
| | | | 0.4 | 10 | 0.600 (6) | 43.76 |
| V9222 | 2b | cancer patients with pain and OIC | 0 | 56 | 0.375 (21) | 0 |
| | | | 0.1 | 10 | 0.500 (5) | 15.66 |
| | | | 0.2 | 16 | 0.875 (14) | 29.07 |
| | | | 0.4 | 12 | 0.750 (9) | 61.09 |
| V9231 & V9232 | 3 | patients with chronic non-cancer pain | 0 | 548 | 0.341 (187) | 0 |
| | | | 0.2 | 445 | 0.533 (237) | 27.50 |
| V9236 | 3 | cancer patients with pain and OIC | 0 | 96 | 0.344 (33) | 0 |
| | | | 0.2 | 97 | 0.711 (69) | 30.07 |

図 2.7.2.3-10 ナルデメジンの定常状態での $AUC_{0-\tau}$ に対する SBM レスポンダー率の関係 (V9221, V9222, V9231, V9232, V9236)




○：各用量群 [後期第 2 相試験 (V9221, V9222)：プラセボ，0.1，0.2 及び 0.4 mg，第 3 相試験 (V9231, V3292, V9236)：プラセボ及び 0.2 mg] での個々のデータ (1: SBM responder、0: SBM non-responder)．推定曲線：ロジスティックモデルに基づいた PK/PD 解析結果.

表 2.7.2.3-16 第 2 相及び第 3 相試験での消化管障害 (有害事象) と AUC の要約

| Study | Phase | Dose (mg) | N | Number of AE Occurred Mild/Moderate/Severe (% AE, % Severe AE occurred) | Mean of $AUC_{0\text{-}inf}$ or $AUC_{0\text{-}\tau}$ at Steady State (ng·hr/mL) |
|---|---|---|---|---|---|
| V9214 | 2 | 0 | 18 | 7 / 0 / 0 (38.9%, 0%) | 0 |
| | | 0.01 | 9 | 5 / 0 / 0 (55.6%, 0%) | 0.8733 |
| | | 0.03 | 9 | 3 / 0 / 0 (33.3%, 0%) | 2.375 |
| | | 0.1 | 9 | 1 / 0 / 0 (11.1%, 0%) | 11.43 |
| | | 0.3 | 9 | 6 / 3 / 0 (100.0%, 0%) | 30.74 |
| | | 1 | 9 | 5 / 3 / 0 (88.9%, 0%) | 92.84 |
| | | 3 | 9 | 1 / 2 / 6 (100.0%, 66.7%) | 222.3 |
| V9221 | 2b | 0 | 61 | 6 / 2 / 0 (13.1%, 0%) | 0 |
| | | 0.1 | 9 | 1 / 1 / 0 (22.2%, 0%) | 10.50 |
| | | 0.2 | 9 | 1 / 3 / 0 (44.4%, 0%) | 22.11 |
| | | 0.4 | 10 | 2 / 1 / 0 (30.0%, 0%) | 43.76 |
| V9222 | 2b | 0 | 56 | 16 / 1 / 0 (30.4%, 0%) | 0 |
| | | 0.1 | 10 | 4 / 1 / 0 (50.0%, 0%) | 15.66 |
| | | 0.2 | 16 | 7 / 1 / 0 (50.0%, 0%) | 29.07 |
| | | 0.4 | 12 | 6 / 0 / 0 (50.0%, 0%) | 61.09 |
| V9231 & V9232 | 3 | 0 | 548 | 47 / 21 / 7 (13.7%, 1.3%) | 0 |
| | | 0.2 | 445 | 52 / 34 / 8 (21.1%, 1.8%) | 27.50 |
| V9236 | 3 | 0 | 96 | 7 / 2 / 0 (9.4%, 0%) | 0 |
| | | 0.2 | 97 | 20 / 1 / 2 (23.7%, 2.1%) | 30.07 |

表 2.7.2.3-17 第 2 相及び第 3 相試験での腹痛 (有害事象) と AUC の要約

| Study | Phase | Dose (mg) | N | Number of AE Occurred Mild/Moderate/Severe (% AE, % Severe AE occurred) | Mean of $AUC_{0\text{-}inf}$ or $AUC_{0\text{-}\tau}$ at Steady State (ng·hr/mL) |
|---|---|---|---|---|---|
| V9214 | 2 | 0 | 18 | 5 / 0 / 0 (27.8%, 0%) | 0 |
| | | 0.01 | 9 | 2 / 0 / 0 (22.2%, 0%) | 0.8733 |
| | | 0.03 | 9 | 2 / 0 / 0 (22.2%, 0%) | 2.375 |
| | | 0.1 | 9 | 1 / 0 / 0 (11.1%, 0%) | 11.43 |
| | | 0.3 | 9 | 7 / 2 / 0 (100.0%, 0%) | 30.74 |
| | | 1 | 9 | 4 / 3 / 0 (77.8%, 0%) | 92.84 |
| | | 3 | 9 | 1 / 2 / 6 (100.0%, 66.7%) | 222.3 |
| V9221 | 2b | 0 | 61 | 2 / 1 / 0 (4.9%, 0%) | 0 |
| | | 0.1 | 9 | 1 / 0 / 0 (11.1%, 0%) | 10.50 |
| | | 0.2 | 9 | 1 / 1 / 0 (22.2%, 0%) | 22.11 |
| | | 0.4 | 10 | 1 / 1 / 0 (20.0%, 0%) | 43.76 |
| V9222 | 2b | 0 | 56 | 1 / 0 / 0 (1.8%, 0%) | 0 |
| | | 0.1 | 10 | 0 / 0 / 0 (0%, 0%) | 15.66 |
| | | 0.2 | 16 | 0 / 0 / 0 (0%, 0%) | 29.07 |
| | | 0.4 | 12 | 0 / 0 / 0 (0%, 0%) | 61.09 |
| V9231 & V9232 | 3 | 0 | 548 | 7 / 1 / 4 (2.2%, 0.7%) | 0 |
| | | 0.2 | 445 | 20 / 12 / 4 (8.1%, 0.9%) | 27.50 |
| V9236 | 3 | 0 | 96 | 0 / 1 / 0 (1.0%, 0%) | 0 |
| | | 0.2 | 97 | 3 / 0 / 0 (3.1%, 0%) | 30.07 |

表 2.7.2.3-18 第 2 相及び第 3 相試験での下痢 (有害事象) と AUC の要約

| Study | Phase | Dose (mg) | N | Number of AE Occurred Mild/Moderate/Severe (% AE, % Severe AE occurred) | Mean of $AUC_{0\text{-}inf}$ or $AUC_{0\text{-}\tau}$ at Steady State (ng·hr/mL) |
|---|---|---|---|---|---|
| V9214 | 2 | 0 | 18 | 1 / 0 / 0 (5.6%, 0%) | 0 |
| | | 0.01 | 9 | 0 / 0 / 0 (0%, 0%) | 0.8733 |
| | | 0.03 | 9 | 0 / 0 / 0 (0%, 0%) | 2.375 |
| | | 0.1 | 9 | 0 / 0 / 0 (0%, 0%) | 11.43 |
| | | 0.3 | 9 | 1 / 1 / 0 (22.2%, 0%) | 30.74 |
| | | 1 | 9 | 0 / 3 / 0 (33.3%, 0%) | 92.84 |
| | | 3 | 9 | 1 / 4 / 3 (88.9%, 33.3%) | 222.3 |
| V9221 | 2b | 0 | 61 | 2 / 1 / 0 (4.9%, 0%) | 0 |
| | | 0.1 | 9 | 0 / 1 / 0 (11.1%, 0%) | 10.50 |
| | | 0.2 | 9 | 0 / 0 / 0 (0%, 0%) | 22.11 |
| | | 0.4 | 10 | 0 / 0 / 0 (0%, 0%) | 43.76 |
| V9222 | 2b | 0 | 56 | 14 / 0 / 0 (25.0%, 0%) | 0 |
| | | 0.1 | 10 | 3 / 1 / 0 (40.0%, 0%) | 15.66 |
| | | 0.2 | 16 | 6 / 1 / 0 (43.7%, 0%) | 29.07 |
| | | 0.4 | 12 | 6 / 0 / 0 (50.0%, 0%) | 61.09 |
| V9231 & V9232 | 3 | 0 | 548 | 6 / 5 / 2 (2.4%, 0.4%) | 0 |
| | | 0.2 | 445 | 17 / 12 / 1 (6.7%, 0.2%) | 27.50 |
| V9236 | 3 | 0 | 96 | 6 / 1 / 0 (7.3%, 0%) | 0 |
| | | 0.2 | 97 | 17 / 0 / 2 (19.6%, 2.1%) | 30.07 |