

セリンクロ錠 10mg

第2部（モジュール2）：CTDの概要（サマリー）

2.6.1 緒言

大塚製薬株式会社

目次

目次	2
2.6 非臨床試験の概要文及び概要表	3
2.6.1 緒言	3
2.6.1.1 名称及び化学構造式	3
2.6.1.2 ナルメフェンの薬理作用	3
2.6.1.3 セリンクロ錠 10 mg の予定する効能・効果及び用法・用量.....	3

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.1 緒言

2.6.1.1 名称及び化学構造式

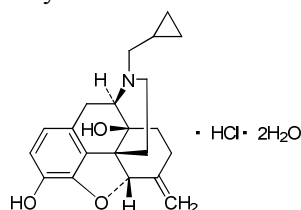
ナルメフェンの名称及び化学構造式は以下のとおりである。

一般名： INN Nalmefene

JAN ナルメフェン塩酸塩水和物（日本名），Nalmefene Hydrochloride Hydrate（英名）

化学名： (5*S*)-17-(Cyclopropylmethyl)-4,5-epoxy-6-methylenemorphinan-3,14-diol monohydrochloride dihydrate

構造式：



分子式： $C_{21}H_{25}NO_3 \cdot HCl \cdot 2H_2O$

分子量： 411.92

2.6.1.2 ナルメフェンの薬理作用

ナルメフェンの薬理試験では以下の知見が得られている。

- *In vitro* 及び *in vivo* における受容体親和性及び機能性試験の結果から，ナルメフェンは選択的オピオイド受容体調節薬であり， μ 及び δ オピオイド受容体に対しては拮抗薬として， κ オピオイド受容体に対しては部分的作動薬として作用することが示された。
- ラットを用いた *in vivo* 試験では，ナルメフェンはアルコール依存症に対する効果を予測するモデルにおいて，エタノール摂取量減少効果を示した。
- *In vivo* 及び *ex vivo* オピオイド受容体占有率を検討した試験では，ナルメフェンがエタノール摂取量減少効果を示す用量において，脳内のオピオイド受容体を占有することが示された。

これらの薬理試験の結果は，ナルメフェンがアルコール依存症における飲酒量の低減に有効であることを示唆している。

2.6.1.3 セリンクロ錠 10 mg の予定する効能・効果及び用法・用量

セリンクロ錠 10 mg の予定する効能・効果及び用法・用量を表 2.6.1-1 に示した。

表 2.6.1-1 セリンクロ錠 10 mg の予定する効能・効果及び用法・用量

効能・効果	アルコール依存症患者における飲酒量の低減
用法・用量	通常，成人にはナルメフェン塩酸塩として1回 10 mg を飲酒の1～2 時間前に経口投与する。ただし，1日1回までとする。なお，症状により適宜増量することができるが，1日量は20 mg を超えないこと。

セリンクロ錠 10mg

第2部（モジュール2）：CTDの概要（サマリー）

2.6.2 薬理試験の概要文

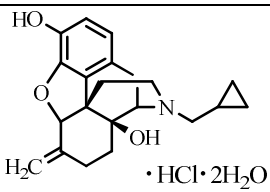
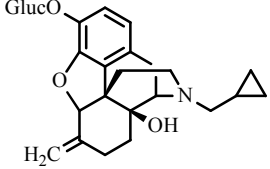
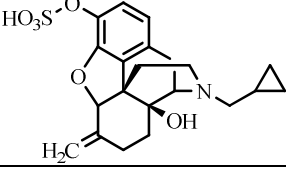
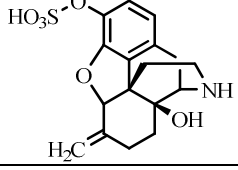
大塚製薬株式会社

目次

目次	2
略号一覧	3
2.6.2 薬理試験の概要文	5
2.6.2.1 まとめ	5
2.6.2.1.1 効力を裏付ける試験	5
2.6.2.1.2 副次的薬理試験	6
2.6.2.1.3 安全性薬理試験	6
2.6.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験	7
2.6.2.2 効力を裏付ける試験	7
2.6.2.2.1 <i>In vitro</i> 効力薬理	7
2.6.2.2.2 <i>In vivo</i> 効力薬理	15
2.6.2.3 副次的薬理試験	25
2.6.2.4 安全性薬理試験	26
2.6.2.4.1 中枢神経系に及ぼす影響	26
2.6.2.4.2 呼吸器系に及ぼす影響	26
2.6.2.4.3 心血管系に及ぼす影響	27
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験	30
2.6.2.6 考察及び結論	31
2.6.2.6.1 効力を裏付ける試験の考察及び結論	31
2.6.2.6.2 安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験の考察及び結論	32
2.6.2.7 図表	33
2.6.2.8 引用文献	33

略号一覧

略号	省略していない表現
APD ₅₀	50%再分極レベルの活動電位持続時間
APD ₉₀	90%再分極レベルの活動電位持続時間
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{6h}	投与後 0 時間から 6 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
cAMP	アデノシン 3', 5' -サイクリックリン酸 (Adenosine 3',5'-cyclic monophosphate)
C _{max}	最高血漿中濃度
CD ₅₀	半数のラットに間代性痙攣発作を起こすのに必要な用量
DADLE	[D-Ala ² , D-Leu ⁵]-Enkephalin (δ オピオイド受容体作動薬)
DAMGO	[D-Ala ² , N-Me-Phe ⁴ , Gly ⁵ -ol]-Enkephalin (μ オピオイド受容体作動薬)
ED ₅₀	50%の反応を惹起する用量 (50% effective dose)
EC ₅₀	50%の反応を惹起する濃度 (50% effective concentration)
GLP	Good Laboratory Practice
[³⁵ S]-GTPγS	グアノシン 5'-O-(3-[³⁵ S]チオ)三リン酸 (Guanosine 5'-O-(3-[³⁵ S]thio)-triphosphate)
hERG	ヒト <i>ether-a-go-go</i> 関連遺伝子
IA	固有活性 (Intrinsic activity)
IC ₅₀	50%抑制濃度 (50% inhibitory concentration)
ID ₅₀	50%抑制用量 (50% inhibitory dose)
iv	静脈内投与 (intravenous)
K _i	阻害定数 (Inhibition constant)
MaxI	最大阻害率 (Maximal inhibition)
MPE	最大効果に対する割合 (Maximal potential effect)
po	経口投与 (<i>Per os</i>)
PPQ	パラフェニルキノン (Paraphenylquinone)
QTcF	Fridericia 法により補正した QT 間隔
QTcQ	個体別に補正した QT 間隔
sc	皮下投与 (Subcutaneous)
t _{1/2}	血漿中消失半減期
t _{max}	最高血漿中濃度到達時間
U-69593	κ オピオイド受容体作動薬

名称（由来）	構造式
ナルメフェン塩酸塩水和物（JAN）	 <chem>C1CC23C4C1CC5=C(C=C(C=C5O)O)OC2(C)C3N(C4)CC1CC1.[Cl-].2O</chem>
ナルメフェン 3- <i>O</i> -グルクロン酸抱合体	 <chem>C1CC23C4C1CC5=C(C=C(C=C5OC(=O)C6=CC=CC=C6O)O)OC2(C)C3N(C4)CC1CC1</chem>
ノルナルメフェン	 <chem>C1CC23C4C1CC5=C(C=C(C=C5O)O)OC2(C)C3N(C4)C</chem>
ナルメフェン 3- <i>O</i> -硫酸抱合体	 <chem>C1CC23C4C1CC5=C(C=C(C=C5OC(=O)OS(=O)(=O)O)O)OC2(C)C3N(C4)CC1CC1</chem>
ノルナルメフェン 3- <i>O</i> -硫酸抱合体	 <chem>C1CC23C4C1CC5=C(C=C(C=C5OC(=O)OS(=O)(=O)O)O)OC2(C)C3N(C4)C</chem>

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

ナルメフェンの薬理学的特性を明確にするために、複数の *in vitro* 及び *in vivo* 薬理試験が実施されている。これらの薬理試験の大半は、19██年代及び19██年代に旧開発元によって行われたものである。

ナルメフェンの効力を裏付ける試験として、オピオイド受容体に対する作用及びアルコール依存症に対する効果を予測する動物モデルに対する作用を検討した。以下に、実施した試験の結果について要約する。

2.6.2.1.1 効力を裏付ける試験

ナルメフェンの効力を裏付ける試験について、[2.6.2.2](#)、[2.6.3.2](#) に要約する。

まず、ナルメフェンの *in vitro* 受容体結合特性について評価した。多種類の受容体、イオンチャネル、トランスポーターに対する結合親和性及び酵素に対するナルメフェンの作用について検討したところ、ナルメフェンは、オピオイド受容体に対してのみ高い親和性を示した ([2.6.2.2.1.1](#) 参照)。ヒトあるいはラットのオピオイド受容体発現細胞株を用いた結合親和性試験において、ナルメフェンは μ 及び κ オピオイド受容体に対して高い親和性 (μ ; $K_i = 0.20 \sim 1.3$ nmol/L, κ ; $K_i = 0.31 \sim 1.1$ nmol/L) を示し、 δ オピオイド受容体に対しては、それよりやや弱い親和性 ($K_i = 16 \sim 53$ nmol/L) を示した ([2.6.2.2.1.2](#) 参照)。次に、オピオイド受容体に対する *in vitro* 機能的評価試験を実施した。ナルメフェンは、 μ オピオイド受容体に対しては、試験によって、アンタゴニストとして作用する場合もあれば、固有活性の低い ($IA = 41\%$) 部分アゴニストとして作用する場合もあった。 κ オピオイド受容体に対しては、比較的固有活性の高い ($IA = 52\% \sim 80\%$) 部分アゴニストとして作用し、 δ オピオイド受容体に対しては、アンタゴニストとして作用した ([2.6.2.2.1.2](#) 参照)。ナルメフェンの機能的活性を、モルモット摘出回腸を用いた試験において検討したところ、ナルメフェンはオピオイド受容体アゴニスト作用を示さず、モルヒネに対して拮抗作用を示したことから、 μ オピオイド受容体に対してアンタゴニストとして作用することが示された ([2.6.2.2.1.3](#) 参照)。これらの結果から、ナルメフェンは、 μ 及び δ オピオイド受容体に対しては、アンタゴニストとして作用し、 κ オピオイド受容体に対しては部分アゴニストとして作用することが示された。

また、ナルメフェンの代謝物の結合親和性及び機能的活性の検討を行った。ナルメフェン 3-*O*-グルクロン酸抱合体、ノルナルメフェン、ノルナルメフェン 3-*O*-硫酸抱合体のオピオイド受容体に対する親和性は、ナルメフェンに比べ弱く、ナルメフェンの薬理作用に大きな役割を果たすとは考えにくい。ヒトにおける微量代謝物であるナルメフェン 3-*O*-硫酸抱合体はオピオイド受容体に対して、ナルメフェンと同等の作用を示した ([2.6.2.2.1.4](#) 参照)。ノルナルメフェンは攣縮反応を濃度依存的に阻害し ($EC_{50} = 739$ nmol/L), オピオイド受容体アゴニストとして作用することが示された ([2.6.2.2.1.4\(1\)](#))。機能性評価試験の結果を踏まえ、 μ オピオイド受容体アゴニスト作用が認められたノルナルメフェンについては、*in vivo* 試験で更に検討を行った。その結果、*in vivo* 試験においてノルナルメフェンは静脈内投与したときに、薬理活性を示さなかった ([2.6.2.2.2.1\(2\)](#))

参照)。

さらに、ナルメフェンの *in vivo* 機能的活性を評価するため、オピオイド受容体アゴニストが鎮痛作用を示すマウス及びラットのテールフリック試験及びマウスライジング試験を行った。これらの試験において、ナルメフェンは鎮痛作用を示さず、オピオイド受容体アゴニストの鎮痛作用に対して拮抗作用を示した (2.6.2.2.2.1(1)参照)。以上の結果より、*in vivo* においても、ナルメフェンは、オピオイド受容体アゴニストではなく、オピオイド受容体アンタゴニストとして作用することが示された。

次に、ラットを用いて、ナルメフェン皮下投与後の脳内 μ オピオイド受容体占有率について検討を行った。ナルメフェン投与後の μ オピオイド受容体占有率は、投与1～2時間後に最大に達し、投与6時間後及び24時間後には受容体占有率は低下した。また、高い脳-血漿濃度比が認められた (2.6.2.2.2.2(1)参照)。 *In vivo* 結合試験では、ナルメフェン皮下投与1時間後の脳内 μ 、 κ 及び δ オピオイド受容体占有率は用量依存的に上昇し、1 mg/kg 投与時の μ 、 κ 及び δ オピオイド受容体占有率は、それぞれ99%、93%及び84%に達し (2.6.2.2.2.2(2)参照)、各オピオイド受容体に対する結合の強さは、*in vitro* におけるオピオイド受容体結合親和性 (2.6.2.2.1.2 参照) と一致していた。これらの *ex vivo* 及び *in vivo* 試験の結果は、アルコール依存症に対する効果を予測する動物モデルにおいて、エタノール摂取量を減少させた用量 (0.18 及び 0.36 mg/kg) (2.6.2.2.2.3(1), 2.6.2.2.2.3(3), 2.6.2.2.2.3(4)参照) のナルメフェンを皮下投与した時、脳内オピオイド受容体を一定量占有していることを示している。

In vivo 効力薬理試験として、エタノール摂取量に対するナルメフェンの作用を、エタノール多飲を誘導したラットを用いて検討した。ナルメフェンを皮下投与又は混餌投与したところ、自発的エタノール摂取量は有意に減少し、最終投与後24時間においても減少が持続していた。ナルメフェンを皮下投与後、休薬期間において、再度皮下投与したところ、いずれの投与期間においても、エタノール摂取量は有意に減少した。さらに、ナルメフェンはエタノール摂取中断によるエタノール摂取量の上昇を有意に抑制した (2.6.2.2.2.3 参照)。

以上の薬理試験におけるデータは、ナルメフェンがヒトにおけるアルコール摂取量の減少に有用であることを裏付けるものである。

2.6.2.1.2 副次的薬理試験

該当試験なし。

2.6.2.1.3 安全性薬理試験

ナルメフェンの中枢神経系、呼吸器系及び心血管系に対する影響について検討した。ほとんどの試験は安全性薬理試験として GLP 適用で実施されたが、hERG 電流への影響を検討した試験の被験物質濃度分析については GLP 不適用であった。安全性薬理試験ではナルメフェン塩酸塩を用いているため、ナルメフェン塩酸塩をナルメフェンと表記し、血漿中濃度は遊離塩基濃度で示した。

ラットにおける中枢神経系及び呼吸器系に対する作用を検討した結果、50 mg/kg では影響がみられなかったが、100 mg/kg で投与90分後に活動性の上昇がみられ、150 mg/kg では投与30分後に触反応亢進、排尿増加及び発声が、180分後に活動性の上昇が、360分後にカタレプシーがみら

れた。呼吸器系に関しては、150 mg/kg の用量まで呼吸数及び一回換気量に対して影響はみられなかった。

心臓に対する電気生理学的な作用を *in vitro* 試験で検討した結果、ウサギ摘出プルキンエ線維の活動電位に対して、200 ng/mL まで影響はみられなかったが、2000 ng/mL では 1 Hz の刺激頻度で活動電位振幅がわずかに低下し、0.25 Hz の刺激頻度では活動電位持続時間が延長した。hERG チャンネル発現ヒト胎児由来腎臓 293 細胞における hERG 電流に対しては、200, 600, 2000 及び 6000 ng/mL でそれぞれ 12%, 16%, 34% 及び 47% の抑制がみられた。また、心血管系に対する作用を検討する *in vivo* 試験として、テレメーター装着覚醒イヌにおける心血管系に対する作用を 1~50 mg/kg の漸増経口投与により検討した結果、25 及び 50 mg/kg で投与 6 時間後に QRS 幅がわずかに延長を示しただけで、その他の心電図評価項目、血圧及び心拍数に影響はみられなかった。

2.6.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

ラットを用いた薬力学的薬物相互作用試験では、ナルメフェン、フルマゼニル（ベンゾジアゼピン拮抗薬）及び両薬剤併用投与による間代性発作惹起作用について検討を行った。この試験は GLP 不適用であった。ナルメフェン（6.4~10 mg/kg）又は、フルマゼニル（100~200 mg/kg）を静脈内投与したところ、痙攣発作が惹起され、CD₅₀ 値は、ナルメフェンが 7.45 mg/kg、フルマゼニルが 167.8 mg/kg であった。ナルメフェンとフルマゼニルを 1 : 23 の割合で混合し（ナルメフェン 4.1~4.7 mg/kg、フルマゼニル 94.5~108.1 mg/kg）、静脈内投与したところ、両薬剤の併用投与により相加効果が認められ、CD₅₀ 値は 106.3 mg/kg となった。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

ナルメフェンの効力を裏付ける試験として、*in vitro* 試験及び *in vivo* 試験での検討を実施した。また、代謝物の薬理作用も評価した。

2.6.2.2.1 *In vitro* 効力薬理

ナルメフェンの薬理学的性質を明らかにするため、各種受容体や酵素に対する選択性試験、オピオイド受容体親和性試験及び機能性評価試験を実施した。また、ナルメフェンの代謝物のオピオイド受容体親和性及び機能性評価試験を実施した。試験の結果を以下の項に要約する。

2.6.2.2.1.1 オピオイド受容体に対する選択性

（概要表 2.6.3.1、資料番号 4.2.1.1-01 及び 4.2.1.1-02）

ナルメフェンの薬理学的性質を明らかにするため、神経伝達物質受容体（オピオイド受容体は含まない）、イオンチャネル受容体、セカンドメッセンジャー及び神経伝達物質輸送体など 40 種類のタンパク質に対するナルメフェンの親和性を評価した。ナルメフェン（1, 100 nmol/L, 10 µmol/L）は、試験した 40 種類のタンパク質に対して、50%を超える放射性リガンドの結合阻害作用を示さなかった。

さらに、受容体（オピオイド受容体を含む）、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素を含む 110 種類のタンパク質に対して、ナルメフェンの結合親和性あるいは酵素阻害活性を 10 µmol/L で評価した。ナルメフェンは、ヒト組み換え型 μ 、ラット組み換え型 κ 及びヒト組み換え

型 δ オピオイド受容体に対してのみ、高い親和性を示し、その他の受容体、イオンチャネル、トランスポーターに対して、50%を超える放射性リガンドの結合阻害作用を示さず、50%を超える酵素阻害作用も示さなかった。

2.6.2.2.1.2 オピオイド受容体に対する結合親和性及び機能性評価試験

(概要表 2.6.3.1, 資料番号 4.2.1.1-03)

ナルメフェンのオピオイド受容体親和性及び機能性評価試験を以下に要約する。表 2.6.2-1 に示すように、ナルメフェンのヒト組み換え型 μ , ラット及びヒト組み換え型 κ 及びヒト組み換え型 δ オピオイド受容体に対する結合親和性 (K_i 値) について評価した。ナルメフェンは μ 及び κ オピオイド受容体に対して高い親和性 (μ ; $K_i = 0.20 \sim 1.3$ nmol/L 及び κ ; $K_i = 0.31 \sim 1.1$ nmol/L) を示し、 δ オピオイド受容体に対しては、それらよりやや弱い親和性 ($K_i = 16 \sim 53$ nmol/L) を示した。

ナルメフェンのオピオイド受容体に対する機能的活性を、各受容体発現細胞を用いて、cAMP 蓄積, $[^{35}\text{S}]\text{-GTP}\gamma\text{S}$ 結合, 又はインピーダンスを指標に評価した。図 2.6.2-2 に示すように、ナルメフェンは、 μ オピオイド受容体に対して、アンタゴニストとして作用する場合もあれば、固有活性の低い (IA = 41%) 部分アゴニストとして作用する場合もあった。 κ オピオイド受容体に対しては、比較的固有活性の高い (IA = 52%~80%) 部分アゴニストとして作用し ($\text{EC}_{50} = 0.21 \sim 0.52$ nmol/L), δ オピオイド受容体に対しては、アンタゴニストとして作用した。

表 2.6.2-1 ナルメフェンのオピオイド受容体に対する結合親和性

オピオイド受容体 サブタイプ	組み換え型	放射性リガンド	K_i (nmol/L)	試験番号
μ	ヒト	$[^3\text{H}]\text{DAMGO}$	0.20	Cerep 810346
		$[^3\text{H}]\text{ジブレノルフィン}$	1.3	MDS 1096561
κ	ラット	$[^3\text{H}]\text{U-69593}$	0.31	Cerep 810346
	ヒト	$[^3\text{H}]\text{ジブレノルフィン}$	1.1	Ricerca 1148660,1148663
		$[^3\text{H}]\text{ジブレノルフィン}$	0.64	MDS 1096561
δ	ヒト	$[^3\text{H}]\text{DADLE}$	16	Cerep 810346
		$[^3\text{H}]\text{ナルトリンドール}$	53	MDS 1096561

<資料番号 4.2.1.1-03 : 表 3 より抜粋>

表 2.6.2-2 ナルメフェンのオピオイド受容体に対する機能的活性

オピオイド受容体	組み換え型	検出系	アゴニスト活性 EC ₅₀ (nmol/L) – IA	アンタゴニスト活性 K _i (nmol/L) - MaxI	試験番号
μ	ヒト	cAMP	10000 - 0% ^b	0.18 - 100%	Cerep 810346
			0.64 - 41%	1.0 - 79%	Cerep 810353
		[³⁵ S]-GTPγS	30000 - 19% ^a	0.75 - 77%	Ricerca 1148660, 1148663
			10000 - 0% ^b	0.5 - 111%	MDS 1096561
κ	ラット	cAMP	0.4 - 79%	100 - 13% ^a	Cerep 810346
			0.21 - 80%	30 - 16% ^a	Cerep 810353
	ヒト	[³⁵ S]-GTPγS	0.52 - 52%	300 - 32% ^a	Ricerca 1148660, 1148663
			0.52 - 76%	10000 - 21%	MDS 1096561
δ	マウス/ラット 内因性 NG-10815	インピーダンス	10000 - 0% ^b	2.6 - 100%	Cerep 810346
			3000 - 0% ^b	6.7 - 100%	Cerep 810353
	ヒト	[³⁵ S]-GTPγS	10000 - 0% ^b	13 - 100%	Ricerca 1148660, 1148663
			10000 - 0% ^b	2.6 - 91%	MDS 1096561

^a: 試験した最高濃度での結果を示した。

^b: 試験した最高濃度において、有意な活性を示さなかった。

<資料番号 4.2.1.1-03 : 表 4 より抜粋>

2.6.2.2.1.3 モルモット摘出回腸における機能的活性

(概要表 2.6.3.1, 資料番号 4.2.1.1-04)

ナルメフェンのオピオイド受容体に対する機能的活性を明確にするため、モルモット摘出回腸を用いた試験¹を行った。

まず、ナルメフェンがオピオイド受容体に対して、アゴニストとして作用するか検討を行った。

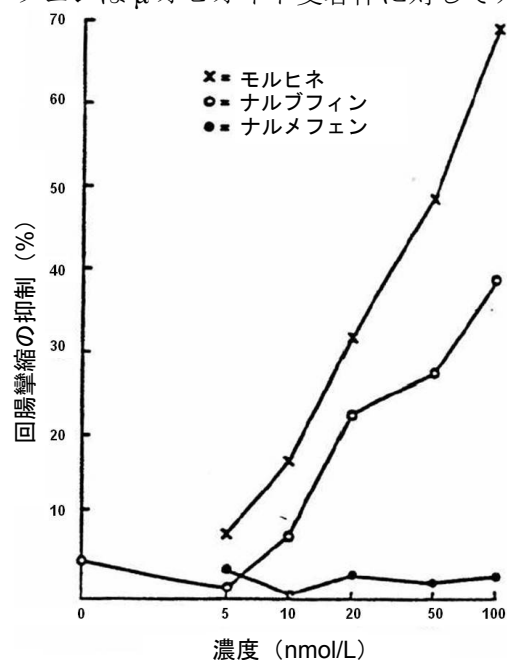
図 2.6.2-1 に示すように、100 nmol/L までの濃度のナルメフェンは、電気刺激されたモルモット摘出回腸に対して作用を示さなかったが、オピオイド受容体アゴニストであるモルヒネ及び混合型アゴニスト/アンタゴニストであるナルブフィンは、筋攣縮を濃度依存性に抑制した。オピオイド受容体アンタゴニストであるナロキソン及びナルトレキソンは、ナルメフェンと同様に、電気刺激されたモルモット摘出回腸に対して作用を示さなかった。

次に、ナルメフェンがオピオイド受容体に対して、アンタゴニストとして作用するか検討を行った。図 2.6.2-1 モルモット摘出回腸の電気刺激による攣縮に与えるナルメフェンの作用

に示すように、ナルメフェンはモルヒネの濃度反応曲線を右にシフトさせ、μ オピオイド受容体アゴニストに対する拮抗作用が示された。ナロキソンも同様に、拮抗作用を示した。この試験系において、ナルメフェンの効力はナロキシソンの 12.5 倍であった。また、他のオピオイド受容体アゴニスト（モルヒネ、ブトルファノール、ナルブフィン及びメサドン）のモルモット摘出回腸への作用に対するナルメフェンの拮抗作用をナロキソンと比較した。ナルメフェン、ナロキソン

ともに試験に用いたすべてのオピオイド受容体アゴニストの濃度反応曲線を右にシフトさせ、オピオイド拮抗作用が示された。

以上のナルメフェンのアゴニスト作用及びアンタゴニスト作用を検討した試験結果から、ナルメフェンは μ オピオイド受容体に対してアンタゴニストとして作用することが示された。



<資料番号 4.2.1.1-04 : 図 1b>

図 2.6.2-1 モルモット摘出回腸の電気刺激による攣縮に与えるナルメフェンの作用

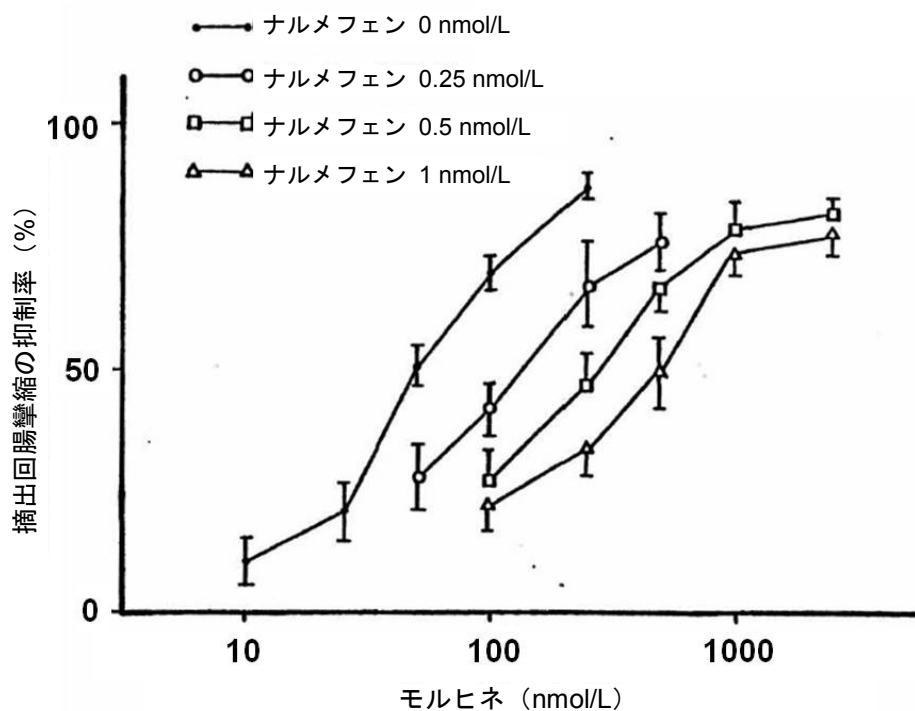


図 2.6.2-2 モルモット摘出回腸におけるモルヒネの作用に対するナルメフェンの拮抗作用

ナルメフェン 0 nmol/L (●) , 0.25 nmol/L (○) , 0.5 nmol/L (□) 又は 1 nmol/L (△) 存在下における, 電気刺

激によるモルモット摘出回腸攣縮に対するモルヒネの濃度反応曲線。データは平均値 ± 標準誤差で示した。
<資料番号 4.2.1.1-04 : 図 3>

2.6.2.2.1.4 代謝物の薬理学的性質

ナルメフェンの代謝物のオピオイド受容体親和性及び機能性評価試験を以下に要約する。ナルメフェン 3-*O*-グルクロン酸抱合体はラット、イヌ及びヒトにおける主要代謝物であり、ノルナルメフェンはラットにおける主要代謝物で、ヒトにおいても低濃度で存在する。ナルメフェン 3-*O*-硫酸抱合体はヒトにおける微量代謝物であり、ノルナルメフェン 3-*O*-硫酸抱合体はヒトにおいて、ナルメフェンと同程度の血漿中濃度を示す (2.6.4.5.1 及び 2.7.2.2.3.2 参照)。

(1) ナルメフェン, ナルメフェン 3-*O*-グルクロン酸抱合体, ノルナルメフェンの薬理学的性質

(概要表 2.6.3.1, 資料番号 4.2.1.1-05)

ナルメフェン及びその代謝物 (ナルメフェン 3-*O*-グルクロン酸抱合体及びノルナルメフェン) のオピオイド受容体に対する結合親和性を、モルモット脳から調製した膜標本を用いて評価した。表 2.6.2-3 に示すように、ナルメフェンの μ , κ 及び δ オピオイド受容体に対する IC_{50} 値は、それぞれ 0.73 nmol/L, 4.7 nmol/L 及び 9.3 nmol/L であった。ナルメフェン 3-*O*-グルクロン酸抱合体及びノルナルメフェンの μ オピオイド受容体に対する IC_{50} 値は、それぞれ 810 nmol/L 及び 18.7 nmol/L であり、ナルメフェンに比べてそれぞれ 1/1110 及び 1/26 であった。ナルメフェン 3-*O*-グルクロン酸抱合体及びノルナルメフェンの κ オピオイド受容体に対する IC_{50} 値は、それぞれ、5064 nmol/L 及び 917 nmol/L であり、ナルメフェンに比べてそれぞれ 1/1077 及び 1/195 であった。ナルメフェン 3-*O*-グルクロン酸抱合体は δ オピオイド受容体に対してわずかな親和性 (10 μ mol/L で 51%の阻害) を示し、ノルナルメフェンの δ オピオイド受容体に対する IC_{50} 値は、279 nmol/L であり、ナルメフェンに比べて 1/30 であった。

ナルメフェン 3-*O*-グルクロン酸抱合体及びノルナルメフェンのオピオイド受容体に対する機能的活性を明確にするため、モルモット摘出回腸を用いた試験を行った。ナルメフェン (3 nmol/L ~ 10 μ mol/L) 及びナルメフェン 3-*O*-グルクロン酸抱合体 (3 nmol/L ~ 30 μ mol/L) は、モルモット摘出回腸の電気刺激による攣縮に対して影響を及ぼさず、オピオイド受容体に対するアゴニスト作用がないことが示された。これに対し、ノルナルメフェンは攣縮反応を濃度依存的に阻害し (EC_{50} = 739 nmol/L), オピオイド受容体アゴニストとして作用することが示された。この試験系におけるノルナルメフェンのアゴニストの効力は、モルヒネ (EC_{50} = 233 nmol/L) と比較して 1/3.2 であった。

次に、ナルメフェンとナルメフェン 3-*O*-グルクロン酸抱合体の μ オピオイド受容体に対するアンタゴニスト作用を評価した。モルヒネの攣縮作用はナルメフェン (0.1 ~ 30 nmol/L) により阻害され、 μ オピオイド受容体に対するアンタゴニスト作用が示された (表 2.6.2-4)。この結果は 2.6.2.2.1.3 の結果と一致する。また、100 nmol/L のナルメフェンはモルモット摘出回腸におけるモルヒネの作用を完全に阻害した。ナルメフェン 3-*O*-グルクロン酸抱合体 (100 nmol/L) は、モルヒネの作用に影響を与えなかった (表 2.6.2-5)。

この試験において、ナルメフェン 3-*O*-グルクロン酸抱合体はオピオイド受容体に対する親和性

がナルメフェンと比較して低く、また、オピオイド受容体に対してアゴニスト作用を示さなかった。ナルメフェンとは対照的に、ノルナルメフェンはオピオイド受容体アゴニスト作用を示した。

表 2.6.2-3 ナルメフェン、ナルメフェン 3-O-グルクロン酸抱合体及びノルナルメフェンのオピオイド受容体に対する結合親和性

化合物	IC ₅₀ (nmol/L)		
	μ オピオイド受容体	κ オピオイド受容体	δ オピオイド受容体
ナルメフェン	0.73	4.7	9.3
ナルメフェン 3-O-グルクロン酸抱合体	810	5064	10 μmol/L - 51%
ノルナルメフェン	18.7	917	279

<資料番号 4.2.1.1-05 : 表 1 より抜粋>

表 2.6.2-4 モルモット摘出回腸におけるモルヒネの作用に対するナルメフェンの拮抗作用

ナルメフェン (nmol/L)	モルヒネの EC ₅₀ (nmol/L)	モルヒネの作用曲線の変化 (fold change)
0	233	-
0.1	546	2.3
1	628	2.7
3	869	3.7*
10	1483	6.4*
30	12100	52.0*

*p < 0.05

<資料番号 4.2.1.1-05 : 表 2 より改変>

表 2.6.2-5 モルモット摘出回腸におけるモルヒネの作用に対するナルメフェン 3-O-グルクロン酸抱合体の拮抗作用

ナルメフェン 3-O-グルクロン酸抱合体 (nmol/L)	モルヒネの EC ₅₀ (nmol/L)	モルヒネの作用曲線の変化
0	233	-
100	228	- ^a

^a: モルヒネ単独の作用曲線と平行であった。

(2) ナルメフェン 3-O-硫酸抱合体の薬理的性質

(概要表 2.6.3.1, 資料番号 4.2.1.1-06)

ナルメフェンのヒトにおける微量代謝物であるナルメフェン 3-O-硫酸抱合体のオピオイド受容体結合親和性及び機能性評価試験を以下に要約する。表 2.6.2-6 に示すように、ナルメフェン 3-O-硫酸抱合体はヒト組み換え型 μ オピオイド受容体及びラット又はヒト組み換え型 κ オピオイド受容体に対して高い親和性 (μ; K_i = 0.74~1.3 nmol/L 及び κ; K_i = 1.2~2.5 nmol/L) を示し、ヒト組み換え型 δ オピオイド受容体に対する親和性はそれよりやや低かった (K_i = 40~104 nmol/L)。

ナルメフェン 3-O-硫酸抱合体のオピオイド受容体に対する機能的活性を、各受容体発現細胞を用いて、cAMP 蓄積、[³⁵S]-GTPγS 結合又はインピーダンスを指標に評価した結果を表 2.6.2-7 に

要約した。ナルメフェン 3-O-硫酸抱合体は、 μ オピオイド受容体に対して、試験によって、アンタゴニストとして作用する場合もあれば、固有活性の低い (IA = 40%) 部分アゴニストとして作用する場合もあった。ナルメフェン 3-O-硫酸抱合体は、 κ オピオイド受容体に対しては比較的固有活性の高い (IA = 54%~78%) 部分アゴニスト (EC_{50} = 0.86~2.1 nmol/L) として作用し、 δ オピオイド受容体に対してはアンタゴニスト (K_i = 19~31 nmol/L) として作用した。

表 2.6.2-6 ナルメフェン 3-O-硫酸抱合体のオピオイド受容体に対する結合親和性

オピオイド受容体	組み換え型	放射性リガンド	K_i (nmol/L)	試験
μ	ヒト	$[^3H]$ DAMGO	1.3	Cerep 810354
			0.74	Cerep 810351/810346-4
κ	ラット	$[^3H]$ U-69593	1.2	Cerep 810351/810346-4
			1.8	Cerep 810354
	ヒト	$[^3H]$ ジブレノルフィン	2.5	Ricerca 1148666
δ	ヒト	$[^3H]$ DADLE	104	Cerep 810351/810346-4
			40	Cerep 810354

<資料番号 4.2.1.1-06 : 表 3 より抜粋>

表 2.6.2-7 ナルメフェン 3-O-硫酸抱合体のオピオイド受容体に対する機能的活性

オピオイド受容体	組み換え型	検出系	アゴニスト活性 EC_{50} (nmol/L) - IA	アンタゴニスト活性 K_i (nmol/L) - MaxI	試験
μ	ヒト	cAMP	30000 - 0% ^b	0.70 - 100%	Cerep 810351/810346-4
			0.75 - 40%	2.5 - 80%	Cerep 810353
		$[^{35}S]$ -GTP γ S	30000 - 20% ^a	1.5 - 76%	Ricerca 1148666
κ	ラット	cAMP	0.86 - 76%	30000 - 19% ^a	Cerep 810351/810346-4
			2.1 - 78%	30 - 27% ^a	Cerep 810353
	ヒト	$[^{35}S]$ -GTP γ S	1.4 - 54%	300 - 33%	Ricerca 1148666
δ	マウス/ラット 内因性 NG-10815	インピーダンス	30000 - 0% ^b	19 - 100%	Cerep 810351/810346-4
			10000 - 0% ^b	20 - 100%	Cerep 810353
	ヒト	$[^{35}S]$ -GTP γ S	10000 - 0% ^b	31 - 100%	Ricerca 1148666

^a: 試験した最高濃度での固有活性又は阻害率を示した。

^b: 試験した最高濃度において、有意な活性を示さなかった。

<資料番号 4.2.1.1-06 : 表 4 より抜粋>

(3) ノルナルメフェン 3-O-硫酸抱合体の薬理的性質

(概要表 2.6.3.1, 資料番号 4.2.1.1-07)

ナルメフェンのヒトにおける代謝物であるノルナルメフェン 3-O-硫酸抱合体のオピオイド受容体結合親和性及び機能性評価試験を以下に要約する。表 2.6.2-8 に示すように、ノルナルメフェン 3-O-硫酸抱合体はヒト組み換え型 μ オピオイド受容体に対して中程度の親和性 ($K_i = 350 \sim 370$ nmol/L)，ラット又はヒト組み換え型 κ オピオイド受容体に対して低い親和性 ($K_i = 3900 \sim 5100$ nmol/L) を示し、ヒト δ オピオイド受容体に対する親和性 (30 μ mol/L で 23%～27%の阻害) は更に低かった。

ノルナルメフェン 3-O-硫酸抱合体のオピオイド受容体に対する機能的活性を、各受容体発現細胞を用いて、cAMP 蓄積、 $[^{35}\text{S}]\text{-GTP}\gamma\text{S}$ 結合又はインピーダンスを指標に評価した結果を表 2.6.2-9 に要約した。ノルナルメフェン 3-O-硫酸抱合体は μ オピオイド受容体の弱いアゴニストであり ($\text{EC}_{50} = 1.7 \mu\text{mol/L}$)， κ オピオイド受容体に対してアゴニスト作用を示すが (30 μ mol/L で 46%～60%のアゴニスト活性)， δ オピオイド受容体に対する機能的活性は認められなかった。ノルナルメフェン 3-O-硫酸抱合体は、いずれのオピオイド受容体に対してもアンタゴニスト作用を示さなかった。

表 2.6.2-8 ノルナルメフェン 3-O-硫酸抱合体のオピオイド受容体に対する結合親和性

オピオイド受容体	組み換え型	放射性リガンド	K_i (nmol/L)	試験番号
μ	ヒト	$[^3\text{H}]\text{DAMGO}$	350	Cerep 810337
			370	Cerep 810354
κ	ラット	$[^3\text{H}]\text{U-69593}$	3900	Cerep 810337
			5100	Cerep 810354
	ヒト	$[^3\text{H}]\text{ジプレノルフィン}$	30000 nmol/L - 51% ^a	Ricerca 1148669
δ	ヒト	$[^3\text{H}]\text{DADLE}$	30000 nmol/L - 23% ^a	Cerep 810337
			30000 nmol/L - 27% ^a	Cerep 810354

^a: 試験した最高濃度での阻害率を示した。

<資料番号 4.2.1.1-07 : 表 3 より抜粋>

表 2.6.2-9 ノルナルメフェン 3-O-硫酸抱合体のオピオイド受容体に対する機能的活性

オピオイド受容体	組み換え型	検出系	アゴニスト活性 EC_{50} (nmol/L) - IA	アンタゴニスト活性 K_i (nmol/L) - MaxI	試験番号
μ	ヒト	cAMP	30000 - 57% ^a	30000 - 0% ^b	Cerep 810337
		$[^{35}\text{S}]\text{-GTP}\gamma\text{S}$	1700 - 94%	30000 - 0% ^b	Ricerca 1148669
κ	ラット	cAMP	30000 - 46% ^a	30000 - 0% ^b	Cerep 810337
	ヒト	$[^{35}\text{S}]\text{-GTP}\gamma\text{S}$	30000 - 60% ^a	30000 - 0% ^b	Ricerca 1148669
δ	マウス/ラット 内因性, NG-10815	インピーダンス	30000 - 0% ^b	30000 - 0% ^b	Cerep 810337
	ヒト	$[^{35}\text{S}]\text{-GTP}\gamma\text{S}$	30000 - 0% ^b	30000 - 0% ^b	Ricerca 1148669

- a: 試験した最高濃度での固有活性又は阻害率を示した。
 b: 試験した最高濃度において、有意な活性を示さなかった。
 <資料番号 4.2.1.1-07 : 表 4 より抜粋>

2.6.2.2.2 *In vivo* 効力薬理

ナルメフェンの *in vivo* 機能性評価試験，受容体占有率試験及びアルコール依存症に対する効果予測のための行動薬理試験について以下の項に要約する。また，代謝物であるノルナルメフェンの *in vivo* 機能性評価試験についても要約する。

2.6.2.2.2.1 *In vivo* 機能性評価試験

(1) ラット及びマウスにおけるナルメフェンのオピオイド受容体機能性評価試験

(概要表 2.6.3.1, 資料番号 4.2.1.1-08)

ナルメフェンのオピオイド受容体に対する機能的活性を評価する目的で，ラット及びマウスのテールフリック試験及びマウスライジング試験を行った。テールフリック試験は，動物の尾に熱刺激を与え，ラット又はマウスの尾が熱から逃避する（テールフリック）までの時間を計測する試験である^{2,3}。マウスライジング試験では，マウスに 0.5%酢酸又は 0.1%PPQ のいずれかを腹腔内注射して，ライジングを誘発する⁴。モルヒネなどのオピオイド受容体アゴニストは鎮痛作用があり，テールフリック反応を示すまでの時間は延長し，ライジングの回数は減少する。

ナルメフェンがオピオイド受容体アゴニストとして作用するか検討を行った。ナルメフェンを投与し，20 分後に，マウステールフリック試験及びマウスライジング試験を実施した。ナルメフェンはそれぞれの試験において，30 mg/kg 又は 100 mg/kg までの用量で鎮痛作用を示さなかった（表 2.6.2-10）。

ナルメフェンがオピオイド受容体アンタゴニストとして作用するか検討する目的で，マウス及びラットを用いたテールフリック試験における，モルヒネの鎮痛効果に対するナルメフェンの作用を評価した。ナルメフェンは，モルヒネの鎮痛作用に対して拮抗作用を示した。表 2.6.2-11 に，ID₅₀ 値を要約する。オピオイド受容体アンタゴニストであるナロキソンもモルヒネの鎮痛作用に拮抗した。以上の試験結果から，ナルメフェンはオピオイド受容体アゴニスト作用を示さず，μ オピオイド受容体アンタゴニストとして作用することが示された。

表 2.6.2-10 マウステールフリック試験及びマウスライジング試験に対する鎮痛作用

ナルメフェン (mg/kg, sc)	試験法	結果
1	マウステールフリック試験	鎮痛効果なし
10		鎮痛効果なし
30		鎮痛効果なし
1	マウスライジング試験 (0.1% PPQ)	鎮痛効果なし
10	マウスライジング試験 (0.5%酢酸)	鎮痛効果なし
100		鎮痛効果なし

N = 5~10

<資料番号 4.2.1.1-08 : 表 1>

表 2.6.2-11 マウス及びラットのテールフリック試験における，モルヒネの鎮痛効果に対するナルメフェン及びナロキシソンの作用

試験法	化合物	ID ₅₀
マウステールフリック試験	ナルメフェン	0.004 mg/kg, sc
	ナロキシソン	0.03 mg/kg, sc
	ナルメフェン	0.2 mg/kg, po
ラットテールフリック試験	ナルメフェン	0.008 mg/kg, iv
	ナロキシソン	0.016 mg/kg, iv
	ナルメフェン	0.4 mg/kg, po
	ナロキシソン	5 mg/kg, po で効果なし

N = 5～10 (マウス)，N = 不明 (ラット)

<資料番号 4.2.2.2-08 : 表 2 より抜粋>

(2) ノルナルメフェンの *in vivo* 薬理試験

(概要表 2.6.3.1, 資料番号 4.2.1.1-09)

ナルメフェンの代謝物でモルヒネと類似の構造を持つノルナルメフェンのオピオイド受容体アゴニスト作用をラットのテールフリック試験及びホットプレート試験を用いて，くも膜下投与したときの中枢性作用及び静脈内投与したときの全身性作用を評価した。

テールフリック試験及びホットプレート試験において，ノルナルメフェンをくも膜下投与したところ，用量依存性の鎮痛作用が認められ，ED₅₀ 値は，それぞれの試験において，0.4 µg 及び 16.0 µg であった。ノルナルメフェンの効力は，テールフリック試験においてはフェンタニルと同等で，モルヒネより強く，ホットプレート試験においてはフェンタニル及びモルヒネより弱かった (表 2.6.2-12)。

ノルナルメフェン，フェンタニル及びモルヒネを投与したラットにおいて，眼球突出，鎮静，呼吸抑制が用量依存性に認められ，ノルナルメフェンを投与したラットで努力性呼吸が認められた。ノルナルメフェン及びフェンタニル投与後には，固縮も認められた。

これに対して，ノルナルメフェン (1.2 mg/kg 及び 3.5 mg/kg) を静脈内投与したところ，ホットプレート試験において統計学的に有意な鎮痛作用はみられず，有害作用は認められなかった。ノルナルメフェンの 1.2 mg/kg は，テールフリック試験において，ナルメフェンがモルヒネの作用を 99%抑制する用量 (1.4 mg/kg) とモル換算で等しい用量である (2.6.2.2.1(1)参照)。ノルナルメフェンの高用量 (3.5 mg/kg) では，テールフリック試験においてのみ，弱い鎮痛作用が認められた。以上の結果から，ノルナルメフェンは静脈投与した時，鎮痛作用を示さなかったことから，中枢移行性が低いことが示唆された (表 2.6.2-13)。

表 2.6.2-12 ノルナルメフェン (くも膜下投与) のテールフリック試験及びホットプレート試験における鎮痛作用

化合物	ED ₅₀ (µg) (95%信頼限界)		効力比	
	テールフリック	ホットプレート	テールフリック	ホットプレート
ノルナルメフェン	0.4 (0.2-0.8)	16.0 (5.8-44.1)		
フェンタニル	0.6 (0.3-1.2)	1.6 (1.0-2.6)*	1.3	0.1
モルヒネ	1.1(0.6-2.1)*	4.6 (4.2-4.9)*	2.6	0.3

効力比 = フェンタニル又はモルヒネの ED₅₀/ノルナルメフェンの ED₅₀; 数値が大きいほどノルナルメフェンの効力は大きい。

* $p < 0.05$ ノルナルメフェンとの比較。

N = 5

<資料番号 4.2.1.1-09 : 表 1>

表 2.6.2-13 ノルナルメフェン（静脈内投与）のテールフリック試験及びホットプレート試験における鎮痛作用

試験	% MPE ノルナルメフェン（静脈内投与）	
	1.2 mg/kg	3.5 mg/kg
テールフリック	3.2 ± 2.9	9.5 ± 1.4*
ホットプレート	1.8 ± 3.3	1.0 ± 2.7

データは平均値 ± 標準誤差で示した。

* $p \leq 0.05$ 対照群との比較。

N = 6

<資料番号 4.2.1.1-09 : 表 2 より改変>

2.6.2.2.2.2 Ex vivo 及び in vivo オピオイド受容体占有率

(1) ナルメフェンの μ オピオイド受容体 ex vivo 占有率

(概要表 2.6.3.1, 資料番号 4.2.1.1-10)

ラットにおけるナルメフェン皮下投与後の脳内 μ オピオイド受容体占有率を *ex vivo* オートラジオグラフィ法にて評価した。表 2.6.2-14 に示すように、ナルメフェン (0.01, 0.1 及び 1 mg/kg) 皮下投与 1 時間後の μ オピオイド受容体占有率は、それぞれ 36%, 69% 及び 79% であり、用量依存的に上昇した。ナルメフェンの μ オピオイド受容体占有率は、0.01 mg/kg では投与 2 時間後に、0.1 mg/kg 及び 1 mg/kg では投与 1 時間後に最大に達した。いずれの用量群においても、投与 2 時間後までは一定の受容体占有率が維持され、投与 6 時間後及び 24 時間後には受容体占有率は低下した。投与 1 時間後におけるラット脳内 μ オピオイド受容体占有率の ED_{50} 値は、0.029 mg/kg (95%信頼区間 : 0.011~0.055 mg/kg) であった。

次に、 μ オピオイド受容体占有率と血漿中ナルメフェン濃度の関係を評価した。50%の μ オピオイド受容体占有率を示す血漿中ナルメフェン濃度は、1 ng/mL 未満（ナルメフェン 1 ng/mL は 2.95 nmol/L に相当）であった（図 2.6.2-3）。試験した 3 用量すべてにおいて、高い脳-血漿濃度比が認められた（表 2.6.2-15 及び表 2.6.2-16）。50%~70%の脳内 μ オピオイド受容体占有率を示す血漿中濃度はきわめて低く（ng/mL 単位の低い範囲）、ナルメフェンが *in vitro* において μ オピオイド受容体に高い親和性を示すことと一致する（2.6.2.2.1.2 参照）。

表 2.6.2-14 ナルメフェンのラット脳内 μ オピオイド受容体占有率

時間 (h)	μ オピオイド受容体占有率 (%) ナルメフェン用量 (mg/kg, sc)		
	0.01	0.1	1
1	36.2 ± 5.3	68.9 ± 1.7	79.1 ± 3.3
2	55.3 ± 4.1	57.8 ± 4.4	64.7 ± 2.4
6	2.7 ± 5.5	12.4 ± 7.5	19.0 ± 9.2
24	4.6 ± 4.6	11.2 ± 6.0	1.6 ± 1.6

データは平均値 ± 標準誤差で示した。

N = 3

<資料番号 4.2.1.1-10 : 表 1 より抜粋>

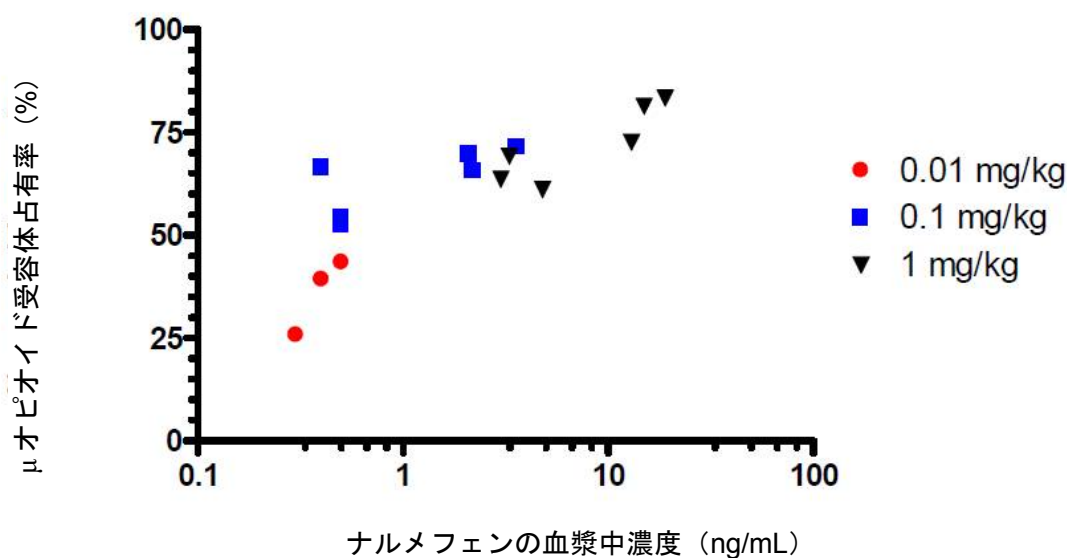


図 2.6.2-3 ナルメフェンのラット脳内 μ オピオイド受容体占有率と血漿中濃度の関係

<資料番号 4.2.1.1-10 : 図 2>

表 2.6.2-15 ナルメフェンの血漿中濃度

時間 (h)	ナルメフェン血漿中濃度 (ng/mL)		
	ナルメフェン用量 mg/kg, sc		
	0.01	0.1	1
1	0.4 ± 0.06	2.6 ± 0.48	15.7 ± 1.76
2	0.0 ± 0.00	0.5 ± 0.03	3.7 ± 0.56
6	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00
24	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00

データは平均値 ± 標準誤差で示した。

N = 3

<資料番号 4.2.1.1-10 : 表 2 より改変>

表 2.6.2-16 ナルメフェンの脳内濃度

時間 (h)	ナルメフェン脳内濃度 (ng/g)		
	ナルメフェン用量 (mg/kg, sc)		
	0.01	0.1	1
1	8.9 ± 0.80	35.7 ± 2.33	119.0 ± 20.79
2	6.3 ± 0.30	14.7 ± 0.88	39.7 ± 7.51
6	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00	2.2 ± 1.10
24	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00

データは平均値 ± 標準誤差で示した

N = 3

<資料番号 4.2.1.1-10 : 表 3 より改変>

(2) ナルメフェンの脳内オピオイド受容体 *in vivo* 占有率

(概要表 2.6.3.1, 資料番号 4.2.1.1-11)

ラット脳内オピオイド受容体占有率を、トリプルトレーサー法 (Need et al 2007⁵の方法を改変) を用いて検討した。ラットにナルメフェンを皮下投与し、30 分後にトレーサーとしてナルトレキソン (μ オピオイド受容体トレーサー)、GR103545 (κ オピオイド受容体トレーサー) 及びナルトリベン (δ オピオイド受容体トレーサー) を併用静脈内投与した。トレーサー投与 30 分後の脳組織ホモジネート中のトレーサー濃度を、LC-MS/MS を用いて測定した。表 2.6.2-17 に示すように、ナルメフェン (0.01, 0.1 及び 1 mg/kg) 皮下投与 1 時間後の μ 、 κ 及び δ オピオイド受容体占有率は用量依存的に上昇し、1 mg/kg 投与時の μ 、 κ 及び δ オピオイド受容体占有率は、それぞれ 99%、93% 及び 84% に達した。皮下投与 1 時間後におけるラット脳内 μ オピオイド受容体占有率の ED₅₀ 値は、0.030 mg/kg (95%信頼区間: 0.0023~0.087 mg/kg) であった。オピオイド受容体サブタイプに対する結合の強さの順位は、*in vitro* におけるオピオイド受容体への結合プロファイルと一致していた (2.6.2.2.1.2 参照)。

表 2.6.2-17 ナルメフェンのラット脳内オピオイド受容体占有率

ナルメフェン 用量 (mg/kg, sc)	μ 受容体占有率 (%)	κ 受容体占有率 (%)	δ 受容体占有率 (%)
0.01	50	52	58
0.1	43	64	68
1	99	93	84

N = 3

<資料番号 4.2.1.1-11 : 表 6 より抜粋>

これらの *in vivo* 及び *ex vivo* で検討したオピオイド受容体占有率を評価した試験結果から、アルコール依存性に対する効果を予測する *in vivo* 効力薬理試験 (2.6.2.2.2.3 参照) においてエタノール摂取量減少を示した用量範囲及び評価時点において、ナルメフェンが μ 、 κ 及び δ オピオイド受容体に対して一定の受容体占有率を示すことが明らかとなった。

2.6.2.2.2.3 アルコール依存症に対する効果を予測する *in vivo* 効力薬理試験

ラットの自発的エタノール摂取量に対するナルメフェンの作用を皮下投与及び混餌投与で評価した⁶。また、ナルメフェンの長期皮下投与及び反復皮下投与による、エタノール摂取量に対する作用を検討した。さらに、エタノール摂取の中断後再開時のエタノール摂取量上昇に対するナルメフェンの作用を検討した。以下の項に結果を要約する。

(1) エタノール制限摂取時のエタノール摂取量に対するナルメフェン (皮下投与) の効果

(概要表 2.6.3.1, 資料番号 4.2.1.1-12)

ラットの自発的エタノール摂取に及ぼすナルメフェンの効果を、多量のエタノールを自発的に摂取するように誘導されたアルコール嗜好性ラット^{7,8}を用いて検討した。ラットに 10%エタノールを 36 日間、自由摂取させ、37 日目以降は、エタノールを摂取できる時間を 1 日 1 時間に制限した。86~89 日目に、ナルメフェン (塩酸塩として 0.36 mg/kg) を、エタノールを摂取可能時間の 20 分前に皮下投与した。

図 2.6.2-4 に示すように、ナルメフェン投与群では、対照群及びベースライン値 (ナルメフェン投与前の 4 日間の平均エタノール摂取量) のいずれと比較しても、86~90 日目までのエタノール

摂取量は有意に減少した。88 日目、89 日目におけるエタノール摂取量は、86 日目のエタノール摂取量より更に減少した。ナルメフェン最終投与の 24 時間後である 90 日目においても、ナルメフェン投与群においてエタノール摂取量は有意に減少した。ナルメフェン投与による、体重、摂餌量、飲水量に影響はなかった。

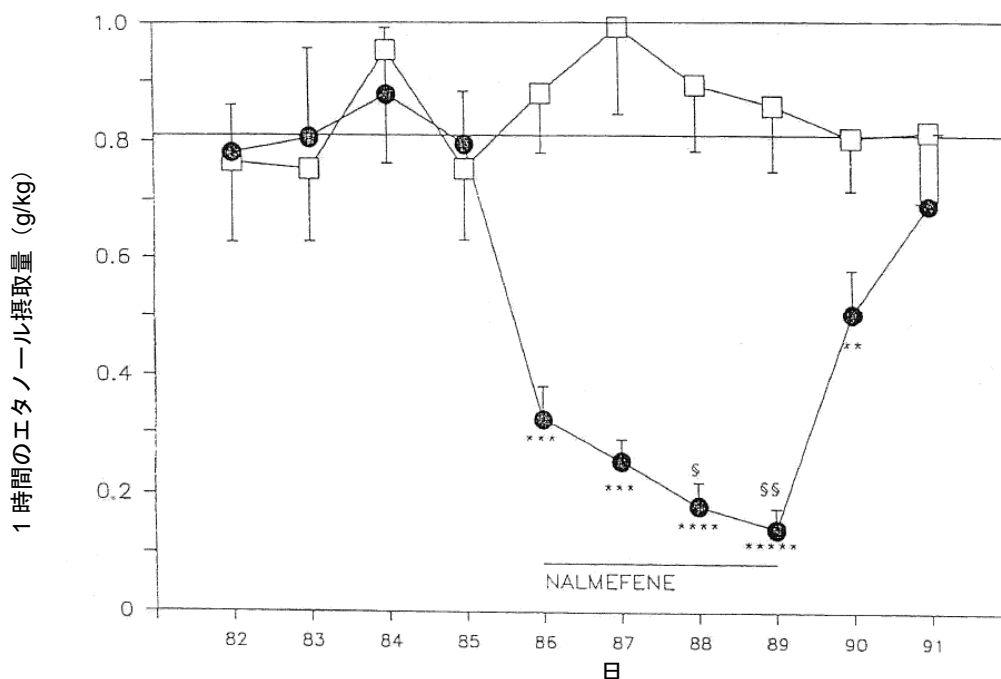


図 2.6.2-4 自発的エタノール摂取（制限摂取）に対するナルメフェン（皮下投与）の効果

□ 対照群, ● ナルメフェン投与群 (0.36 mg/kg, 皮下投与)

** $p = 0.0002$, *** $p < 0.0001$, **** $p < 0.00001$, ***** $p < 0.000001$ (ベースライン値 (ナルメフェン投与前 4 日間の平均エタノール摂取量) との比較, multiple t tests), \$ $p = 0.022$, \$\$ $p = 0.002$ (86 日目のナルメフェン投与群のエタノール摂取量との比較, multiple t tests) データは平均値 $\pm$ 標準誤差で示した。N = 15

<資料番号 4.2.1.1-12 : 図 1>

(2) エタノール自由摂取時のエタノール摂取量に対するナルメフェン（混餌投与）の効果

(概要表 2.6.3.1, 資料番号 4.2.1.1-13)

ラットの自発的エタノール摂取に及ぼすナルメフェン（混餌投与）の効果を評価した。2.6.2.2.2.3(1)の試験で使用した、エタノールに 93 日間曝露 (36 日間は連続自由摂取, 57 日間は自由摂取を 1 日 1 時間に制限) したラットに、10%エタノールを更に 3 週間、連続自由摂取させた。合計で 114 日間エタノールを摂取させた後、115 日目から前回試験における対照群に、ナルメフェン（塩酸塩として 16.1 ± 0.7 mg/kg) を 4 日間、混餌投与した。前回試験におけるナルメフェン投与群には標準食を与えて、この試験における対照群とした。

115~118 日目 (ナルメフェンを混餌投与した 4 日間), 及び 119 日目 (ナルメフェンの最終投与後 24 時間) において、ナルメフェン投与群では、エタノール摂取量が有意に減少した (表 2.6.2-18 及び図 2.6.2-5)。ナルメフェンを混餌投与した 4 日間、ベースライン (ナルメフェン投与前 7 日間の平均値) と比べて、摂餌量は減少し、ナルメフェン投与群で体重の減少が見られた。ナルメ

フェンの投与中及び投与期間終了後初日の摂水量はベースラインに比べて増加した。

表 2.6.2-18 アルコール嗜好性ラットのエタノール摂取量に対するナルメフェン（混餌投与）の効果（自由摂取）

エタノール摂取日	24 時間の平均エタノール摂取量 (g/kg)						
	114	115	116	117	118	119	120
対照群	6.5 ± 0.3	6.1 ± 0.3	6.2 ± 0.3	6.0 ± 0.3	6.1 ± 0.4	6.0 ± 0.4	6.0 ± 0.6
ナルメフェン投与群	6.9 ± 0.3	4.8 ± 0.3*	4.9 ± 0.3*	5.2 ± 0.3*	5.2 ± 0.3*	5.0 ± 0.3*	6.6 ± 0.3

ナルメフェン（16.1 mg/kg）は、115～118 日目に混餌投与した。

*p < 0.01（対照群との比較，repeated measures ANOVA, independent t tests）

データは平均値 ± 標準誤差で示した。N = 15

<資料番号 4.2.1.1-12：APPENDIX1 より抜粋>

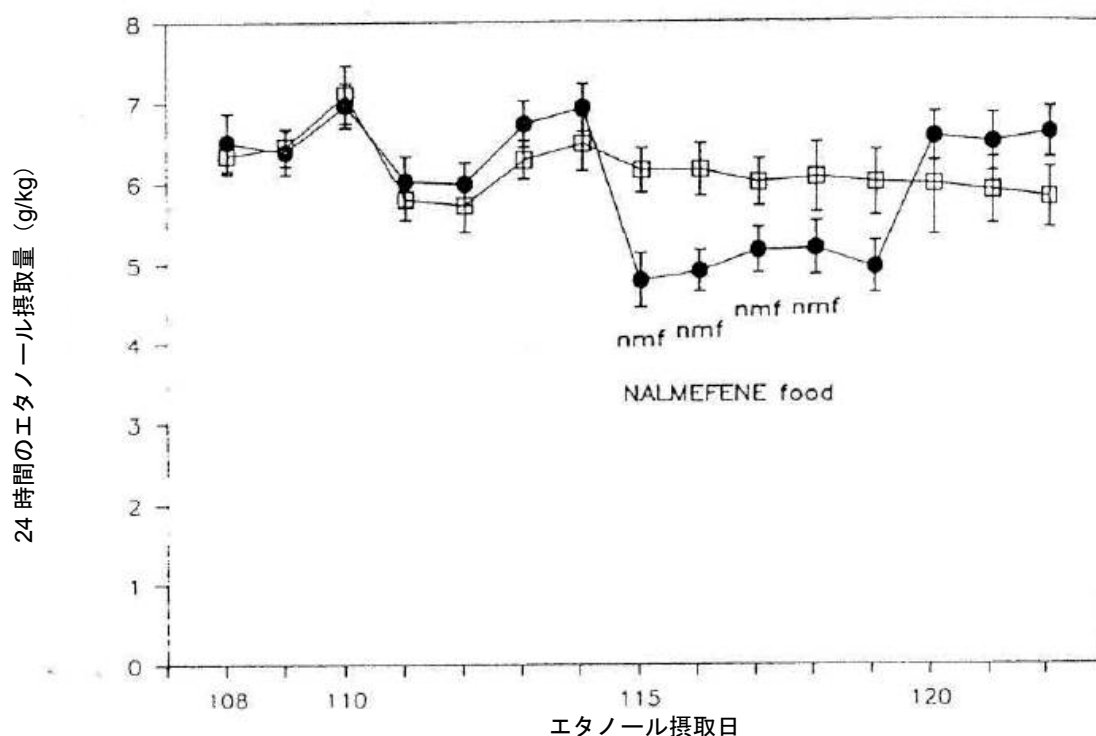


図 2.6.2-5 自発的エタノール摂取（自由摂取）に対するナルメフェン（混餌投与）の効果

□ 対照群（標準食），● ナルメフェン投与群（16.1 mg/kg，混餌投与）

グラフに示した期間中は，すべてのラットに自由にエタノールを摂取させた。

“nmf” は，ナルメフェンを混餌投与（115～118 日目）したことを示す。

データは平均値 ± 標準誤差で示した。N = 15

<資料番号 4.2.1.1-13：図 1>

(3) エタノール制限摂取時の自発的エタノール摂取量に対するナルメフェン（反復及び長期皮下投与）の効果

（概要表 2.6.3.1, 資料番号 4.2.1.1-14）

ナルメフェン反復投与及び長期投与におけるエタノール摂取量減少作用について評価した。ラットに、71 日間、10%エタノールを自由摂取させた。72 日目以降は、エタノールを摂取できる時間を 1 日 1 時間に制限した。104～110 日目は、ラットに生理食塩水を皮下投与し、20 分後にエタノールを摂取できるようにした。111 日目に、ラットを 3 群に分けた。第 1 群には、生理食塩水を 26 日間皮下投与し、対照群とした。第 2 群には、26 日間ナルメフェン（塩酸塩として 0.36 mg/kg）を皮下投与した。第 3 群にはナルメフェン（0.36 mg/kg）を 5 日間（111～115 日目）、生理食塩水を 9 日間（116～124 日目）、再びナルメフェン（0.36 mg/kg）を 5 日間（125～129 日目）、最後に生理食塩水を 7 日間（130～136 日目）、それぞれ皮下投与した。いずれの群においても、生理食塩水又はナルメフェンはエタノール摂取可能時間の 20 分前に投与した。

ナルメフェンのエタノール摂取量減少効果は、第 2 群において、ナルメフェンを投与した 26 日間持続した。第 3 群において、ナルメフェンと生理食塩水を交互に反復投与した場合でも、ナルメフェン投与期間中において、エタノール摂取量が有意に減少した（図 2.6.2-6）。試験期間中を通じて、ナルメフェン投与群と対照群において、体重、摂餌量及び摂水量に差はなかった。

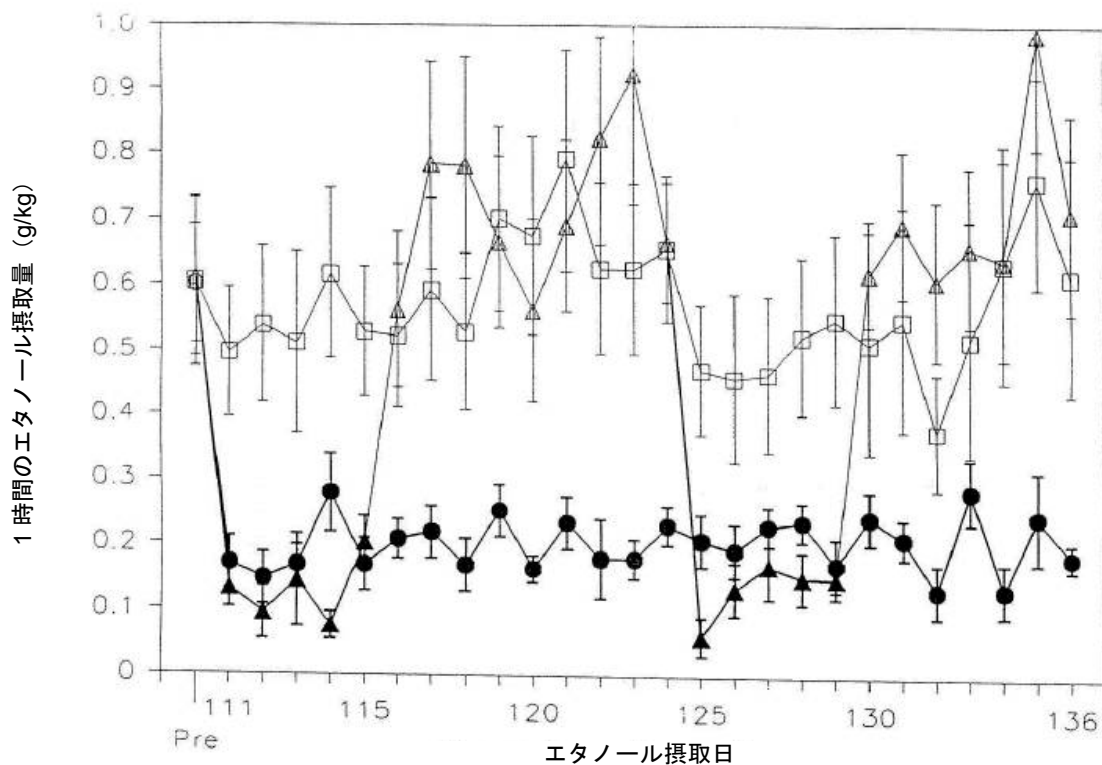


図 2.6.2-6 自発的エタノール摂取量（制限摂取）に対するナルメフェン反復及び長期皮下投与の効果

- 対照群
- ナルメフェン 26 日間（111～136 日目）投与群
- △ ナルメフェン（111～115 日目及び 125～129 日目）及び生理食塩水（116～124 日目及び 130～136 日目）をそれぞれ投与した群

ナルメフェン (0.36 mg/kg) は皮下投与した。

“Pre”におけるエタノール摂取量は、110日目までの7日間の平均値（ベースライン値）を示す。

黒塗りの ●, ▲ は、エタノール摂取量がベースライン値に比べて、有意に減少 ($p < 0.01$) したことを示す。

(Repeated measures ANOVA, multiple t tests)

データは平均値 ± 標準誤差で示した。N = 7

<資料番号 4.2.1.1-14 : 図 1>

(4) エタノール摂取中断後再開時におけるエタノール摂取量に対するナルメフェンの作用

(概要表 2.6.3.1, 資料番号 4.2.1.1-15)

エタノール摂取中断後再開時において、ラットのエタノール摂取量が上昇することが報告されている^{9,10,11}。そこで、エタノール摂取の中断から1週間後における、エタノール摂取量に対するナルメフェンの作用を評価した。ラットに、10%エタノール溶液を91日間、自由摂取させた。92日目以降は、エタノール摂取を1日1時間に制限した。140～144日目は、エタノールを摂取できるようになる20分前に、生理食塩水を投与した。145～148日目は、ナルメフェン（塩酸塩として0.18 mg/kg）を、エタノール摂取可能時間の20分前に皮下投与した。149～154日目は、ナルメフェンは投与せず、エタノールも摂取させなかった。155日目以降は、すべてのラットに生理食塩水を投与してから、1時間エタノールを摂取できるようにした。

ナルメフェン投与群のエタノール摂取量は、投与期間中の4日間において、対照群、及びベースライン値（ナルメフェン投与前5日間の平均値）に比べて有意に減少した。155日目（1週間のエタノール摂取中断後、再度エタノールを摂取可能とした日）において、エタノール摂取中断前にナルメフェンを投与した群では、エタノール摂取中断の影響でベースライン値より増加した対照群に比べてエタノール摂取量は有意に少なかった（図 2.6.2-7）。つまり、ナルメフェンがラット体内から除去されたと考えられる投与中止6日後（2.6.2.2.2.2 参照）でも、対照群にみられたエタノール中断の影響をナルメフェンは抑制した。ナルメフェンの投与による、摂水量及び体重に統計学的に有意な影響はみられなかった。

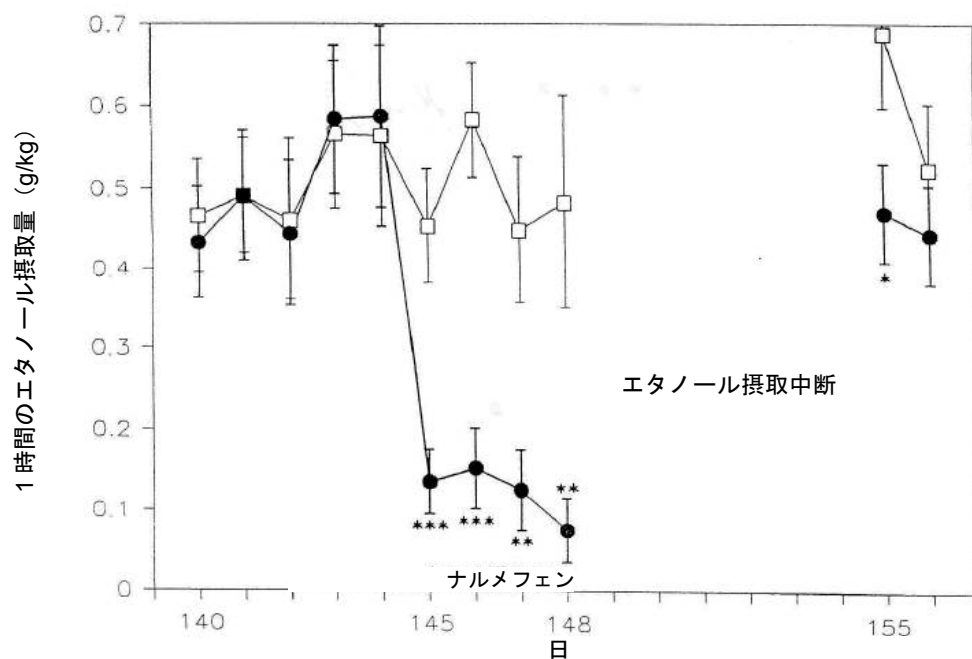


図 2.6.2-7 投与中止後再開時におけるラットの自発的エタノール摂取（制限摂取）に対するナルメフェン（皮下投与）の効果

● ナルメフェン（0.18 mg/kg）投与群

□ 生理食塩水を投与した対照群

「エタノール摂取中断」の記載がない日は，すべてのラットに1日1時間に制限してエタノールを摂取させた。

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ （対照群のエタノール摂取量との比較，repeated measures ANOVA, independent t tests）

データは平均値 ± 標準誤差で示した。N = 13

<資料番号 4.2.1.1-15：図 1>

2.6.2.3 副次的薬理試験

該当試験なし。

2.6.2.4 安全性薬理試験

ナルメフェンの安全性薬理試験では中枢神経系，呼吸器系及び心血管系への影響を検討した。各試験について以下に要約した。

2.6.2.4.1 中枢神経系に及ぼす影響

(概要表 2.6.3.4, 資料番号 4.2.1.3-01)

雄 SD ラット各群 6 匹にナルメフェンを 0 (媒体：滅菌水)，50，100 及び 150 mg/kg の用量で単回強制経口投与し，投与 30，90，180 及び 360 分後の一般状態及び行動に及ぼす影響を Irwin の変法によりスコア化して検討した。また，陽性対照薬としてクロルプロマジン 20 mg/kg を同じ方法で投与し，観察を行った。

ナルメフェン投与群では，50 mg/kg で影響はみられなかったが，100 mg/kg では投与 90 分後に活動性の上昇がみられた。150 mg/kg では，投与 30，90 及び 180 分後に立毛，投与 30 分後に触反応亢進，排尿増加及び発声，投与 180 分後には活動性の上昇，投与 360 分後にはカタレプシー，異常姿勢及び異常歩行がみられた。

クロルプロマジン 20 mg/kg 投与群では，本剤の薬理学的特性として知られている中枢神経系の抑制徴候である自発運動低下，無関心，警戒性低下及び反射応答減弱等がみられた。

雄 SD ラットにナルメフェンを単回経口投与した薬物動態試験 (資料番号 4.2.2.2-02) では，50，100 及び 150 mg/kg におけるナルメフェンの平均 C_{max} は 36.5，497.6 及び 1446.2 ng/mL であり，各用量の個体別 t_{max} はそれぞれ 15～30 分，15 分及び 15 分であった。本試験では触反応亢進，排尿増加及び発声が 150 mg/kg の t_{max} 付近 (投与 30 分後) でみられ，立毛が投与 30～180 分後にみられている。一方，活動性の上昇が投与 90 分後 (100 mg/kg) 又は 180 分後 (150 mg/kg) に，カタレプシー，異常姿勢及び異常歩行が投与 360 分後にみられ，ナルメフェンの血漿中濃度の推移とは必ずしも一致しなかった。しかしながら，最高用量 150 mg/kg における C_{max} は個体別にみても 580～3406 ng/mL であり，ナルメフェン 20 mg をヒトに反復経口投与した際の C_{max} である 22.3 ng/mL (資料番号 5.3.3.5-02 参照) を十分超える曝露条件であった。

2.6.2.4.2 呼吸器系に及ぼす影響

(概要表 2.6.3.4, 資料番号 4.2.1.3-02)

覚醒雄 SD ラット各群 8 匹にナルメフェンを 0 (媒体：滅菌水)，50，100 及び 150 mg/kg の用量で単回強制経口投与し，投与前，投与 30 分後及び 180 分後の呼吸数及び一回換気量に及ぼす影響を検討した。また，陽性対照薬としてモルヒネ 20 mg/kg (生理食塩液に溶解) を単回静脈内投与し，同様の検討を行った。

試験結果の概要を表 2.6.2-19 及び表 2.6.2-20 に示した。媒体対照群と比較して，ナルメフェンの各投与量で，呼吸数及び一回換気量に影響はみられなかった。なお，媒体対照群と各用量群に共通して，投与 30 分及び 180 分後の呼吸数が投与前よりも低値を示したが，動物が試験環境及び操作手順に慣れたためと考えられた。投与 30 分後にみられた一回換気量の低値についても，媒体対照群及び各用量群に共通してみられており，ナルメフェン投与との関連はないと考えられた。

モルヒネ 20 mg/kg 投与群では本剤の呼吸抑制作用により，投与前と比べて呼吸数及び一回換気

量の減少が認められた。

表 2.6.2-19 ナルメフェン及びモルヒネによるラットの呼吸数への影響

投与物質	呼吸数（呼吸数/分，平均値 ± 標準誤差）		
	投与前	投与 30 分後	投与 180 分後
媒体	137.46 ± 11.77	110.93 ± 1.93	134.11 ± 8.90
ナルメフェン 50 mg/kg	133.53 ± 14.07	114.02 ± 8.61	110.19 ± 8.62
ナルメフェン 100 mg/kg	142.73 ± 6.13	113.23 ± 7.62	127.30 ± 4.54
ナルメフェン 150 mg/kg	140.38 ± 9.05	116.70 ± 3.33	116.13 ± 7.87
モルヒネ 20 mg/kg	135.17 ± 9.39	89.24 ± 4.24**	95.66 ± 3.83**

**：p<0.01（Student's t 検定，投与前データとの比較）

<資料番号 4.2.1.3-02：Table 1 より引用>

表 2.6.2-20 ナルメフェン及びモルヒネによるラットの一回換気量への影響

投与物質	一回換気量（mL，平均値 ± 標準誤差）		
	投与前	投与 30 分後	投与 180 分後
媒体	2.00 ± 0.12	1.74 ± 0.07	1.89 ± 0.06
ナルメフェン 50 mg/kg	2.03 ± 0.15	1.67 ± 0.08	2.02 ± 0.06
ナルメフェン 100 mg/kg	1.98 ± 0.08	1.88 ± 0.13	2.03 ± 0.06
ナルメフェン 150 mg/kg	2.06 ± 0.12	1.72 ± 0.05	2.00 ± 0.09
モルヒネ 20 mg/kg	1.94 ± 0.16	0.98 ± 0.03***	1.49 ± 0.07*

*：p<0.05，***：p<0.001（Student's t 検定，投与前データとの比較）

<資料番号 4.2.1.3-02：Table 2 より引用>

雄 SD ラットにナルメフェンを単回経口投与した薬物動態試験（資料番号 4.2.2.2-02 参照）では，150 mg/kg におけるナルメフェンの血漿中濃度は投与 30 分後で 908 ng/mL（個体別：423～2008 ng/mL），120 分後で 210 ng/mL（個体別：97～531 ng/mL），240 分後で 41 ng/mL（個体別 12～112 ng/mL）であり，ナルメフェン 20 mg をヒトに反復経口投与した際の C_{max} である 22.3 ng/mL（資料番号 5.3.3.5-02 参照）を十分超える曝露条件下で本剤にラット呼吸器系への影響がないことが確認された。

2.6.2.4.3 心血管系に及ぼす影響

2.6.2.4.3.1 ウサギ摘出プルキンエ線維における活動電位に及ぼす影響

（概要表 2.6.3.4，資料番号 4.2.1.3-03）

ウサギの摘出プルキンエ線維を用い，ナルメフェンを 0（媒体：灌流液），20，200 及び 2000 ng/mL の濃度を累積適用し，活動電位に対する作用を細胞内微小電極法により検討した。なお，ウサギは心臓に対する電気生理学的評価に用いる実験動物種として妥当であることが確認されている¹²。また，陽性対照薬としてシサプリド（ 10^{-7} mol/L）についても検討した。標本数は 6 であった。記録は，いずれも灌流開始 15 分後に開始し，15 分間（1 Hz の刺激頻度で 10 分間，0.25 Hz の刺激頻度で 5 分間）行い，静止膜電位，活動電位振幅，最大脱分極速度，並びに 50%及び 90%再分極レベルの活動電位持続時間（APD₅₀ 及び APD₉₀）を評価し，早期後脱分極及び撃発活動の有無についても確認した。また，各濃度適用後のチャンバー内の灌流液中ナルメフェン濃度も測定した。

ナルメフェンの 20 及び 200 ng/mL の濃度ではいずれの評価項目にも影響はみられなかった。2000 ng/mL では、1 Hz の刺激頻度では活動電位持続時間には影響はみられなかったが、わずかに活動電位振幅が低下 (3%) した。0.25 Hz の刺激頻度では、活動電位のプラトー相に持続時間の延長がみられ、それぞれ APD₅₀ が 28%, APD₉₀ が 31% 延長した。その他の評価項目には影響はみられず、早期後脱分極又は撃発活動もみられなかった。灌流液中のナルメフェン濃度は、設定濃度の 75%~138% であった。

シサプリド (10^{-7} mol/L) は、いずれの刺激頻度においても、APD₅₀ 及び APD₉₀ をそれぞれ 22%~40% 及び 29%~51% 延長させた。

以上、ナルメフェン 2000 ng/mL では、非生理的な徐脈条件に相当 (15 拍/分) する 0.25 Hz の刺激頻度で活動電位持続時間に影響がみられたが、ナルメフェン 20 mg をヒトに反復経口投与した際の C_{max} である 22.3 ng/mL (資料番号 5.3.3.5-02 参照) を十分超える曝露条件下での作用であった。

2.6.2.4.3.2 哺乳類培養細胞における hERG 電流に及ぼす影響

(概要表 2.6.3.4, 資料番号 4.2.1.3-04)

hERG チャネルを安定的に発現しているヒト胎児由来腎臓細胞を用い、ナルメフェンを 0 (媒体: 灌流液), 200, 600, 2000 及び 6000 ng/mL の濃度で適用し、hERG チャネル電流に及ぼす影響をホールセルパッチクランプ法により検討した。陽性対照薬として E-4031 (10^{-7} mol/L) について同じ方法で検討した。また、各濃度適用後のチャンバー内の灌流液中ナルメフェン濃度も測定した。

ナルメフェンの 0, 200, 600, 2000 及び 6000 ng/mL 適用後における hERG 電流の適用前に対する相対値は、それぞれ 99.5% (細胞数 4), 88.3% (細胞数 3), 84.0% (細胞数 3), 65.6% (細胞数 3) 及び 53.2% (細胞数 4) であった。最高濃度である 6000 ng/mL での阻害率は 47% であることから IC₅₀ 値は 6000 ng/mL をやや上回る値であると推定された。灌流液中のナルメフェン濃度は、設定濃度の 72%~100% であった。

E-4031 (10^{-7} mol/L) 適用後の阻害率は 82% (細胞数 2) であった。

以上、ナルメフェン 6000 ng/mL により hERG チャネル電流は 47% 阻害されたが、ナルメフェン 20 mg をヒトに反復経口投与した際の C_{max} である 22.3 ng/mL (資料番号 5.3.3.5-02 参照) を十分超える曝露条件下での作用であった。

2.6.2.4.3.3 覚醒イヌにおける経口投与による心血管系への影響

(概要表 2.6.3.4, 資料番号 4.2.1.3-05)

テレメーターを装着した覚醒雄ビーグル犬 4 匹に、ナルメフェンを 0 (媒体: ゼラチンカプセル) 1, 25 及び 50 mg/kg の用量で 3 又は 4 日間隔で漸増単回経口投与し、各投与前から投与 6 時間後まで血圧、心拍数及び心電図測定を継続して測定し、一般状態観察も行った。また、25 mg/kg 及び 50 mg/kg 投与 6 時間後の血漿中ナルメフェン濃度を測定した。

血圧及び心拍数ではいずれの用量でも影響はみられなかった。心電図ではいずれの用量でも RR 間隔, PR 間隔, QT 間隔, QTcF 間隔, QTcQ 間隔, 波形及び心調律に影響はみられなかった。QRS 幅は 25 及び 50 mg/kg で投与 6 時間後に統計学的に有意な延長を示したが、その値 (25 mg/kg: 48.3

ms, 50 mg/kg : 50.7 ms) は、既報¹³にあるイヌにおける正常値の範囲 (20~60 ms) 内であった。一般状態観察では 1 及び 25 mg/kg で影響はみられなかったが、50 mg/kg 投与約 1~2 時間後に 2 例に嘔吐及び流涎がみられた。

25 mg/kg 及び 50 mg/kg 投与 6 時間後の血漿中ナルメフェン濃度はそれぞれ 1.55~4.86 ng/mL 及び 2.95~83.25 ng/mL であったが、雄ビーグル犬にナルメフェンを単回投与した薬物動態試験 (資料番号 4.2.2.2-04 参照) では、50 mg/kg 単回経口投与時のナルメフェンの平均 C_{max} は 698 ng/mL (t_{max} : 1.2 時間, $t_{1/2}$: 1.18 時間) であり、ナルメフェン 20 mg をヒトに反復経口投与した際の C_{max} である 22.3 ng/mL (資料番号 5.3.3.5-02 参照) を十分超える曝露条件下においてもイヌの心血管系に影響は認められなかった。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

(概要表 2.6.3.5, 資料番号 4.2.1.4-01)

中枢性の薬力学的相互作用を確認するため、ナルメフェン、フルマゼニル（ベンゾジアゼピン拮抗薬）及び両薬剤併用投与による間代性痙攣発作惹起作用について検討を行った。ラットにナルメフェン（6.4～10.0 mg/kg）又は、フルマゼニル（100～200 mg/kg）を静脈内投与し、間代性発作発現の有無を 10 分間観察した。CD₅₀ 値は、ナルメフェンが 7.45 mg/kg、フルマゼニルが 167.8 mg/kg であった（表 2.6.2.5-1）。次に、両薬剤の CD₅₀ 値を基に、ナルメフェンとフルマゼニルを 1:23 で混合して静脈内投与し、両薬物の相互作用を検討した結果、CD₅₀ 値は 106.3 mg/kg となった（表 2.6.2.5-2）。

表 2.6.2.5-1 ナルメフェン又はフルマゼニルのラットにおける間代性痙攣発作惹起作用

化合物	投与量 (mg/kg, iv)	間代性痙攣発作発現率 (%)
ナルメフェン	6.4	0
	6.9	33.3
	7.4	83.3
	10.0	83.3
	CD ₅₀ = 7.45 mg/kg (6.42～8.66)	
フルマゼニル	100	0
	141.4	16.7
	200.0	83.3
	CD ₅₀ = 167.8 mg/kg (144.6～194.6)	

括弧内は 95%信頼限界

N = 6

<資料番号 4.2.1.4-01 : 表 1>

表 2.6.2.5-2 ナルメフェンとフルマゼニルの併用投与による間代性痙攣発作惹起作用

投与量 (mg/kg, iv)			間代性痙攣発作発現率 (%)
フルマゼニル	ナルメフェン	合計	
94.3	4.1	98.4	0
101.2	4.4	105.6	33.3
103.5	4.5	108.8	66.7
108.1	4.7	112.8	100.0
CD ₅₀ = 106.3 mg/kg (104.1～108.5)			
フルマゼニル : ナルメフェン = 23 : 1			

括弧内は 95%信頼限界

<資料番号>4.2.1.4-01 : 表 2>

2.6.2.6 考察及び結論

2.6.2.6.1 効力を裏付ける試験の考察及び結論

In vitro 試験において、ナルメフェンはオピオイド受容体以外に対して高い親和性を示さず、選択的オピオイド受容体調節薬であることが示された。ナルメフェンは μ 及び κ オピオイド受容体に対して高い親和性を示し (μ ; $K_i = 0.20 \sim 1.3$ nmol/L 及び κ ; $K_i = 0.31 \sim 1.1$ nmol/L), δ オピオイド受容体に対しては、それらよりやや弱い親和性を示す ($K_i = 16 \sim 53$ nmol/L)。機能的には、ナルメフェンは、 κ オピオイド受容体に対しては、比較的固有活性の高い (IA = 52%~80%) 部分アゴニストとして作用し、 δ オピオイド受容体のアンタゴニストとして作用した。*in vitro* におけるナルメフェンの μ オピオイド受容体に対する機能的活性は、試験によって、アンタゴニストとして作用する場合もあれば、固有活性の低い (IA = 41%) 部分アゴニストとして作用する場合もあった。しかし、電気刺激されたモルモット摘出回腸ではナルメフェンにオピオイド受容体アゴニスト作用は認められなかった。

In vivo においても、ナルメフェンの機能的活性を評価した。オピオイド受容体アゴニストが鎮痛作用を示すテールフリック試験やライジング試験において、ナルメフェンは、鎮痛作用を示さず、オピオイド受容体アゴニストの鎮痛効果に拮抗することが示された。これらの結果は、*in vivo* において、ナルメフェンがオピオイド受容体アゴニストではなく、アンタゴニストとして作用することを示している。また、アカゲザルを用いた薬物依存性試験及びアルコール依存症患者を対象とした継続長期試験において、ナルメフェンが依存性を示さなかったことは、ナルメフェンがオピオイド受容体アンタゴニストとして作用することを支持している (2.6.6.7.2, 2.7.4.5.6 及び 2.7.4.5.7 参照)。

ラットにおけるナルメフェンの主要代謝物でヒトにも存在するノルナルメフェンは、モルヒネと構造が類似しており、モルモット脳から調製した膜標本において弱いオピオイド受容体アゴニスト作用を示した。ノルナルメフェンは、ラットのテールフリック試験及びホットプレート試験において、くも膜下投与したとき、アゴニスト作用を示した。しかし、静脈内投与したときは、アゴニスト作用は認められず、中枢神経系にほとんど移行しないことが示された。よって、ノルナルメフェンの薬効への寄与は少ないと考えられる。ラット、イヌ及びヒトにおける主要代謝物であるナルメフェン 3-*O*-グルクロン酸抱合体は、 μ オピオイド受容体に対してほとんど親和性を示さなかった。ヒトにおける微量代謝物のナルメフェン 3-*O*-硫酸抱合体 (2.7.2.2.3.2 参照) は、*in vitro* において、 μ 及び κ オピオイド受容体に対して高い親和性、 δ オピオイド受容体に対して中程度の親和性を示し、ナルメフェンと同様の作用を示した。ナルメフェン 3-*O*-硫酸抱合体は δ オピオイド受容体に対してはアンタゴニストで、 κ オピオイド受容体に対しては比較的固有活性の高い部分アゴニスト、 μ オピオイド受容体に対してはアンタゴニスト、又は固有活性が低~中程度の部分アゴニストとして作用する。しかし、ヒトでは微量の代謝物であることから、ナルメフェン 3-*O*-硫酸抱合体は、薬効への寄与は少ないと考えられる。ノルナルメフェン 3-*O*-硫酸抱合体はヒトにおける代謝物の 1 つで、ヒトに 20 mg を経口投与したときの血漿中濃度はナルメフェンと同程度に達するが、ノルナルメフェン 3-*O*-硫酸抱合体のヒトにおける最高血漿中濃度は 8 ng/mL (2.7.2.2.3.2 参照) で 22 nmol/L に相当し、ノルナルメフェン 3-*O*-硫酸抱合体の μ オピオイド受容

体に対する EC₅₀ 値は 1.7 μ mol/L であることから、ヒトにおいてノルナルメフェン 3-O-硫酸抱合体のオピオイド受容体に対する活性がナルメフェンの薬理作用に影響を及ぼすとは考えにくい。

オピオイド受容体占有率を検討した *in vivo* 試験において、ナルメフェンはラットのエタノール摂取量減少作用を示した用量範囲（0.18 及び 0.36 mg/kg、皮下投与）及び時点（投与 60 分後）及び文献報告されているナルメフェンがエタノール摂取量減少を示した用量¹⁴において、 μ 、 κ 及び δ オピオイド受容体に対する占有率が高くなることを示している。高い μ オピオイド受容体占有率は、ラット脳における *ex vivo* 結合試験でも確認された。この試験において、50%～70%の脳内 μ オピオイド受容体占有率を示す血漿中濃度はきわめて低く（1 ng/mL 程度）、ナルメフェンが *in vitro* において μ オピオイド受容体に高い親和性を示すことと一致する。 μ オピオイド受容体占有率は、ナルメフェンの投与 2 時間後までは一定の占有率を維持したのち、投与 6 時間後及び 24 時間後には急速に低下した。

エタノール多飲を誘導したラットにナルメフェンを皮下投与又は混餌投与したところ、自発的エタノール摂取量が有意に減少した。皮下又は混餌投与の最終投与 24 時間後もエタノール摂取量の有意な減少が持続していた。エタノール摂取量の有意な減少は、ナルメフェンの長期反復皮下投与（26 日間）の期間中、持続した。ナルメフェン投与群では、6 日間のエタノール摂取中断後再開時におけるエタノール摂取量の増加が認められなかった。これらの試験において、エタノール摂取量を有意に減少させた結果は、ナルメフェンがヒトにおけるアルコール摂取量の減少に有用であることを裏付けるものである。

2.6.2.6.2 安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験の考察及び結論

ラットを用いて一般状態及び行動、並びに呼吸器系に及ぼす影響を経口投与で検討した結果、呼吸数及び一回換気量に影響は最高用量である 150 mg/kg までみられなかったが、100 及び 150 mg/kg で活動性の上昇、150 mg/kg では触反応亢進、排尿増加、発声及びカタレプシーがみられた。ラットにナルメフェンを単回経口投与した薬物動態試験（資料番号 4.2.2.2-02）では、各用量の個体別 $t_{\max}$ は投与 15～30 分後であり、みられた症状のうち触反応亢進、排尿増加及び発声については、 $t_{\max}$ に近似した投与 30 分後にみられたが、活動性の上昇は投与 90 又は 180 分後に、カタレプシーは投与 360 分後に各々みられ、血漿中ナルメフェン濃度の推移とは必ずしも一致しなかった。

心血管系に対する影響の検討として、心臓に対する電気生理学的な作用を *in vitro* 試験で検討した結果、ウサギ摘出プルキンエ線維の活動電位に対して、ナルメフェンは 2000 ng/mL において、生理的な刺激頻度である 1 Hz（60 拍/分）で活動電位振幅をわずかに低下（3%）させ、非生理的徐脈に相当する刺激頻度である 0.25 Hz（15 拍/分）で活動電位持続時間を延長させた（APD₅₀：28%，APD₉₀：31%）。活動電位持続時間延長の特徴はプラトー相の延長であり、早期後脱分極や撃発活動といった他の異常所見は伴わなかった。hERG 電流に対しては、ナルメフェンは 200～6000 ng/mL で濃度増加に伴い 12%～47%の抑制がみられたことから、IC₅₀ 値は 6000 ng/mL をやや上回る値と推定された。*In vivo* 試験ではテレメトリー装着覚醒イヌを用いて検討した結果、25 及び 50 mg/kg の経口投与により、投与 360 分後に、イヌにおける正常範囲内の値ではあるが¹³、QRS 間隔延長がみられた。同様の所見として、既報のウサギ乳頭筋標本を用いた試験¹⁵において、ナルメフェンによる活動電位持続時間及び有効不応期の延長とともに、活動電位の立ち上がり速度

の低下が報告されている。また、既報のイヌ心筋組織を用いた再灌流試験¹⁶において、ナルメフェンは、脳内のオピオイド受容体を阻害することによって、再灌流誘導性の不整脈の発症を防ぐことも明らかになっている。さらに、ナルメフェンは交感神経系に対する刺激を介して、イヌうつ血性心不全モデルの心拍出量、平均動脈圧、左心室内圧一次微分値、左心室内圧一次微分値-左心室内圧比（大動脈圧に依存しない左室収縮性の指標）、並びに心筋、骨格筋及び腎臓への血流量を増加させる効果があることも文献において報告されている¹⁷。安全性薬理試験及び既存報告^{16,17} でみられた心血管系への影響は、ナルメフェンのさまざまな作用機序（プルキンエ線維におけるイオンチャネル阻害、イヌ心室における脱分極抑制並びに交感神経及び中枢神経に対する刺激）を反映したものであると考えられた。

上記の安全性薬理試験は、ナルメフェン 20 mg をヒトに反復経口投与した際の曝露量（ $C_{\max}$: 22.3 ng/mL, AUC : 154 ng·h/mL ; 資料番号 5.3.3.5-02 参照）を十分上回る曝露条件で実施された。すなわち、ウサギ心臓のプルキンエ線維を用いた試験で活動電位に影響がみられた濃度は 2000 ng/mL で、hERG 電流に対する IC_{50} は 6000 ng/mL をやや上回る値と推定された。また、*in vivo* 試験における曝露は、ラットにナルメフェン 150 mg/kg を単回経口投与した際の $C_{\max}$ 及び AUC_{6h} は 1446 ng/mL 及び 1495 ng·h/mL（資料番号 4.2.2.2-02 参照）、イヌにナルメフェン 50 mg/kg を単回経口投与した際の $C_{\max}$ 及び AUC_{6h} は 698 ng/mL 及び 968 ng·h/mL であった（資料番号 4.2.2.2-04 参照）。

したがって、これらの安全性薬理試験において呼吸器系に影響は認められず、中枢神経及び心血管系に対して認められた作用は臨床での曝露よりも非常に高い曝露条件下での作用であり、本薬の臨床使用に関して問題となるようなものではないと判断した。

ナルメフェンはオピオイド受容体に競合的に結合するため、オピオイドを含有する薬剤やオピオイド鎮痛薬との併用により薬物相互作用が生じると考えられる。ラットの痙攣発作誘発を指標としたナルメフェンとフルマゼニルの薬力学的相互作用試験では、両薬剤の静脈内併用投与によって相加作用を示した。この試験で用いた投与量とその予想血中濃度（ $C_{\max}$ ）から、両薬剤の相互作用が臨床問題になるとは考えにくい。

2.6.2.7 図表

本文中に記載した。

2.6.2.8 引用文献

- ¹ Rang HP. Stimulant actions of volatile anaesthetics on smooth muscle. *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy*. 1964; 22(2): 356-65.
- ² Harris LS, Pierson AK. Some narcotic antagonists in the benzomorphan series. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1964; 143: 141-8.
- ³ Dewey WL, Harris LS, Howes JF, Nuite JA. The effect of various neurohumoral modulators on the activity of morphine and the narcotic antagonist in the tail-flick and phenylquinone tests. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1970; 175(2): 435-42.
- ⁴ Whittle BA. The use of changes in capillary permeability in mice to distinguish between narcotic and nonnarcotic analgesics. *British Journal of Pharmacology*. 1964; 22: 246-53.

-
- 5 Need et al. In vivo rat brain opioid receptor binding of LY255582 assessed with a novel method using LC/MS/MS and the administration of three tracers simultaneously. *Life Sci.* 2007; 81: 1389-96.
 - 6 Sinclair JD, Scheinin H, Lammintausta R. Method for treating alcoholism with nalmefene. 1992; USA Patent Number 5,086,058.
 - 7 Eriksson K. Genetic selection for voluntary alcohol consumption in the albino rat. *Science.* 1968; 159: 739-41.
 - 8 Sinclair JD, Lê AD, Kiianmaa K. The AA and ANA rat lines, selected for differences in voluntary alcohol consumption. *Experientia.* 1989; 45: 798-805.
 - 9 Sinclair JD. The alcohol-deprivation effect Influence of various factors. *Quart. J. Stud Alc.* 1972; 33: 769-82.
 - 10 Sinclair JD, Li TK. Long and short alcohol deprivation: Effects on AA and P alcohol- preferring rats. *Alcohol.* 1989; 6: 505-9.
 - 11 Sinclair JD, Senter RJ. Increased preference for ethanol in rats following alcohol deprivation. *Psychonom. Sci.* 1967; 8(1): 11-2.
 - 12 Aubert M, Osterwalder R, Wagner B, Parrilla I, Cavero I, Doessegger L, et al. Evaluation of the rabbit Purkinje fibre assay as an in vitro tool for assessing the risk of drug-induced torsades de pointes in humans. *Drug Saf.* 2006;29(3):237-54.
 - 13 Osborne BE, Leach GD. The beagle electrocardiogram. *Food Cosmet Toxicol.* 1971;9(6):857-64.
 - 14 Walker BM, Koob GF. Pharmacological evidence for a motivational role of k-opioid systems in ethanol. *Pharmacological evidence for a motivational role of k-opioid systems in ethanol.* 33:643-52.
 - 15 Oldroyd KG, Hicks MN, Cobbe SM. Influence of hyperkalaemia and ischaemia on nonreceptor-mediated cardiac electrophysiological effects of naloxone. *Cardiovasc Res.* 1993;27(2):296-303.
 - 16 Caldwell RW, Nagarajan R, Chryssanthos A, Tuttle RR. Actions of the opioid antagonist, nalmefene, and congeners on reperfusion cardiac arrhythmias and regional left coronary blood flow. *Pharmacology.* 1990;41(3):161-6.
 - 17 Liang CS, Imai N, Stone CK, Woolf PD, Kawashima S, Tuttle RR. The role of endogenous opioids in congestive heart failure: effects of nalmefene on systemic and regional hemodynamics in dogs. *Circulation.* 1987;75(2):443-51.

セリンクロ錠 10mg

第2部（モジュール2）：CTDの概要（サマリー）

2.6.3 薬理試験概要表

大塚製薬株式会社

目次

目次	2
2.6.3.1 薬理試験：一覧表	3
2.6.3.2 効力を裏付ける試験	5
2.6.3.3 副次的薬理試験	10
2.6.3.4 安全性薬理試験	11
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験	13

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

2.6.3.1 薬理試験

一覧表 (1)

被験物質：ナルメフェン

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	CTD の記載箇所 (資料番号)
効力を裏付ける試験					
① <i>In vitro</i> 効力薬理					
受容体結合試験	マウス組織, ラット組織, モルモット組織, ウシ組織, ブタ組織及び細胞株	<i>In vitro</i>	██████████ (米国)	Study 13	4.2.1.1-01 (参考資料)
受容体結合試験 酵素阻害試験	遺伝子組み換え受容体発現細胞株, 細胞株, マウス組織, ラット組織, ハムスター組織, ウシ組織, ヒト血小板, ヒト白血球及び組み換えタンパク	<i>In vitro</i>	██████████ (フランス)	055-884-2011	4.2.1.1-02
オピオイド受容体結合親和性と機能性	遺伝子組み換え受容体発現細胞株及び細胞株	<i>In vitro</i>	██████████ (フランス) ██████████ (台湾) ██████████ (台湾)	054-884-2011	4.2.1.1-03
オピオイド受容体機能性	モルモット組織	<i>In vitro</i>	██████████ (米国)	Study 11	4.2.1.1-04 (参考資料)
代謝物のオピオイド受容体結合親和性と機能性 ^a	モルモット組織	<i>In vitro</i>	██████████ (米国)	Study 12	4.2.1.1-05 (参考資料)
代謝物のオピオイド受容体結合親和性と機能性 ^b	遺伝子組み換え受容体発現細胞株及び細胞株	<i>In vitro</i>	██████████ (フランス) ██████████ (台湾)	056-884-2011	4.2.1.1-06
代謝物のオピオイド受容体結合親和性と機能性 ^c	遺伝子組み換え受容体発現細胞株及び細胞株	<i>In vitro</i>	██████████ (フランス) ██████████ (台湾)	053-884-2011	4.2.1.1-07
② <i>In vivo</i> 効力薬理					
オピオイド受容体アゴニスト/アンタゴニスト作用 (テールフリック試験及びライジング試験)	マウス及びラット	静脈内, 皮下及び経口	██████████ (米国) ██████████ (米国)	Study 2	4.2.1.1-08 (参考資料)
ノルナルメフェンのオピオイド受容体アゴニスト作用 (テールフリック試験及びホットプレート試験)	ラット	くも膜下及び静脈内	██████████ (米国)	Study 5	4.2.1.1-09 (参考資料)
脳内 μ オピオイド受容体占有率	ラット	皮下	██████████ (米国)	929-300 2011 040	4.2.1.1-10 (参考資料)
脳内 μ , κ 及び δ オピオイド受容体占有率	ラット	皮下	H. Lundbeck A/S (デンマーク)	063-845 2013	4.2.1.1-11 (参考資料)

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験 一覧表 (2) 被験物質：ナルメフェン

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	CTD の記載箇所 (資料番号)
エタノール摂取量減少作用	ラット	皮下	██████████ (フィンランド)	NMF.FDA1	4.2.1.1-12 (参考資料)
エタノール摂取量減少作用	ラット	経口 (混餌)	██████████ (フィンランド)	NMF.FDA2	4.2.1.1-13 (参考資料)
エタノール摂取量減少作用	ラット	皮下	██████████ (フィンランド)	NMF.FDA4	4.2.1.1-14 (参考資料)
エタノール摂取量減少作用	ラット	皮下	██████████ (フィンランド)	NMF.FDA3	4.2.1.1-15 (参考資料)
副次的薬理試験					
(該当資料なし)	—	—	—	—	—
安全性薬理試験					
一般症状及び行動に対する作用	ラット	強制経口	██████████ (英国)	BTT31-PD088	4.2.1.3-01
呼吸器系に対する作用	ラット	強制経口	██████████ (英国)	BTT31-PD087	4.2.1.3-02
心筋活動電位に対する作用	ウサギ摘出プルキンエ線維	<i>In vitro</i>	██████████ (フランス)	BTT31-PD064	4.2.1.3-03
hERG 電流に対する作用	hERG チャネル発現哺乳類培養細胞	<i>In vitro</i>	██████████ (スイス)	BTT31-PD079	4.2.1.3-04
心血管系に対する作用	イヌ	強制経口	██████████ (英国)	BTT31-PD025	4.2.1.3-05
心血管系に対する作用	イヌ	静脈内	██████████ (米国)	Study 7	4.2.1.3-06 (参考資料)
薬力学的薬物相互作用					
間代性痙攣発作 フルマゼニルとの併用	ラット	静脈内	██████████ (米国)	Study 4	4.2.1.4-01 (参考資料)

^a: ナルメフェン及び代謝物のナルメフェン 3-*O*-グルクロン酸抱合体及びノルナルメフェンを用いた試験

^b: ナルメフェンの代謝物 (ナルメフェン 3-*O*-硫酸抱合体) を用いた試験

^c: ナルメフェンの代謝物 (ノルナルメフェン 3-*O*-硫酸抱合体) を用いた試験

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

2.6.3.2 効力を裏付ける試験（1）

被験物質：ナルメフェン

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び 動物数／群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
効力を裏付ける試験							
① <i>In vitro</i> 効力薬理							
受容体結合試験	マウス組織，ラット組織，モルモット組織，ウシ組織，ブタ組織及び細胞株	<i>In vitro</i>	1, 100 nmol/L, 10 µmol/L	NA	ナルメフェンは，10 µmol/L の濃度において，40 種類の受容体（オピオイド受容体は含まない），イオンチャネル等に対して，50%を超える放射性リガンドの結合阻害作用を示さなかった。	Study 13	4.2.1.1-01 (参考資料)
受容体結合試験 酵素阻害試験	遺伝子組み換え受容体発現細胞株，細胞株，マウス組織，ラット組織，ハムスター組織，ウシ組織，ヒト血小板，ヒト白血球及び組み換えタンパク	<i>In vitro</i>	10 µmol/L	NA	ナルメフェンは 10 µmol/L の濃度において，試験した受容体（オピオイド受容体を含む），イオンチャネル，酵素を含む 110 種類のタンパク質の中で，オピオイド受容体に対してのみ高い親和性を示し，その他の受容体，イオンチャネル，トランスポーターに対して，50%を超える放射性リガンドの結合阻害作用を示さず，50%を超える酵素阻害活性も示さなかった。	055-884-2011	4.2.1.1-02
オピオイド受容体結合親和性と機能性	遺伝子組み換え受容体発現細胞株及び細胞株	<i>In vitro</i>	0.001 nmol/L ～30 µmol/L	NA	ナルメフェンのオピオイド受容体に対する親和性（ K_i 値）は， μ （0.20～1.3 nmol/L）， κ （0.31～1.1 nmol/L） δ （16～53 nmol/L）であった。 ナルメフェンの μ オピオイド受容体に対する機能的活性は，試験によって，アンタゴニストとして作用する場合もあれば，固有活性の低い（IA = 41%）部分アゴニストとして作用する場合もあった。 κ オピオイド受容体に対しては，比較的固有活性の高い（IA = 52%～80%）部分アゴニストとして作用し（ EC_{50} = 0.21～0.52 nmol/L）， δ オピオイド受容体に対しては，アンタゴニストとして作用した。	054-884-2011	4.2.1.1-03

2.6.3 薬理試験概要表

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び 動物数／群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
オピオイド受容体 機能性	モルモット組 織	<i>In vitro</i>	0.25～100 nmol/L	NA	ナルメフェンは電気刺激されたモルモット回腸に対し て作用を示さなかったが、モルヒネの作用に拮抗し、 機能的オピオイド受容体アンタゴニストとして作用し た。	Study 11	4.2.1.1-04 (参考資料)

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.2

効力を裏付ける試験（2）

被験物質：ナルメフェン

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び 動物数／群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
代謝物のオピオイド受容体結合親和性と機能性	モルモット組織	<i>In vitro</i>	3 nmol/L ～30 μ mol/L	NA	ナルメフェンのオピオイド受容体に対する IC ₅₀ 値は、それぞれ μ (0.73 nmol/L) , κ (4.7 nmol/L) 及び δ (9.3 nmol/L) であった。ナルメフェン 3- <i>O</i> -グルクロン酸抱合体の IC ₅₀ 値は μ (810 nmol/L) , κ (5064 nmol/L) 及び δ (10 μ mol/L で 51%の阻害) であった。ノルナルメフェンの IC ₅₀ 値は μ (18.7 nmol/L) , κ (917 nmol/L) 及び δ (279 nmol/L) であった。機能性試験の結果、ナルメフェン 3- <i>O</i> -グルクロン酸抱合体はアゴニスト作用を示さず、ノルナルメフェンはアゴニスト作用を示した。	Study 12	4.2.1.1-05 (参考資料)
代謝物のオピオイド受容体結合親和性と機能性	遺伝子組み換え受容体発現細胞株及び細胞株	<i>In vitro</i>	0.003 nmol/L ～30 μ mol/L	NA	ナルメフェン 3- <i>O</i> -硫酸抱合体のオピオイド受容体に対する親和性 (K _i 値) は、 μ (0.74～1.3 nmol/L) , κ (1.2～2.5 nmol/L) , δ (40～104 nmol/L) であった。ナルメフェン 3- <i>O</i> -硫酸抱合体の μ オピオイド受容体に対する機能的活性は、試験によって、アンタゴニストとして作用する場合もあれば、固有活性の低い (IA = 40%) 部分アゴニストとして作用する場合もあった。 κ オピオイド受容体に対しては比較的固有活性の高い (IA = 54%～78%) 部分アゴニスト (EC ₅₀ = 0.86～2.1 nmol/L) として作用した。 δ オピオイド受容体に対しては、アンタゴニストとして作用した。	056-884-2011	4.2.1.1-06
代謝物のオピオイド受容体結合親和性と機能性	遺伝子組み換え受容体発現細胞株及び細胞株	<i>In vitro</i>	1 nmol/L ～30 μ mol/L	NA	ノルナルメフェン 3- <i>O</i> -硫酸抱合体のオピオイド受容体に対する親和性 (K _i 値) は、 μ (350～370 nmol/L) , κ (K _i = 3.9～5.1 μ mol/L) , δ (30 μ mol/L で 23%～27%の阻害) であった。ノルナルメフェン 3- <i>O</i> -硫酸抱合体は μ オピオイド受容体の弱いアゴニストであり (EC ₅₀ = 1.7 μ mol/L) , κ オピオイド受容体に対してアゴニスト作用を示した (30 μ mol/L で 46%～60%のアゴニスト活性) 。	053-884-2011	4.2.1.1-07

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.2

効力を裏付ける試験 (3)

被験物質：ナルメフェン

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び 動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
② <i>In vivo</i> 効力薬理							
オピオイド受容体アゴニスト (テールフリック試験)	マウス	皮下	1~30 mg/kg	雄：6~10	ナルメフェン (1~30 mg/kg) は鎮痛作用を示さなかった。	Study 2	4.2.1.1-08 (参考資料)
オピオイド受容体アゴニスト作用 (ライジング試験)	マウス	皮下	1~100 mg/kg	雄：5	ナルメフェン (1~100 mg/kg) は鎮痛作用を示さなかった。		
オピオイド受容体アンタゴニスト (テールフリック試験)	マウス	皮下及び経口	NS	雄：6~10	ナルメフェンはモルヒネの鎮痛作用を抑制した。ID ₅₀ 値は 0.004 mg/kg (皮下投与) 及び 0.2 mg/kg (経口投与) であった。		
オピオイド受容体アンタゴニスト (テールフリック試験)	ラット	静脈内及び経口	NS	雄：NS	ナルメフェンはモルヒネの鎮痛作用を抑制した。ID ₅₀ 値は 0.4 mg/kg (経口投与), 0.008 mg/kg (静脈内投与) であった。		
ノルナルメフェンのオピオイド受容体アゴニスト作用 (テールフリック試験)	ラット	くも膜下	0.1~30 µg	雄：5	ノルナルメフェンをラットにくも膜下投与したとき、テールフリック試験及びホットプレート試験において鎮痛作用が認められたが、静脈内投与では鎮痛作用はみられなかった。	Study 5	4.2.1.1-09 (参考資料)
	ラット	静脈内	1.17 及び 3.51 mg/kg	雄：6			
ノルナルメフェンのオピオイド受容体アゴニスト作用 (ホットプレート試験)	ラット	くも膜下	0.1~54.8 µg	雄：5			
	ラット	静脈内	1.17 及び 3.51 mg/kg	雄：6			
脳内 µ オピオイド受容体占有率	ラット	皮下	0.01, 0.1 及び 1 mg/kg	雄：3	ナルメフェンの µ オピオイド受容体占有率は用量依存的に上昇し、1 mg/kg 投与時の 1 時間後の占有率は 79% であった。投与 1 時間後におけるラット脳内 µ オピオイド受容体占有率の ED ₅₀ 値は、0.029 mg/kg (95%信頼区間：0.011~0.055 mg/kg) であった。50%の受容体占有率を示す血漿中濃度は、1 ng/mL 未満 (ナルメフェン 1 ng/mL は 2.95 nmol/L に相当) であった。検討したすべての用量において高い脳-血漿濃度比が認められた。	929-300 2011 040	4.2.1.1-10 (参考資料)

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.2

効力を裏付ける試験（4）

被験物質：ナルメフェン

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び 動物数／群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
脳内 μ , κ 及び δ オピオイド受容体占有率	ラット	皮下	0.01, 0.1 及び 1 mg/kg	雄：3	ナルメフェンのオピオイド受容体占有率は用量依存的に上昇し, 1 mg/kg 投与時の占有率は μ (99%), κ (93%) 及び δ (84%) であった。皮下投与 1 時間後におけるラット脳内 μ オピオイド受容体占有率の ED ₅₀ 値は, 0.030 mg/kg (95%信頼区間：0.0023～0.087 mg/kg) であった。	063-845 2013	4.2.1.1-11 (参考資料)
エタノール摂取量減少作用	ラット	皮下	0.36 mg/kg 4 日間投与（1 日 1 回）	雄：15	ナルメフェンはアルコール嗜好性ラットの自発的アルコール摂取量を有意に減少させた。効果は投与回数を重ねるごとに増強され, 最終投与 24 時間後も持続した。	NMF.FDA1	4.2.1.1-12 (参考資料)
エタノール摂取量減少作用	ラット	経口 (混餌)	16.1 mg/kg 4 日間	雄：15	ナルメフェンはアルコール嗜好性ラットのエタノール摂取量を有意に減少させ, 効果は投与後 24 時間持続した。	NMF.FDA2	4.2.1.1-13 (参考資料)
エタノール摂取量減少作用	ラット	皮下	0.36 mg/kg (1 日 1 回) 26 日間投与又は 5 日間投与を 2 回（9 日間休薬を挟む）	雄：7	ナルメフェンは, 26 日間にわたる投与期間中, 及び休薬期間を挟んだ 2 回の 5 日間の投与期間中, ラットのエタノール摂取量を有意に減少させた。	NMF.FDA4	4.2.1.1-14 (参考資料)
エタノール摂取量減少作用	ラット	皮下	0.18 mg/kg 4 日間投与（1 日 1 回）	雄：13	ナルメフェンは投与期間中のエタノール摂取量を有意に減少させた。7 日間の休薬およびエタノール摂取中断後, エタノール摂取再開時において, ナルメフェンを投与した群では, 対照群に認められたエタノール摂取量の上昇が有意に抑制された。	NMF.FDA3	4.2.1.1-15 (参考資料)

NA; 該当項目なし, NS; 記載なし

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.3 副次的薬理試験

ナルメフェンの副次的薬理試験は実施していない。

2.6.3.4 安全性薬理試験

2.6.3.4 安全性薬理試験 (1)

被験物質：ナルメフェン

評価対象となる組織 (評価項目)	動物種/ 系統	投与 方法 (媒体)	投与量 (mg/kg)	性別及び 動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	報告書番号 (資料番号)
中枢神経系 (一般状態及び行動)	ラット/ SD	強制 経口 (滅菌 水)	0, 50, 100, 150	雄 6	Irwin の変法に従って、投与 360 分後まで観察を行った。100 mg/kg で活動性の上昇 (90 分後) が、150 mg/kg では立毛 (30, 90 及び 180 分後)、触反応亢進、排尿増加及び発声 (30 分後)、活動性の上昇 (180 分後)、カタレプシー、異常姿勢及び異常歩行 (360 分後) がみられた。陽性対照薬のクロルプロマジン 20 mg/kg 投与群では、中枢神経系の抑制症状 (自発運動低下、無関心、警戒性低下、反射応答減弱等) がみられた。	適	BTT31-PD088 4.2.1.3-01
呼吸器系 (呼吸数及び一回換気 量)	ラット/ SD	強制 経口 (滅菌 水)	0, 50, 100, 150	雄 8	いずれの用量も呼吸数及び一回換気量に影響を及ぼさなかった。投与前に比べ、投与 30 分及び 180 分後の呼吸数が対照群及び各用量群で低値を示したが、動物が試験環境及び操作手順に慣れたためと考えられた。投与 30 分後にみられた一回換気量の低値も対照群及び各用量群に共通してみられており、ナルメフェン投与との関連はないと考えられた。陽性対照薬のモルヒネ投与群 (20 mg/kg、静脈内投与) では呼吸数及び一回換気量の明らかな減少が認められた。	適	BTT31-PD087 4.2.1.3-02
心血管系 (心筋活動電位)	ウサギ摘出 プルキンエ 線維	<i>In vitro</i> (灌流 液)	0, 20, 200, 2000 ng/mL (累積適 用)	標本数 6	2000 ng/mL では、生理的刺激頻度である 1 Hz (60 拍/分) では活動電位持続時間には影響はみられなかったが、活動電位振幅がわずかに低下 (3%) し、非生理的徐脈に相当する 0.25 Hz (15 拍/分) の刺激頻度では、活動電位のプラトー相に持続時間の延長がみられた (APD ₅₀ : 28%, APD ₉₀ : 31%)。いずれの刺激頻度においても静止膜電位及び最大脱分極速度に影響はみられず、早期後脱分極又は撃発活動もみられなかった。灌流液中のナルメフェン濃度は、設定濃度の 75%~138%であった。陽性対照薬のシサプリド (10 ⁻⁷ mol/L) は、いずれの刺激頻度においても APD ₅₀ 及び APD ₉₀ をそれぞれ 22%~40%及び 29%~51%延長させた。	適	BTT31-PD064 4.2.1.3-03

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.4

安全性薬理試験 (2)

被験物質：ナルメフェン

評価対象となる組織 (評価項目)	動物種/ 系統	投与 方法 (媒体)	投与量 (mg/kg)	性別及び 動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	報告書番号 (資料番号)
心血管系 (急速活性化遅延整流 カリウム電流)	hERG-1 チ ヤネル発現 ヒト胎児由 来腎臓 293 細胞	<i>In vitro</i> (灌流 液)	0, 200, 600, 2000, 6000 ng/mL	細胞数 4 (0, 6000 ng/mL) 又は 3 (200, 600, 2000 ng/mL)	0, 200, 600, 2000 及び 6000 ng/mL 適用後における hERG 電流の適用前に対する相対値は、それぞれ 99.5%, 88.3%, 84.0%, 65.6% 及び 53.2% であった。これらの結果から、IC ₅₀ 値は 6000 ng/mL をやや上回る値であると考えられた。また、灌流液中のナルメフェン濃度は、設定濃度の 72%~100% であった。陽性対照薬の E-4031 (10 ⁻⁷ mol/L) における阻害率は 82% (細胞数 2) であった。	適 ^a	BTT31-PD079 4.2.1.3-04
心血管系 (一般状態, 血圧, 心拍 数, 心電図)	イヌ/ ビーグル (テレメー ター装着)	強制 経口 (ゼラチ ンカプセ ル)	0, 1, 25, 50 (3 又は 4 日間隔で 用量漸増)	雄 4	50 mg/kg 群の 2 匹で嘔吐及び流涎が投与約 1~2 時間後にみられた。いずれの用量も血圧, 心拍数並びに心電図では RR 間隔, PR 間隔, QT 間隔, QTcF 間隔, QTcQ 間隔, 波形及び心調律に影響を及ぼさなかった。QRS 幅は 25 及び 50 mg/kg 群で投与 6 時間後に統計学的に有意な延長を示したが正常値の範囲内であった。 25 mg/kg 投与 6 時間後の血漿中ナルメフェン濃度は 1.55~4.86 ng/mL, ノルナルメフェン濃度は全例が検出限界の 1 ng/mL 未満であり, 50 mg/kg 投与 6 時間後の血漿中ナルメフェン濃度は 2.95~83.25 ng/mL, ノルナルメフェン濃度は 1.02~2.14 ng/mL であった。	適	BTT31-PD025 4.2.1.3-05
心血管系 (血圧, 心拍数, 左心室 内圧一次微分値, 心電 図)	イヌ/雑種	静脈内, クロスオ ーバー法 (生理食 塩液)	0, 0.08	6 (性別不明)	ナルメフェン群と対照群で, 左心室の収縮期血圧, 心拍数及び左心室内圧一次微分値に差は認められなかった。また, 心電図 (PR 間隔, QT 間隔, R 波振幅, T 波振幅及び ST 分節振幅) に変化はみられなかった。	不適	Study7 4.2.1.3-06 (参考資料)

^a 被験物質濃度分析についてのみ GLP 不適

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験（1）

被験物質：ナルメフェン

評価対象 となる組織	動物種/系統	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び 動物数／群	特記すべき所見	GLP 適 用	報告書番号 資料番号
間代性痙攣発作 フルマゼニルとの 併用	ラット/SD	静脈内投与	ナルメフェン (6.4 ～10 mg/kg) フルマゼニル (100～200 mg/kg) , 併用投与 フルマゼニル/ナ ルメフェン (94.3/4.1～ 108.1/4.7 mg/kg)	雄：6	CD ₅₀ 値は、ナルメフェンが 7.45 mg/kg、フルマゼニルが 167.8 mg/kg であった。両薬剤の CD ₅₀ 値を基に、ナルメフェンとフルマゼニルを 1：23 で混合して、静脈内投与し、両薬物の相互作用を検討した。併用投与した際の CD ₅₀ 値は 106.3 mg/kg であり、併用による相加効果が認められた。	不適	Study 4 4.2.1.4-01 (参考資料)