セリンクロ錠　10mg

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.6.4 薬物動態試験の概要文

大塚製薬株式会社

目次

目次 2

略号一覧 4

2.6.4 薬物動態試験の概要文 7

2.6.4.1 まとめ 7

2.6.4.1.1 分析法 7

2.6.4.1.2 吸収 7

2.6.4.1.3 分布 7

2.6.4.1.4 代謝 8

2.6.4.1.5 排泄 8

2.6.4.1.6 薬物動態学的薬物相互作用 9

2.6.4.2 分析法 10

2.6.4.2.1 ^{14}C-標識化合物 10

2.6.4.2.2 定量分析法 10

2.6.4.3 吸収 11

2.6.4.3.1 ラット 11

2.6.4.3.2 イヌ 13

2.6.4.3.3 マウス，ラット，ウサギ及びイヌにおけるトキシコキネティクス試験 13

2.6.4.3.4 膜透過性 14

2.6.4.4 分布 15

2.6.4.4.1 単回経口投与後の組織内放射能濃度 15

2.6.4.4.2 血球移行 17

2.6.4.4.3 たん白結合 17

2.6.4.4.4 胎盤通過性 17

2.6.4.5 代謝 18

2.6.4.5.1 血漿中代謝物 19

2.6.4.5.2 尿，糞及び胆汁中代謝物 20

2.6.4.5.3 *In vitro* 代謝 20

2.6.4.5.4 薬物代謝酵素の同定 20

2.6.4.5.5 CYP 及び UGT 阻害 21

2.6.4.5.6 CYP 誘導 21

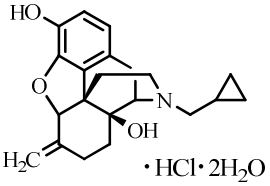
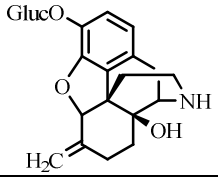
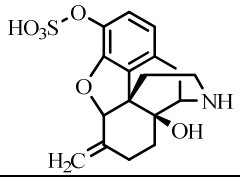
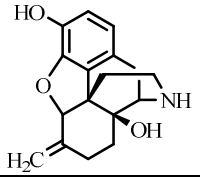
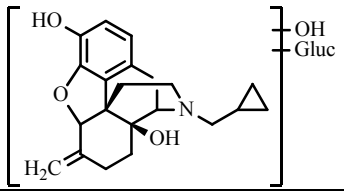
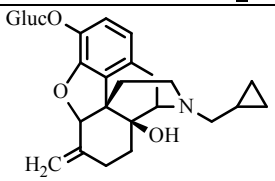
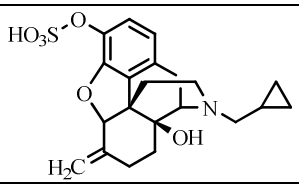
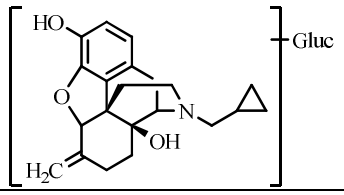
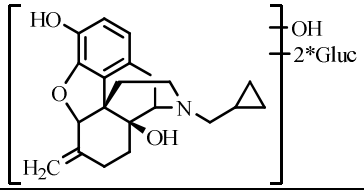
2.6.4.5.7 ADH 阻害 21

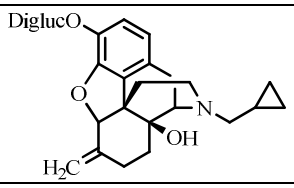
2.6.4.6 排泄 22

2.6.4.6.1 ラット 22
2.6.4.6.2 イヌ 22
2.6.4.6.3 胆汁排泄 22
2.6.4.6.4 乳汁排泄 22
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 24
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 24
2.6.4.9 考察及び結論 25
2.6.4.10 図表 26
2.6.4.11 引用文献 26

略号一覧

略号	省略していない表現
ADH	アルコール脱水素酵素
AUC	濃度-時間曲線下面積
AUC_t	投与後 0 時間から最終測定時点までの AUC
AUC_∞	投与後 0 時間から無限大時間までの AUC
BCRP	乳癌耐性たん白質（別名，ABCG2）
BSEP	胆汁酸塩排出ポンプ（別名，ABCB11)
CL	血漿全身クリアランス
C_{max}	最高血漿（血液）中濃度
CYP	チトクローム P450
FMO	フラビン含有モノオキシゲナーゼ
FSA	フローシンチレーションアナライザー
HEK	ヒト胎児由来腎臓細胞株
HPLC	高速液体クロマトグラフィ
HPLC/EC	高速液体クロマトグラフィ・電気化学検出法
IC_{50}	50%阻害濃度
LC/MS	液体クロマトグラフィ・質量分析法
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィ・タンデム質量分析法
LLOQ	定量下限
LSC	液体シンチレーション計測
MDCKII	Madin-Darby イヌ腎臓細胞株
MDR1	多剤耐性たん白質 1（別名，P-糖たん白質，ABCB1）
mRNA	メッセンジャーリボ核酸
MRP2	多剤耐性関連たん白質 2（別名，ABCC2）
NADPH	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド 2'-リン酸
OAT1	有機アニオントランスポーター1（別名，SLC22A6）
OAT3	有機アニオントランスポーター3（別名，SLC22A8）
OATP1B1	有機アニオントランスポーターポリペプチド 1B1（別名，SLCO1B1）
OATP1B3	有機アニオントランスポーターポリペプチド 1B3（別名，SLCO1B3）
OCT1	有機カチオントランスポーター1（別名，SLC22A1）
OCT2	有機カチオントランスポーター2（別名，SLC22A2）
P_{app}	見かけの透過係数
qRT-PCR	定量的逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
QWBA	定量的全身オートラジオグラフィ
t_{max}	最高血漿（血液）中濃度到達時間
$t_{1/2}$	消失半減期
UGT	UDP-グルクロン酸転移酵素
V_{ss}	定常状態における分布容積

名称（由来）	構造式
ナルメフェン塩酸塩水和物（JAN） Lu AA36143	
ノルナルメフェン 3-*O*-グルクロン酸抱合体 Lu AF27193 （代謝物，M1）	
ノルナルメフェン 3-*O*-硫酸抱合体 Lu AF33154 （代謝物，M2）	
ノルナルメフェン Lu AE67947 （代謝物，M3）	
ヒドロキシナルメフェングルクロン酸抱合体 （代謝物，M4，M5，M13）	
ナルメフェン 3-*O*-グルクロン酸抱合体 Lu AE67945 （代謝物，M6）	
ナルメフェン 3-*O*-硫酸抱合体 Lu AF33153 （代謝物，M8）	
ナルメフェングルクロン酸抱合体 （代謝物，M9）	
ヒドロキシナルメフェン二グルクロン酸抱合体 （代謝物，M11）	

ナルメフェン 3-*O*-二グルクロン酸抱合体 （代謝物, M12）	

2.6.4　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1　まとめ

ナルメフェンの薬物動態試験は，放射性標識体及び非標識体を用いて，安全性評価に使用された動物種（ラット及びイヌ）において実施した。なお，メラニン親和性の検討は有色ラットで行い，その他は白色ラットを用いた。また，ラット，イヌ及びヒト由来の生体試料を用いて *in vitro* 試験を実施した。主な薬物動態試験ではナルメフェン塩酸塩を用いており，ナルメフェン塩酸塩をナルメフェンと表記した。

2.6.4.1.1　分析法

放射性標識体を用いた試験における試料中の放射能は，液体シンチレーションカウンターで測定した。また試料中のナルメフェンと代謝物の分析は，HPLC/FSA 及び LC/MS/MS を用いた。

血漿中のナルメフェン及び代謝物濃度は，HPLC/EC，LC/MS 及び LC/MS/MS により測定した。

2.6.4.1.2　吸収

ラット（100 mg/kg）及びイヌ（4 mg/kg）に ^{14}C-ナルメフェンを単回経口投与したとき，血液中放射能濃度は投与後 0.583～4.5 時間（ラット）及び 0.5 時間（イヌ）に最高値に達し，その後緩やかに減衰した。その $t_{1/2}$ は，ラットでは 14.65～23.15 時間，イヌでは 14.62～17.13 時間であった。ラット及びイヌの血液中放射能曝露に顕著な性差は認められなかった。ラット及びイヌの血液中放射能濃度推移には 2 峰性が認められ，腸肝循環の可能性が考えられた。ラットの尿及び胆汁排泄率の合計から求めたナルメフェンの吸収率は 94.4%～96.8%であった。

ラット（50～150 mg/kg）及びイヌ（50 mg/kg）にナルメフェンを単回経口投与したとき，ナルメフェンの血漿中濃度は投与後 0.25～0.30 時間（ラット）及び 1.19～1.20 時間（イヌ）に最高値を示した。血漿中ナルメフェンの C_{max} 及び AUC_t はラットで 36.5～1446 ng/mL 及び 46.1～1495 ng·h/mL，イヌで 698 ng/mL 及び 968 ng·h/mL で，ラットで投与量比を上回って増加した。このときの血漿中ノルナルメフェンの C_{max} 及び AUC_t はラットで 1658～6624 ng/mL 及び 1717～7043 ng·h/mL, イヌで 34.8 ng/mL 及び 42.6 ng·h/mL であった。イヌにナルメフェンを単回静脈内投与（1.5 mg/kg）したときの血漿中ナルメフェンの $t_{1/2}$ は 1.23 時間，V_{ss} は 6.026 L/kg，CL は 4.090 L/h/kg であった。イヌの絶対的生物学的利用率（50 mg/kg）は 10.1%であった。

反復経口投与したときの血漿中ナルメフェン曝露（AUC_t）は，すべての動物種[マウス（50～100 mg/kg），ラット（30～300 mg/kg），ウサギ（1～200 mg/kg）及びイヌ（4～16 mg/kg）]においても投与量依存的に増加した。

MDCKII 細胞を用いた *in vitro* 試験におけるナルメフェンの膜透過性はカフェインと同等以上と良好であった。

2.6.4.1.3　分布

ラットに ^{14}C-ナルメフェンを 100 mg/kg で単回経口投与したとき, 放射能は組織に広く分布し，特に肝臓及び腎臓中濃度が高かった。薬物は速やかに吸収され，投与後 1 時間にほとんどの組織内放射能濃度はピークに達した。投与後 48 時間には, 大半の組織において検出下限未満となった。

雄動物における多くの組織での放射能濃度は投与後 1 時間で雌動物より高かったが，投与後 6 時間以降では差は認められなかった。脳内の放射能濃度は血液中濃度未満であった。有色ラットでは白色ラットに比べブドウ膜で高い放射能濃度を示し，その消失も遅かったことから，^{14}C-ナルメフェン由来成分はメラニン含有組織に対して親和性があると考えられた。

ナルメフェンの *in vitro* 血液/血漿濃度比はラットで 1.26，イヌで 1.33 であり，血球及び血漿への分配に明確な差は認められなかった。ナルメフェンの *in vitro* たん白結合率はラットで 33%，イヌで 42%，ヒトで 32%であった。

妊娠 15 日のラットに ^{14}C-ナルメフェンを 2 mg/kg で単回静脈内投与したとき，胎児組織中の放射能は，母体血漿中濃度と同程度以下であったが，^{14}C-ナルメフェン由来成分は胎盤を通過して胎児へ移行すると考えられた。

2.6.4.1.4　　代謝

ラット，イヌ及びヒトにおけるナルメフェンの代謝について*in vitro*及び*in vivo*で検討した結果，13種類の代謝物が確認され，そのうち6種類の代謝物の化学構造が同定された。ナルメフェンの主要な代謝反応は，ナルメフェン3-*O*-グルクロン酸抱合体を生成するグルクロン酸抱合反応及びナルメフェンからノルナルメフェンを経てノルナルメフェン3-*O*-グルクロン酸抱合体を生成する抱合反応であった。ヒトで認められた代謝物はラット及びイヌのいずれかの動物種において，ヒト以上の血中曝露があることが確認された。

ラットに ^{14}C-ナルメフェンを 100 mg/kg で単回経口投与したとき，ナルメフェンより高曝露な同定された代謝物として血漿中には主にノルナルメフェン 3-*O*-グルクロン酸抱合体が，そのほかナルメフェン 3-*O*-グルクロン酸抱合体，ノルナルメフェン，ナルメフェン 3-*O*-硫酸抱合体が認められた。尿中には主にノルナルメフェン 3-*O*-グルクロン酸抱合体が，糞中には主にノルナルメフェンが排泄された。

イヌに ^{14}C-ナルメフェンを 4 mg/kg で単回経口投与したとき，ナルメフェンより高曝露な同定された代謝物として血漿中には主にナルメフェン 3-*O*-グルクロン酸抱合体が，そのほかノルナルメフェン 3-*O*-グルクロン酸抱合体が認められた。尿中には主にナルメフェン 3-*O*-グルクロン酸抱合体が，糞中には主にナルメフェンが排泄された。

ヒト肝ミクロソーム及び発現系ミクロソーム（CYP，FMO 及び UGT）による *in vitro* 代謝試験の結果より，ノルナルメフェンへの代謝には CYP3A4/5 が，グルクロン酸抱合体化には UGT2B7（主たる酵素），UGT1A3 及び UGT1A8 が関与すると考えられた。

2.6.4.1.5　　排泄

ラットに ^{14}C-ナルメフェンを 100 mg/kg で単回経口投与したとき，投与後 168 時間までの尿及び糞中放射能排泄率はそれぞれ 28.86%～37.78%及び 50.26%～63.08%，投与後 48 時間までの胆汁中放射能排泄率は 64.15%～64.50%で，顕著な性差は認められなかった。

イヌに ^{14}C-ナルメフェンを 4 mg/kg で単回経口投与したとき，投与後 168 時間までの尿及び糞中放射能排泄率はそれぞれ 42.35%～43.45%及び 56.00%～57.22%で，顕著な性差は認められなかった。

授乳ラットに ^{14}C-ナルメフェンを 2 mg/kg で単回静脈内投与したとき，放射能の乳汁移行が認

められ，乳汁中の放射能濃度は投与後 1 時間に血漿中濃度の約 3 倍に達し，投与後 24 時間までに血漿中濃度の約半分に減衰した。

2.6.4.1.6　　薬物動態学的薬物相互作用

ナルメフェンは CYP2D6 を直接阻害し，IC_{50} 値は 18 μmol/L であった。その他の CYP 分子種（CYP1A2，CYP2A6，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2E1 及び CYP3A4/5），UGT 分子種（UGT1A1，UGT1A4，UGT1A6，UGT1A9 及び UGT2B7）及び ADH 阻害作用は低く，IC_{50} 値は 100 μmol/L より大きかった。CYP 誘導作用（CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 及び CYP3A4/5）は 10 μmol/L までの濃度で認められなかった。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*-グルクロン酸抱合体及びノルナルメフェン 3-*O*-硫酸抱合体の上記 CYP 分子種に対する IC_{50} 値はすべて 100 μmol/L より大きかった。

ナルメフェンは，MDR1，BCRP，MRP2，OATP1B1，OATP1B3 及び OCT1 への基質性はなかった。ナルメフェンは OCT1（IC_{50} 値：1.21 μmol/L）及び OCT2（IC_{50} 値：7.37 μmol/L）に阻害作用を示したが，MDR1，BCRP，MRP2，BSEP，OATP1B1，OATP1B3，OAT1 及び OAT3 に対する IC_{50} 値は 150 μmol/L より大きかった。

2.6.4.2　分析法

2.6.4.2.1　^{14}C-標識化合物

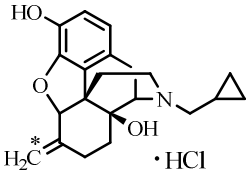
2.6.4.2.1.1　被験物質

（概要表 2.6.5.3~9, 2.6.5.13~15, 資料番号 4.2.2.2-01, -03, -05, -06, 4.2.2.3-01~03, -05, 4.2.2.4-01, -02，4.2.2.6-01）

放射性標識体を用いた薬物動態試験では，^{14}C-ナルメフェン塩酸塩を使用した。^{14}C-ナルメフェン塩酸塩の化学構造及び放射化学的純度を表 2.6.4-1 に示した。

各試料中の放射能は液体シンチレーションカウンターで測定した。また各試料中ナルメフェン及びその由来成分の分析は，HPLC/FSA 及び LC/MS/MS で実施した。

表 2.6.4-1　^{14}C-ナルメフェン塩酸塩の化学構造及び放射化学的純度

化学構造 （*：^{14}C 標識位置）	ロット番号	放射化学的純度	資料番号
	RLM012	99.46%（HPLC 法）	4.2.2.2-06 4.2.2.6-01
	RUS1112	97.8%（HPLC 法）	4.2.2.2-03 4.2.2.2-05 4.2.2.3-01
	CSL-91-348-71-20	＞98.0%（HPLC 法）	4.2.2.3-05
	RUS2126	記載なし	4.2.2.4-02
	記載なし	＞98%（HPLC 法）	4.2.2.3-02（参考資料） 4.2.2.3-03 4.2.2.4-01（参考資料）
	記載なし	98%（TLC 法）	4.2.2.2-01（参考資料）

2.6.4.2.2　定量分析法

（概要表 2.6.5.2，資料番号 4.2.2.1-01~12）

ナルメフェン及びその代謝物の濃度測定は HPLC/EC（引用文献[1]を元にした方法），LC/MS 又は LC/MS/MS を用いて実施した。これらの分析法は正確で精度の高い定量性及び安定性を保証するためにバリデーションを実施し，各評価項目の判定基準を満たした。

2.6.4.3　吸収

2.6.4.3.1　ラット

2.6.4.3.1.1　単回経口投与後の血漿（血液）中濃度

（概要表 2.6.5.3, 資料番号 4.2.2.2-02，-03）

雄ラットにナルメフェンを 50～150 mg/kg で単回経口投与したとき, ナルメフェンの t_{max} は 0.25～0.30 時間，C_{max} は 36.5～1446 ng/mL 及び AUC_t は 46.1～1495 ng·h/mL で，C_{max} 及び AUC_t はそれぞれ投与量比を上回って増加した。このときのノルナルメフェンの C_{max} は 1658～6624 ng/mL, AUC_t は 1717～7043 ng·h/mL，t_{max} は 0.25～0.30 時間であり，ナルメフェンの曝露を大きく上回った（表 2.6.4-2，図 2.6.4-1）。

雌雄ラットに ^{14}C-ナルメフェンを 100 mg/kg で単回経口投与したとき，血液中濃度推移は 2 峰性を示し，t_{max} は雄で 0.583 時間，雌で 4.5 時間（3 例中 1 例で 12 時間）であった。血液中放射能の $t_{1/2}$ は 14.65～23.15 時間であり，血液中からの放射能の消失は緩慢であった。血液中放射能曝露に顕著な性差は認められなかった。投与後 8～12 時間に血液中濃度の上昇が認められることから，腸肝循環の可能性が考えられた（表 2.6.4-3，図 2.6.4-2）。

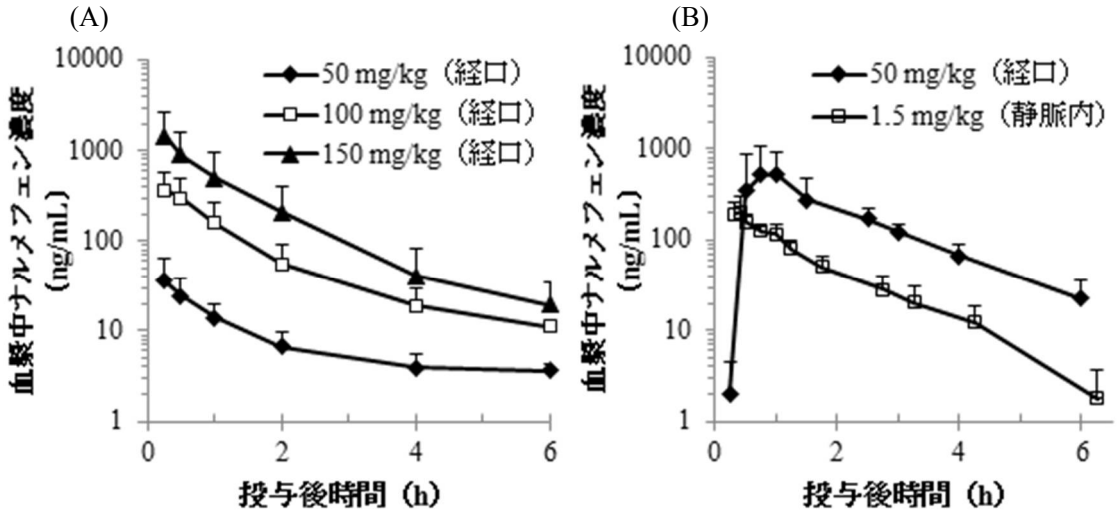


図 2.6.4-1　ナルメフェンを雄ラット（A）及び雄イヌ（B）に単回投与時の血漿中ナルメフェン濃度推移［平均値 ＋ 標準偏差, n = 5（ラット）, n = 4（イヌ）］

＜資料番号 4.2.2.2-02：Table 1 より作成，4.2.2.2-04：Table 3 及び 4 より作成＞

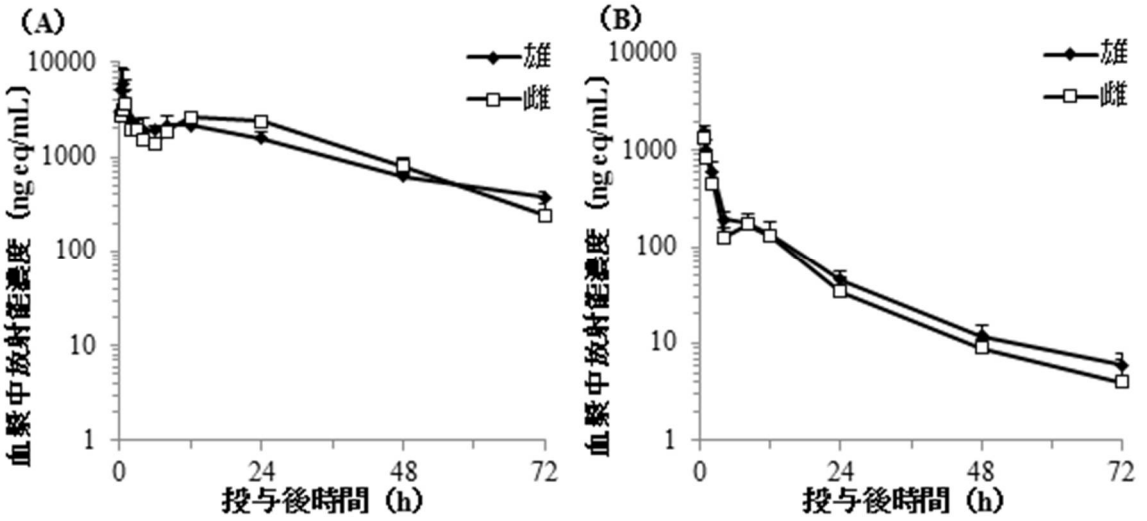


図 2.6.4-2　^{14}C-ナルメフェン 100 mg/kg をラット(A)及び 4 mg/kg をイヌ(B)に単回経口投与時の血液中放射能濃度推移（平均値 + 標準偏差, n = 3）

＜資料番号 4.2.2.2-03：Table 1 及び 2 より作成，4.2.2.2-05：Table 3 及び 4 より作成＞

表 2.6.4-2　ナルメフェンをラット及びイヌに単回経口投与時の薬物動態パラメータ

動物種（性）	投与量 (mg/kg)	化合物	C_{max} (ng/mL)	t_{max}[a] (h)	AUC_t [t: 6 h] (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
ラット（雄）	50	ナルメフェン	36.5 ± 28.2	0.25 [0.25-0.5]	46.1 ± 24.4	2.7 ± 1.9 (n = 4)
		ノルナルメフェン	1658 ± 367	0.25 [0.25]	1717 ± 513	2.9 ± 1.1 (n = 4)
	100	ナルメフェン	498 ± 336	0.25 [0.25]	449 ± 333	0.8 ± 0.3
		ノルナルメフェン	4178 ± 1628	0.25 [0.25-0.5]	3930 ± 885	3.7 (n = 1)
	150	ナルメフェン	1446 ± 1185	0.25 [0.25]	1495 ± 1245	1.0 (n = 2)
		ノルナルメフェン	6624 ± 1732	0.25 [0.25]	7043 ± 2208	1.5 ± 0.4 (n = 3)
イヌ（雄）	50	ナルメフェン	698 ± 432	0.875 [0.5-2.5]	968 ± 576	1.18 ± 0.36
		ノルナルメフェン	34.8 ± 22.2	0.875 [0.5-2.5]	42.6 ± 21.5	NC

平均値 ± 標準偏差［n = 5（ラット），n = 4（イヌ）］

[a]：中央値 [範囲] [n = 5（ラット），n = 4（イヌ）]

NC：算出せず

＜資料番号 4.2.2.2-02：Table 4～7，資料番号 4.2.2.2-04：Table 2，4 及び 6 より作成＞

表 2.6.4-3　　^{14}C-ナルメフェンをラット及びイヌに単回経口投与時の血液中放射能の薬物動態パラメータ

動物種（性）	投与量 (mg/kg)	C_{max} (ng eq/mL)	t_{max}[a] (h)	AUC_t (ng eq·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
ラット（雄）	100	6555 ± 2799	0.5 [0.25-1]	87650 ± 14680 (t: 72 h)	23.15 ± 1.784
ラット（雌）	100	4472 ± 2099	1 [0.5-12]	99650 ± 7026 (t: 72 h)	14.65 ± 2.47
イヌ（雄）	4	1540 ± 269	0.5 [0.5]	5638 ± 465 (t: 72 h)	17.13 ± 1.15
イヌ（雌）	4	1332 ± 283	0.5 [0.5]	4624 ± 396 (t: 72 h)	14.62 ± 5.56

平均値 ± 標準偏差（n = 3）

[a]：中央値 [範囲]（n = 3）

＜資料番号 4.2.2.2-03：Table 1 及び 2，資料番号 4.2.2.2-05：Table 1 及び 2 より作成＞

2.6.4.3.2　　イヌ

2.6.4.3.2.1　　単回経口及び静脈内投与後の血漿（血液）中濃度

（概要表 2.6.5.3，資料番号 4.2.2.2-04，-05）

雄イヌにナルメフェンを 50 mg/kg で単回経口投与したとき，血漿中ナルメフェンの t_{max} は 1.20 時間，$t_{1/2}$ は 1.18 時間，C_{max} は 698 ng/mL 及び AUC_t は 968 ng·h/mL であった。雄イヌにナルメフェンを 1.5 mg/kg で静脈内投与したとき，血漿中ナルメフェンの $t_{1/2}$ は 1.23 時間，CL は 4.090 L/h/kg，V_{ss} は 6.026 L/kg であった。50 mg/kg での絶対的生物学的利用率は 10.1%であった。このときのノルナルメフェンの C_{max} は 34.8 ng/mL，AUC_t は 42.6 ng·h/mL，t_{max} は 1.19 時間であり，ナルメフェンの曝露より小さかった（表 2.6.4-3，表 2.6.4-4，図 2.6.4-1）。

雌雄イヌに ^{14}C-ナルメフェンを 4 mg/kg で単回経口投与したとき，血液中放射能の t_{max} は 0.5 時間であり吸収は速やかであった。$t_{1/2}$ は 14.62～17.13 時間であり，血液からの放射能の消失は緩慢であった。雌雄イヌで血液中放射能の C_{max} は 1540 及び 1332 ng eq/mL，AUC_t は 5638 及び 4624 ng eq·h/mL であった。血液中放射能曝露に顕著な性差は認められなかった。雌で投与後 8 時間に血液中濃度の上昇が認められることから，腸肝循環の可能性が考えられた（表 2.6.4-3，図 2.6.4-2）。

表 2.6.4-4　　ナルメフェン 1.5 mg/kg をイヌに単回静脈投与時の薬物動態パラメータ

動物（性）	AUC_∞ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h/kg)	V_{ss} (L/kg)
イヌ（雄）	291 ± 68	1.23 ± 0.27	4.090 ± 0.989	6.026 ± 1.170

平均値 ± 標準偏差（n = 3）

＜資料番号 4.2.2.2-04：Table 5 より作成＞

2.6.4.3.3　　マウス，ラット，ウサギ及びイヌにおけるトキシコキネティクス試験

（概要表 2.6.7.3，資料番号 4.2.3.2-01，4.2.3.2-14，4.2.3.5.2-10，4.2.3.2-17）

雌雄マウス（50 及び 100 mg/kg/日，4 週間混餌投与）にナルメフェンを反復投与したとき，ナルメフェンの全身曝露量は投与量の増加に伴って増加し，顕著な性差は認められなかった。

雌雄ラット（30～300 mg/kg/日，4 週間混餌投与）にナルメフェンを反復投与したとき，ナルメフェンの全身曝露量は投与量の増加に伴って増加した。30 及び 100 mg/kg/日では性差は見られな

かったが，300 mg/kg/日では雄の方が雌より高曝露であった。

妊娠ウサギ（1～200 mg/kg/日， 13 日強制経口投与（妊娠 6～18 日目））にナルメフェンを反復投与したとき，ナルメフェンの全身曝露量は投与量の増加に伴って増加した。

雌雄イヌ（4～16 mg/kg/日，4 週間カプセル経口投与）にナルメフェンを反復投与したとき，ナルメフェンの全身曝露量は投与量の増加に伴って増加し，顕著な性差は認められなかった。

2.6.4.3.4　　膜透過性

（概要表 2.6.5.4，資料番号 4.2.2.2-06）

MDCKII 細胞に 0.1～10 μmol/L のナルメフェンを添加したときの P_{app} は 31.9～36.3 cm × 10^{-6}/sec で，そのときのマンニトール及びカフェインの P_{app} はそれぞれ 0.77 及び 27.7 cm × 10^{-6}/sec であった。高膜透過性マーカーのカフェインより P_{app} の値は大きく，ナルメフェンの膜透過性は良好であった。

2.6.4.4　　分布

2.6.4.4.1　　単回経口投与後の組織内放射能濃度

2.6.4.4.1.1　ラット

（概要表 2.6.5.5，資料番号 4.2.2.3-01）

雌雄ラットに ^{14}C-ナルメフェン 100 mg/kg を単回経口投与したとき，薬物は速やかに吸収され投与後 1 時間にほとんどの組織内放射能濃度はピークに達し，その後減衰した。肝臓及び腎臓における放射能濃度は特に高かった。投与後 48 時間には大半の組織の放射能は検出下限未満となり，投与後 168 時間に放射能が検出されたのは，腎臓，肝臓，甲状腺，脾臓，副腎及び消化管粘膜であった。組織への放射能分布は投与後 1 時間の雄で雌よりやや高かったが，投与後 6 時間以降は顕著な性差は認められなかった。脳内濃度/血液濃度比は 0.177～0.429 であった（図 2.6.4-3，図 2.6.4-4）。

2.6.4.4.1.2　有色ラット

（概要表 2.6.5.5，資料番号 4.2.2.3-01）

雄有色ラットに ^{14}C-ナルメフェン 100 mg/kg を単回経口投与したとき，有色皮膚と白色皮膚の放射能濃度，消失に顕著な差は認められなかったが，ブドウ膜の放射能濃度は白色ラットに比べ有色ラットで高く，また白色ラットでは投与後 48 時間で検出限界未満に消失したのに対し，有色ラットでは消失は緩徐であり投与後 504 時間にも放射能が認められたことから，^{14}C-ナルメフェン由来成分はメラニン含有組織に対して親和性があると考えられた（図 2.6.4-5）。

（A）　　（B）

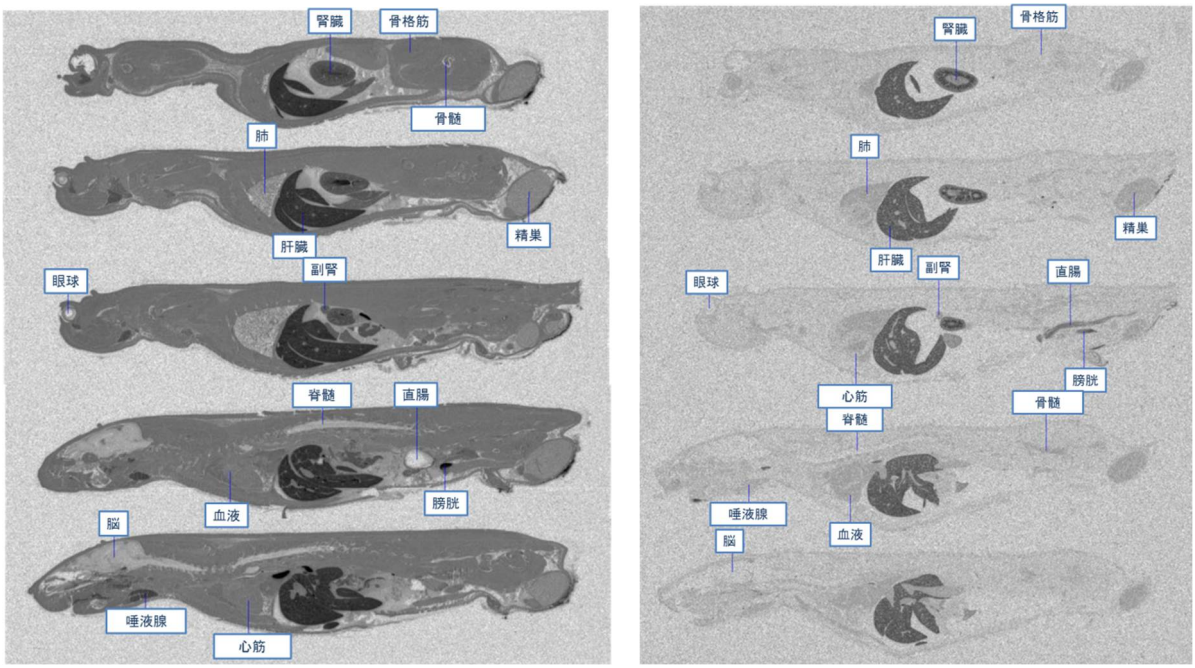


図 2.6.4-3　　^{14}C-ナルメフェン 100 mg/kg を雄ラットに単回経口投与後 1 時間（A）及び 48 時間（B）の全身オートラジオグラム

＜資料番号 4.2.2.3-01：Figure 1 及び 4 を改変＞

（A）　　（B）

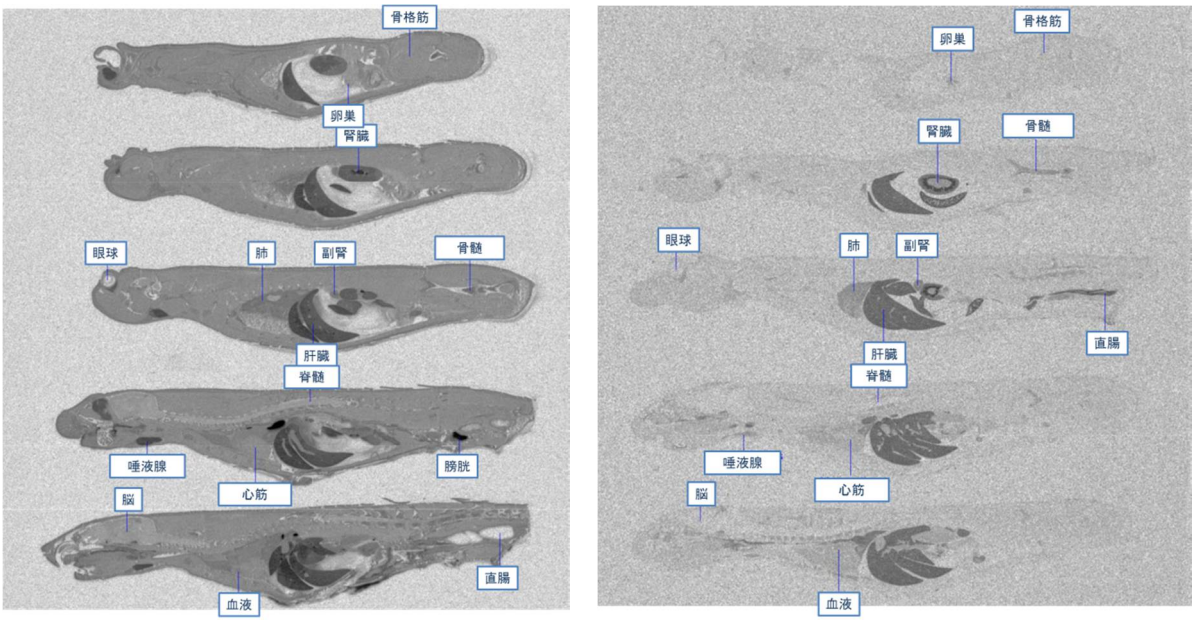


図 2.6.4-4　　^{14}C-ナルメフェン 100 mg/kg を雌ラットに単回経口投与後 1 時間（A）及び 48 時間（B）の全身オートラジオグラム

＜資料番号 4.2.2.3-01：Figure 6 及び 9 を改変＞

（A）　　（B）

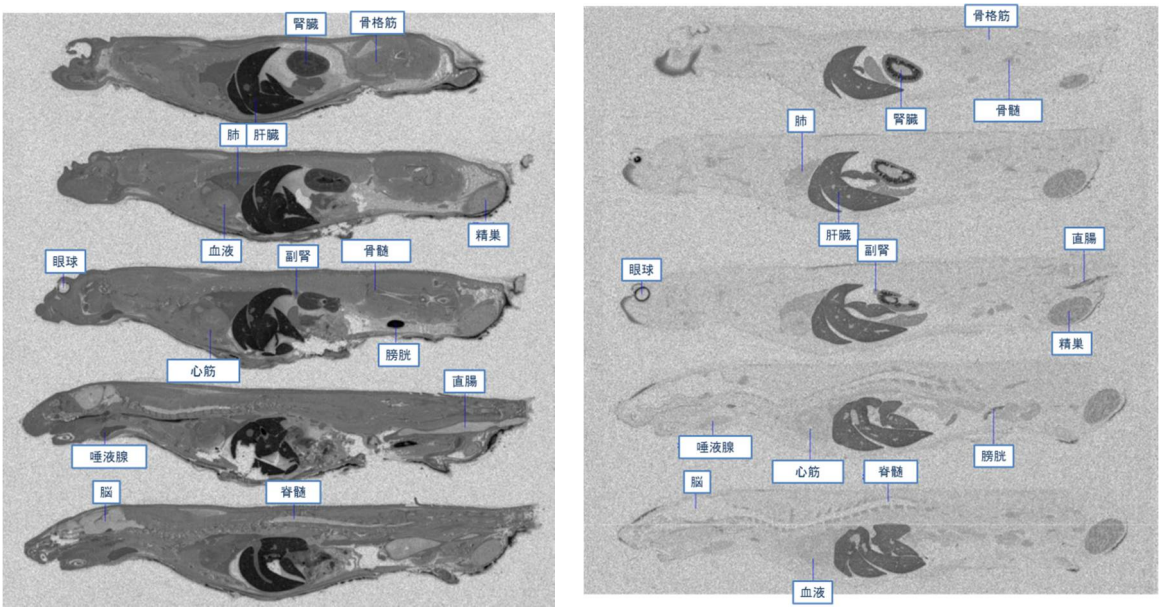


図 2.6.4-5　　^{14}C-ナルメフェン 100 mg/kg を有色ラットに単回経口投与後 1 時間（A）及び 48 時間（B）の全身オートラジオグラム

＜資料番号 4.2.2.3-01：Figure 11 及び 14 を改変＞

2.6.4.4.2　血球移行

（概要表 2.6.5.8，資料番号 4.2.2.3-03）

雄ラット及び雄イヌ血液に最終濃度が 10 μg/mL となるように ^{14}C-ナルメフェンを添加後の血液/血漿濃度比はそれぞれ 1.26 及び 1.33 であり，血球及び血漿への分配に明確な差は認められなかった。

2.6.4.4.3　たん白結合

（概要表 2.6.5.6，資料番号 4.2.2.3-03，-04）

ラット及びイヌ血清中における ^{14}C-ナルメフェン（10～2000 ng/mL）のたん白結合率はそれぞれ 28%～40%及び 31%～54%であった。ヒト血漿中におけるナルメフェン（10～100 ng/mL）のたん白結合率は 31.6%～33.1%であった。

2.6.4.4.4　胎盤通過性

（概要表 2.6.5.7，資料番号 4.2.2.3-05）

妊娠 15 日目のラットに ^{14}C-ナルメフェンを 2 mg/kg で単回静脈内投与したとき，放射能は胎盤を通過することが確認されたが，胎児中放射能濃度はすべての測定時点において母体血液と同程度以下であった。

2.6.4.5　代謝

（概要表 2.6.5.9～11，資料番号 4.2.2.4-01～03）

ラット，イヌ及びヒトにおけるナルメフェンの代謝について，*in vitro* 及び *in vivo* で検討した。13 種類の代謝物が確認され，そのうち 6 種類の代謝物（M1，M2，M3，M6，M8 及び M12）の化学構造が同定された[2]（表 2.6.4-5）。

表 2.6.4-5　ナルメフェンの代謝物

代謝物番号	参照番号	代謝物名
M1	Lu AF27193	ノルナルメフェン 3-*O*-グルクロン酸抱合体
M2	Lu AF33154	ノルナルメフェン 3-*O*-硫酸抱合体
M3	Lu AE67947	ノルナルメフェン
M4	NA	ヒドロキシナルメフェングルクロン酸抱合体
M5	NA	ヒドロキシナルメフェングルクロン酸抱合体
M6	Lu AE67945	ナルメフェン 3-*O*-グルクロン酸抱合体
M7	NA	不明
M8	Lu AF33153	ナルメフェン 3-*O*-硫酸抱合体
M9	NA	ナルメフェングルクロン酸抱合体
M10	NA	不明
M11	NA	ヒドロキシナルメフェン二グルクロン酸抱合体
M12	NA	ナルメフェン 3-*O*-二グルクロン酸抱合体
M13	NA	ヒドロキシナルメフェングルクロン酸抱合体
NA	Lu AA36143	ナルメフェン

NA　該当せず

ナルメフェンの主要な代謝反応は，M6 を生成するグルクロン酸抱合体化及び M3 を経て M1 を生じるグルクロン酸抱合体化であった。イヌでは M6 がさらにグルクロン酸抱合体化された M12 生成も主要な代謝反応であった。ナルメフェンの推定代謝経路を図 2.6.4-6 に示した。

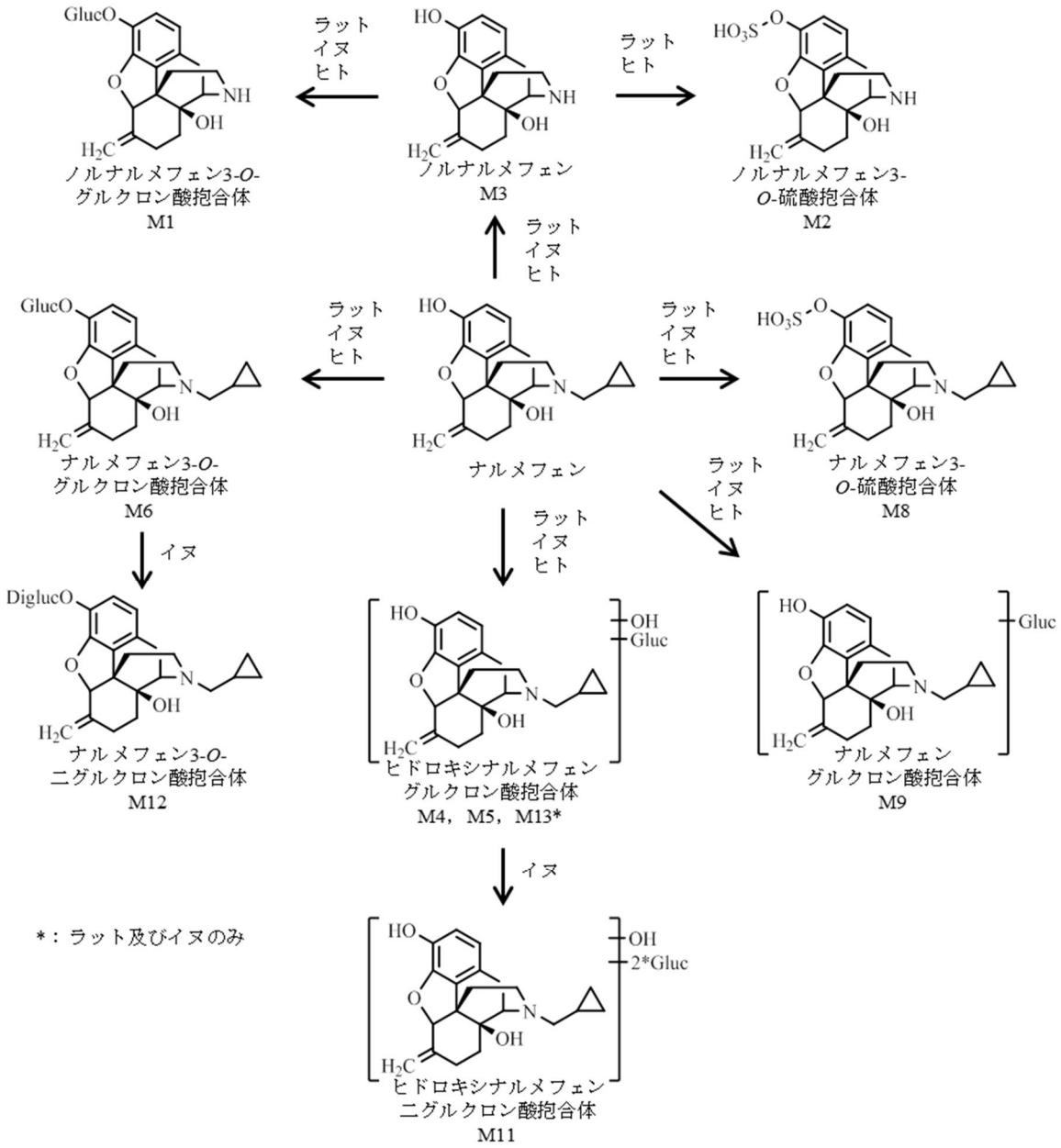


図 2.6.4-6　　ナルメフェンの推定代謝経路

2.6.4.5.1　血漿中代謝物

（概要表 2.6.5.9，資料番号 4.2.2.4-02，-03）

雌雄ラットに ^{14}C-ナルメフェンを 100 mg/kg で単回経口投与したとき，ナルメフェンはヒドロキシル化，N-脱アルキル化，グルクロン酸抱合，硫酸抱合により広範に代謝され，11 種類の代謝物が認められた。血漿中に検出されるナルメフェンは総放射能の数%とごくわずかであった。血漿中の主要代謝物はナルメフェン 3-*O*-グルクロン酸抱合体（M6），ノルナルメフェン 3-*O*-グルクロン酸抱合体（M1）及びノルナルメフェン（M3）であった。代謝に顕著な性差は認められなかった。

雌雄イヌに ^{14}C-ナルメフェンを 4 mg/kg で単回経口投与したとき，ナルメフェンはヒドロキシル化，N-脱アルキル化，グルクロン酸抱合，硫酸抱合により広範に代謝され，10 種類の代謝物が

認められた。血漿中に検出されるナルメフェンは総放射能の 1%以下とごくわずかであった。血漿中の主要代謝物はナルメフェン 3-*O*-グルクロン酸抱合体（M6）であり，イヌ特有代謝物として M11 及び M12 が認められた。血漿中の代謝物には性差が認められ，M8 は雌動物にのみ存在した一方，M10 は雄動物にのみ認められた。

2.6.4.5.2　尿，糞及び胆汁中代謝物

（概要表 2.6.5.9，資料番号 4.2.2.4-02，-03）

雌雄ラットに ^{14}C-ナルメフェンを 100 mg/kg で単回経口投与後，尿中の主要成分はノルナルメフェン 3-*O*-グルクロン酸抱合体（M1），糞中の主要成分はノルナルメフェン（M3），胆汁中の主要成分はナルメフェン 3-*O*-グルクロン酸抱合体（M6）であった。尿中及び糞中のナルメフェンは投与量の約 5%～14%を占めた。代謝物の量は雌雄ラットで差が認められたが，代謝物の種類は同様であった。

雌雄イヌに ^{14}C-ナルメフェンを 4 mg/kg で単回経口投与後, 尿中の主要成分はナルメフェン 3-*O*-グルクロン酸抱合体（M6），糞中の主要成分はナルメフェンであった。イヌ特有代謝物である M12 及び M11 が尿中にそれぞれ投与量の約 10%及び約 2%排泄された。代謝物の量及び種類に顕著な性差は認められなかった。

2.6.4.5.3　*In vitro* 代謝

（概要表 2.6.5.10，資料番号 4.2.2.4-05）

ラット肝ミクロソームを用いた試験においてナルメフェンからノルナルメフェンの生成が認められ，ラット肝スライスを用いた試験においてノルナルメフェン及びナルメフェン 3-*O*-グルクロン酸抱合体の生成が認められた。

2.6.4.5.4　薬物代謝酵素の同定

（概要表 2.6.5.10，資料番号 4.2.2.4-06，-07）

ヒト CYP（1A2，2A6，2B6，2C8，2C9，2C19，2D6，2E1，3A4 及び 3A5）及びヒト FMO3 発現系ミクロソームを用いてナルメフェンを代謝させたところ，主に CYP2C8，2C19，3A4 及び 3A5 でノルナルメフェンが生成した。化学阻害剤を用いた試験では，CYP3A4/5 阻害剤によりノルナルメフェン生成が強く阻害された。個体別ヒト肝ミクロソームを用いた相関解析試験では，CYP3A4/5 のマーカー反応であるテストステロン 6β-水酸化とノルナルメフェン生成にのみ強い相関性が認められた（r = 0.905～0.975）。以上のことから，ナルメフェンからノルナルメフェンの生成には主に CYP3A4/5 が関与していると考えられた。

ヒト UGT（1A1，1A3，1A4，1A6，1A7，1A8，1A9，1A10，2B4，2B7，2B15 及び 2B17）発現系ミクロソームを用いてナルメフェンを代謝させたところ，主に UGT1A3，1A8，1A9 及び 2B7 でナルメフェン 3-*O*-グルクロン酸抱合体が生成した。個体別ヒト肝ミクロソームを用いた相関解析試験では，UGT2B7 のマーカー反応であるモルヒネ 3-グルクロン酸抱合体化及びモルヒネ 6-グルクロン酸抱合体化とナルメフェン 3-*O*-グルクロン酸抱合体化にのみ強い相関性が認められた（それぞれ r = 0.870 及び 0.860）。UGT1A3 は適切なマーカー反応がなく，また UGT1A8 はヒト肝臓に発現していないため相関解析試験は実施していない。ナルメフェンからナルメフェン 3-*O*-

グルクロン酸抱合体の生成には主に UGT2B7 が関与し，UGT1A3 も一部関与すると考えられた。肝外組織では UGT1A8 も関与していると考えられた。

2.6.4.5.5　CYP 及び UGT 阻害

（概要表 2.6.5.12，資料番号 4.2.2.4-08~10）

ヒト肝ミクロソームに CYP 分子種選択的プローブ基質及び 0.1～100 μmol/L 被験物質（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，ノルナルメフェン 3-*O*-グルクロン酸抱合体及びノルナルメフェン 3-*O*-硫酸抱合体）を添加し，CYP 阻害作用を検討した。ナルメフェンは CYP2D6 を直接阻害し，IC_{50} 値は 18 μmol/L であった。検討した他の CYP 分子種（CYP1A2，2A6，2B6，2C8，2C9，2C19，2E1 及び 3A4/5）に対するナルメフェンの IC_{50} 値は 100 μmol/L より大きかった。ナルメフェン 3-*O*-グルクロン酸抱合体，ノルナルメフェン及びノルナルメフェン 3-*O*-グルクロン酸抱合体では検討したすべての CYP 分子種に対する IC_{50} 値は 100 μmol/L より大きかった。検討したすべての被験物質で，すべての CYP 分子種に対して時間依存性又は代謝依存性阻害は認められなかった。

ヒト肝ミクロソームに UGT 分子種選択的プローブ基質及び 0.1～100 μmol/L ナルメフェンを添加し，UGT 阻害作用を検討した。検討したすべての UGT 分子種（UGT1A1，1A4，1A6，1A9 及び 2B7）に対するナルメフェンの IC_{50} 値は 100 μmol/L より大きかった。

2.6.4.5.6　CYP 誘導

（概要表 2.6.5.12，資料番号 4.2.2.4-11）

3 ドナーから採取した個体別ヒト新鮮初代培養肝細胞にナルメフェンを 1 日 1 回, 3 日間添加し，CYP 発現に及ぼす影響を検討した。ナルメフェンは 0.01～10 μmol/L の濃度で検討した CYP 分子種（CYP1A2，2A6，2B6，2C8，2C9，2C19 及び 3A4/5）のいずれの酵素活性も 2 倍以上上昇させず，顕著な mRNA レベルの上昇も引き起こさなかった。

2.6.4.5.7　ADH 阻害

（概要表 2.6.5.12，資料番号 4.2.2.4-12）

ヒト肝サイトゾルにプローブ基質（イソプロパノール）及び 3～1000 μmol/L ナルメフェンを添加し ADH 阻害作用を検討した。ADH に対するナルメフェンの IC_{50} 値は 1000 μmol/L より大きかった。

2.6.4.6　排泄

2.6.4.6.1　ラット

（概要表 2.6.5.13，資料番号 4.2.2.2-03）

雌雄ラットに ^{14}C-ナルメフェンを 100 mg/kg で単回経口投与後，放射能は主に糞中に排泄された。投与後 168 時間までの尿及び糞中への放射能排泄率は，雄ラットではそれぞれ 28.86%及び 63.08%，雌ラットではそれぞれ 37.78%及び 50.26%であった。総回収率は 98.32%～99.85%であった。排泄に顕著な性差は認められなかった（表 2.6.4-6）。

表 2.6.4-6　^{14}C-ナルメフェンをラット及びイヌに単回経口投与時の放射能の排泄率

動物種	投与量 (mg/kg)	性別	168 時間までの累積排泄率（投与量に対する割合，%）		
			尿	糞	合計 [a]
ラット	100	雄	28.86 ± 3.044	63.08 ± 2.741	99.85 ± 1.249
		雌	37.78 ± 5.348	50.26 ± 1.920	98.32 ± 0.516
イヌ	4	雄	42.35 ± 0.217	56.00 ± 4.443	102.0 ± 2.888
		雌	43.45 ± 3.501	57.22 ± 3.589	102.8 ± 1.293

平均値 ± 標準偏差（n = 3）

[a]：ケージ洗浄液等を含む

＜資料番号 4.2.2.2-03：Table 7 及び 8，資料番号 4.2.2.2-05：Table 7 及び 8 より作成＞

2.6.4.6.2　イヌ

（概要表 2.6.5.13，資料番号 4.2.2.2-05）

雌雄イヌに ^{14}C-ナルメフェンを 4 mg/kg で単回経口投与後，放射能は主に糞中に排泄された。投与後 168 時間までの尿及び糞からの放射能排泄率は，雄イヌでは 42.35%及び 56.00%，雌イヌでは 43.45%及び 57.22%であった。総回収率は 102.0%～102.8%であった。排泄に顕著な性差は認められなかった（表 2.6.4-6）。

2.6.4.6.3　胆汁排泄

（概要表 2.6.5.14，資料番号 4.2.2.2-03）

雌雄胆管カニュレーションラットに ^{14}C-ナルメフェンを 100 mg/kg で単回経口投与後，放射能は主に胆汁中に排泄された。投与後 48 時間までの尿，糞及び胆汁からの放射能排泄率は，雄ラットでそれぞれ 21.74%，3.288%及び 64.50%，雌ラットでそれぞれ 23.72%，3.755%及び 64.15%であった。総回収率は 98.55%～101.2%であった。尿（ケージ洗浄液含む）及び胆汁排泄率の合計から求めたナルメフェンの吸収率は 94.4%～96.8%であった。ラットにおける主排泄経路は胆汁中排泄を介した糞中排泄であると考えられた。

2.6.4.6.4　乳汁排泄

（概要表 2.6.5.7，資料番号 4.2.2.3-05）

分娩後約 1 週間の授乳中ラットに ^{14}C-ナルメフェンを 2 mg/kg で単回静脈内投与したとき，血液中及び乳汁中放射能の C_{max} は 497 及び 1430 ng eq/mL，AUC_t は 2000 及び 3100 ng eq·h/mL であ

り，^{14}C-ナルメフェン由来成分の一部は乳汁に移行することが認められた（図 2.6.4-7）。

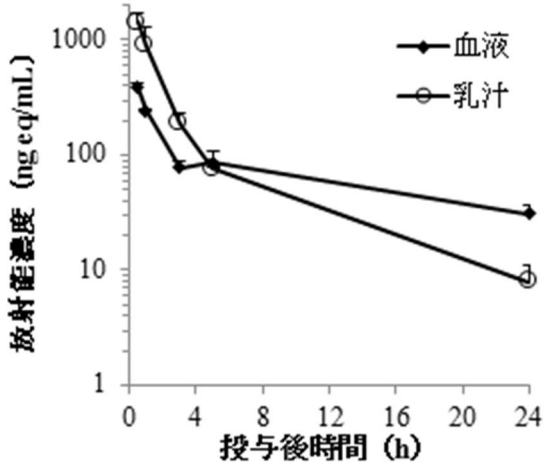


図 2.6.4-7　　^{14}C-ナルメフェン 2 mg/kg を授乳中のラットに単回静脈内投与時の血液及び乳汁中放射能推移（平均値 + 標準偏差，n = 3）

＜資料番号 4.2.2.3-05：Table 2 より作成＞

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

（概要表 2.6.5.15，資料番号 4.2.2.6-01）

ヒト MDR1，BCRP，MRP2，OATP1B1，OATP1B3 及び OCT1 発現細胞を用いて，^{14}C-ナルメフェンの基質性を検討した結果，ナルメフェンは 0.1～10 μmol/L で検討したすべてのトランスポーターへの基質性を認めなかった。

ヒト MDR1，BCRP，MRP2，BSEP，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT1 及び OCT2 発現細胞及び各トランスポーター典型基質を用いて，ナルメフェンのトランスポーター阻害作用を検討した。OCT1 及び OCT2 に対する IC_{50} 値はそれぞれ 1.21 及び 7.37 μmol/L であった。MDR1，BCRP 及び MRP2 に対するナルメフェンの IC_{50} 値は 1000 μmol/L より大きく，BSEP，OATP1B1，OATP1B3，OAT1 及び OAT3 に対するナルメフェンの IC_{50} 値は 150 μmol/L より大きかった。

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

特記すべき試験は実施していない。

2.6.4.9　考察及び結論

ナルメフェンは単回経口投与後，速やかに消化管より吸収され，血漿中濃度はラットにおいて投与量比を上回って増加した。ラット及びイヌで吸収における顕著な性差は認められなかった。ラット及びイヌの血液中放射能濃度推移には 2 峰性が認められ，腸管循環の可能性が考えられた。ナルメフェンの絶対的生物学的利用率はイヌで 10.1%，ラットでの吸収率は 94.4%以上であった。イヌにおいては経口投与後の投与放射能の 40%以上が尿から排泄されており，初回通過効果の影響が推察された。イヌにおけるナルメフェンの分布容積は体水分量よりも大きく，本薬は吸収後速やかに体内へ分布すると考えられた。*In vitro* 膜透過性試験より，ナルメフェンの良好な膜透過性が確認された。

ラットに ^{14}C-ナルメフェンを単回経口投与したとき，放射能が高濃度に分布した組織は肝臓及び腎臓であり，代謝及び排泄に関連する部位に高い放射能が認められた。薬物は速やかに吸収され投与後 1 時間にほとんどの組織内放射能濃度はピークに達した。投与後 48 時間には大半の組織で放射能は検出下限未満となった。脳内放射能濃度は血液中放射能濃度以下であった。雄における多くの組織での放射能濃度は投与後 1 時間で雌より高かったが，投与後 6 時間以降で差は認められなかった。^{14}C-ナルメフェンを有色ラットに単回経口投与したとき，白色ラットに比べブドウ膜で高い放射能濃度を示し，その消失も遅かったことから，^{14}C-ナルメフェン由来成分はメラニン含有組織に対して親和性があると考えられた。^{14}C-ナルメフェンを妊娠ラットに単回静脈内投与したとき，胎児中に母体血液と同程度以下の放射能が認められた。ナルメフェンの *in vitro* 血液/血球濃度比はラットで 1.26，イヌで 1.33 であり，血球及び血漿への分配に明確な差は認められなかった。ナルメフェンはラット及びイヌ血清たん白並びにヒト血漿たん白に対して 42%以下と低い結合率を示した。

ラット，イヌ及びヒトにおけるナルメフェンの代謝について *in vitro* 及び *in vivo* で検討した結果，13 種類の代謝物が確認され，そのうち 6 種類の化学構造が同定された。ラット，イヌ及びヒトに ^{14}C-ナルメフェンを単回経口投与後，ナルメフェンは大部分が代謝物として検出され，血漿中ナルメフェン濃度は低かった。ナルメフェンの主要代謝経路はナルメフェン 3-*O*-グルクロン酸抱合体を生成する抱合反応及びナルメフェンからノルナルメフェンを経てノルナルメフェン 3-*O*-グルクロン酸抱合体を生成する抱合反応であった。ラットで代謝に顕著な性差は認められず，イヌでは雄のみ又は雌のみに存在する代謝物がそれぞれ 1 つ確認された。ヒト肝ミクロソーム及び発現系ミクロソームによる *in vitro* 代謝試験の結果より，ノルナルメフェンへの代謝には CYP3A4/5 が，ナルメフェン 3-*O*-グルクロン酸抱合体化には UGT2B7（主たる酵素），UGT1A3 及び UGT1A8 が関与すると考えられた。

^{14}C-ナルメフェンを単回経口投与したとき，ラットの尿，糞及び胆汁中放射能排泄率はそれぞれ 28.86%～37.78%，50.26%～63.08%及び 64.25%～64.50%，イヌの尿及び糞中放射能排泄率はそれぞれ 42.35%～43.45%及び 56.00%～57.22%であり，尿中には抱合代謝物が，糞には非抱合代謝物が主に排泄された。ラット及びイヌで尿中への未変化体の排泄はほとんど見られず，ナルメフェンは代謝によって大部分が消失すると考えられた。ラット及びイヌで排泄に顕著な性差は認められなかった。授乳ラットに ^{14}C-ナルメフェンを単回静脈内投与したとき，放射能の乳汁移行が認められた。

ナルメフェンはCYP2D6を直接阻害し，IC_{50}値は18 µmol/Lであった。その他主要CYP分子種，主要UGT分子種及びADH阻害作用は低く，IC_{50}値は100 µmol/Lより大きかった。CYP誘導作用は10 µmol/Lまでの濃度で認められなかった。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*-グルクロン酸抱合体及びノルナルメフェン3-*O*-硫酸抱合体の主要CYP分子種に対するIC_{50}値はすべて100 µmol/Lより大きかった。ナルメフェンはヒトトランスポーターMDR1，BCRP，MRP2，OATP1B1，OATP1B3及びOCT1への基質性は有しておらず，OCT1（IC_{50}値：1.21 µmol/L）及びOCT2（IC_{50}値：7.37 µmol/L）に阻害作用を示したが，MDR1，BCRP，MRP2，BSEP，OATP1B1，OATP1B3，OAT1及びOAT3には顕著な阻害作用を示さなかった。ナルメフェン20 mgを被験者に1日1回7日間反復経口投与後の血中濃度（C_{max}）は22.3 ng/mLであり（資料番号5.3.3.5-02参照），ナルメフェンがCYP，UGT及びトランスポーター阻害並びにCYP誘導により臨床的に問題となる薬物相互作用を引き起こす可能性はきわめて低いと考えられた。代謝の主要経路であるグルクロン酸抱合体化が阻害されてもAUCは2倍以上大きくなることはまれであるとの文献報告もあり[3]，ナルメフェンが他の薬剤からの相互作用を受ける可能性も低いと考えられた。

以上，非臨床におけるナルメフェンの薬物動態に関して，本承認申請をサポートする試験成績が得られた。

2.6.4.10　図表

本文中に記載した。

2.6.4.11　引用文献

1 Jane Hsiao, Ross Dixon Nalmefene: quantitation of a new narcotic antagonist in human plasma using high performance-liquid chromatography with electrochemical detection. Res Commun Chem Pathol Pharmacol 1983:42(3):449-54.

2 Ross Dixon, Jane Hsiao, Hon-Bin Hsu, Maciej Smulkowski, Tza-Ming-Chan, et al. Isolation of a novel morphinan 3-*O*-diglucuronide metabolite from dog urine. Pharm Res 1989;6:28-32.

3 J.Andrew Williams, Ruth Hyland, Barry C. Jones, Dennis A. Smith, Susan Hurst, et al. Drug-drug interactions for UDP-glucuronosyltransferase substrates: a pharmacokinetic explanation for typically observed low exposure (AUC_I/AUC) ratios. Drug Metab Dispos 2004;32:1201-8.

セリンクロ錠　10mg

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.6.5 薬物動態試験概要表

大塚製薬株式会社

目次

目次 2

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 3

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 6

2.6.5.3 薬物動態試験： 吸収：単回投与 9

2.6.5.4 薬物動態試験： 吸収：*in vitro* 試験 11

2.6.5.5 薬物動態試験： 分布 12

2.6.5.6 薬物動態試験： たん白結合 19

2.6.5.7 薬物動態試験： 妊娠又は授乳動物における試験 20

2.6.5.8 薬物動態試験： その他の分布試験 22

2.6.5.9 薬物動態試験： 代謝：*In Vivo* 23

2.6.5.10 薬物動態試験： 代謝：*In Vitro* 28

2.6.5.11 薬物動態試験： 推定代謝経路 31

2.6.5.12 薬物動態試験： 薬物代謝酵素の誘導／阻害 32

2.6.5.13 薬物動態試験： 排泄 40

2.6.5.14 薬物動態試験： 排泄：胆汁中 44

2.6.5.15 薬物動態試験： 薬物相互作用 45

2.6.5.16 薬物動態試験： その他 47

2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表

2.6.5.1　　薬物動態試験　　一覧表（1）　　被験物質：ナルメフェン

試験の表題あるいは内容	動物種	試料	測定方法	実施施設	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
分析法及びバリデーション						
ナルメフェン及びノルナルメフェンの定量法バリデーション	マウス	血漿	LC/MS/MS	[redacted]（フィンランド）	90-43102	4.2.2.1-01
ナルメフェン及びノルナルメフェンの定量法バリデーション	マウス，イヌ	血漿	LC/MS/MS	[redacted]（フィンランド）	90-43103 及び 90-43104	4.2.2.1-02
ナルメフェン及びノルナルメフェンの定量法バリデーション	ラット	血漿	LC/MS	[redacted]（フィンランド）	BTT31-AD038	4.2.2.1-03
ナルメフェン及び代謝物の定量法バリデーション	ラット	血漿	LC/MS/MS	H.Lundbeck A/S（デンマーク）	12383	4.2.2.1-04
ナルメフェン及びノルナルメフェンの定量法バリデーション	ラット	血漿	LC/MS/MS	H.Lundbeck A/S（デンマーク）	12422	4.2.2.1-05
総ナルメフェン及び総ノルナルメフェンの定量法バリデーション [a]	ラット	血漿	LC/MS/MS	H.Lundbeck A/S（デンマーク）	12423	4.2.2.1-06
ナルメフェンの定量法バリデーション	ウサギ	血漿	LC/MS/MS	[redacted]（フィンランド）	CRST185	4.2.2.1-07
ナルメフェン及びノルナルメフェンの定量法バリデーション	イヌ	血漿	LC/MS/MS	[redacted]（フィンランド）	90-43101	4.2.2.1-08
ナルメフェン及びノルナルメフェンの定量法バリデーション	イヌ	血漿	LC/MS/MS	H.Lundbeck A/S（デンマーク）	12384	4.2.2.1-09
ノルナルメフェンの定量法バリデーション	イヌ	血漿	LC/MS/MS	H.Lundbeck A/S（デンマーク）	13059	4.2.2.1-10
総ナルメフェン及び総ノルナルメフェンの定量法バリデーション [a]	イヌ	血漿	LC/MS/MS	H.Lundbeck A/S（デンマーク）	12386	4.2.2.1-11
ナルメフェン及び代謝物の定量法バリデーション	イヌ	血漿	LC/MS/MS	H.Lundbeck A/S（デンマーク）	12385	4.2.2.1-12

[a]：試料を β-グルクロニダーゼで加水分解後に固相抽出し，LC/MS/MS でナルメフェン又はノルナルメフェンの総濃度を測定した。

（続く）

2.6.5.1　　薬物動態試験　　一覧表（2）　　被験物質：ナルメフェン

試験の表題あるいは内容	動物種	投与経路	測定方法	実施施設	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
吸収						
単回投与試験	ラット，イヌ	静脈内 経口	LSC	[redacted]（米国） [redacted]（米国）	ADME-110	4.2.2.2-01 （参考資料）
	ラット	経口	LC/MS	[redacted]（フィンランド） [redacted]（フィンランド）	BTT31-PD097	4.2.2.2-02
	ラット	経口	LSC	[redacted]（英国）	12536	4.2.2.2-03
	テレメーター装着イヌ	静脈内 経口	LC/MS/MS	[redacted]（英国）	DAQL1000	4.2.2.2-04
	イヌ	経口	LSC	[redacted]（英国）	12537	4.2.2.2-05
in vitro 吸収	MDCKII 細胞	*In vitro*	LSC	[redacted]（オランダ）	13900	4.2.2.2-06
分布						
臓器，組織分布	ラット，イヌ	静脈内 経口	LSC	[redacted]（米国） [redacted]（米国）	ADME-110	4.2.2.2-01 （参考資料）
	ラット	経口	QWBA	[redacted]（英国）	12535	4.2.2.3-01
	ラット	静脈内	LSC	[redacted]（米国）	DD-93-053-007	4.2.2.3-02 （参考資料）
たん白結合及び血液/血漿比	ラット，イヌ	*In vitro*	LSC	[redacted]（米国）	DD-93-053-006	4.2.2.3-03
たん白結合	ヒト血漿	*In vitro*	LC/MS	[redacted]（フィンランド）	BTT31-AD036	4.2.2.3-04
妊娠動物における臓器，組織分布	ラット	静脈内	QWBA LSC	[redacted] （英国）	HRC/ANQ 60/930755	4.2.2.3-05
代謝						
in vivo 代謝	ラット，イヌ	静脈内	HPLC/FSA LC/MS	[redacted]（米国）	DD-93-053-005	4.2.2.4-01 （参考資料）
	ラット，イヌ，ヒト	経口	HPLC/FSA LC/MS/MS	H.Lundbeck A/S（デンマーク）	13081, 14020, 17304	4.2.2.4-02 4.2.2.4-03 4.2.2.4-04

（続く）

2.6.5.1　　薬物動態試験　　一覧表（3）　　被験物質：ナルメフェン

試験の表題あるいは内容	動物種	投与経路	測定方法	実施施設	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
代謝（続き）						
in vitro 代謝	ラット肝ミクロソーム，ラット肝スライス	*In vitro*	LC/MS	[redacted]（米国）	DD-93-053-004	4.2.2.4-05（参考資料）
in vitro 代謝における CYP の関与	ヒト組換え CYP，ヒト肝ミクロソーム	*In vitro*	LC/MS/MS	H.Lundbeck A/S（デンマーク）	13841	4.2.2.4-06
in vitro 代謝における UGT の関与	ヒト組換え UGT，ヒト肝ミクロソーム	*In vitro*	LC/MS/MS	[redacted]（米国）	13839	4.2.2.4-07
ナルメフェン及び代謝物（3 種類）による CYP 阻害	ヒト肝ミクロソーム	*In vitro*	LC/MS/MS	[redacted]（米国）	13278	4.2.2.4-08
ノルナルメフェン 3-*O*-硫酸抱合体による CYP 阻害	ヒト肝ミクロソーム	*In vitro*	LC/MS/MS	[redacted]（米国）	14244	4.2.2.4-09
ナルメフェンによる UGT 阻害	ヒト肝ミクロソーム	*In vitro*	LC/MS/MS	[redacted]（米国）	13840	4.2.2.4-10
ナルメフェンによる CYP 誘導	新鮮ヒト肝細胞	*In vitro*	LC/MS/MS qRT-PCR	[redacted]（米国）	13284	4.2.2.4-11
ナルメフェンによる ADH 阻害	ヒト肝サイトゾル	*In vitro*	Absorbance	[redacted]（米国）	16350	4.2.2.4-12
排泄						
排泄プロファイル	ラット，イヌ	静脈内 経口	LSC	[redacted]（米国） [redacted]（米国）	ADME-110	4.2.2.2-01（参考資料）
	ラット	経口	LSC	[redacted]（英国）	12536	4.2.2.2-03
	ラット	静脈内	LSC	[redacted]（米国）	DD-93-053-007	4.2.2.3-02（参考資料）
	イヌ	経口	LSC	[redacted]（英国）	12537	4.2.2.2-05
授乳動物における乳汁移行性	ラット	静脈内	LSC	[redacted]（英国）	HRC/ANQ 60/930755	4.2.2.3-05
薬物動態学的薬物相互作用						
ナルメフェンと膜トランスポーターとの相互作用	HEK293 細胞，MDCKII 細胞，膜ベシクル	*In vitro*	LSC	[redacted]（オランダ）	13901	4.2.2.6-01

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験（1）　被験物質：ナルメフェン

試料	測定法	測定対象	LLOQ (ng/mL)	長期安定性	適応試験番号	報告書番号	資料番号
マウス血漿	LC/MS/MS	ナルメフェン ノルナルメフェン	0.4 0.4	-	2202/004	90-43102	4.2.2.1-01
マウス血漿	LC/MS/MS	ナルメフェン ノルナルメフェン	-	−80°C で 22 ヵ月間	2202/004	90-43103 及び 90-43104	4.2.2.1-02
ラット血漿	HPLC/EC	ナルメフェン ナルメフェン抱合体	50 200	-	TOX-109	[a]	-
ラット血漿	HPLC/EC	ナルメフェン ナルメフェン抱合体	12.5 200	-	TOX-113	[a]	-
ラット血漿	LC/MS	ナルメフェン ノルナルメフェン	10 160	-	BTT31-PD097	BTT31-AD038	4.2.2.1-03
ラット血漿	LC/MS/MS	ナルメフェン ノルナルメフェン ナルメフェン 3-*O*-グルクロン酸抱合体 [b]	0.1 1 5	−80°C で 33 週間	12662 12703 12701	12383	4.2.2.1-04
ラット血漿	LC/MS/MS	ナルメフェン ノルナルメフェン	0.1 1	-	12662 12703 12701	12422	4.2.2.1-05
ラット血漿	LC/MS/MS	総ナルメフェン [b] 総ノルナルメフェン [b]	5 50	-	12662	12423	4.2.2.1-06

-：測定せず

[a]：Res Commun Chem Pathol Pharmacol 1983:42(3):449-54 を元にした方法

[b]：試料を β-グルクロニダーゼで加水分解後に固相抽出し，LC/MS/MS でナルメフェン又はノルナルメフェンの総濃度を測定した。

試料	測定法	測定対象	LLOQ (ng/mL)	長期安定性	適応試験番号	報告書番号	資料番号
ウサギ血漿	LC/MS/MS	ナルメフェン	0.5	-	BTT31-PD024	CRST 185	4.2.2.1-07
イヌ血漿	HPLC/EC	ナルメフェン ナルメフェン抱合体	1.56 30	-	TOX-103	[a]	-
イヌ血漿	LC/MS/MS	ナルメフェン ノルナルメフェン	1 1	-	DAQL1000	90-43101	4.2.2.1-08
イヌ血漿	LC/MS/MS	ナルメフェン ノルナルメフェン	-	−20°C 及び−80°C で 22 ヵ月間	-	90-43103 及び 90-43104	4.2.2.1-02
イヌ血漿	LC/MS/MS	ナルメフェン ノルナルメフェン	0.1 1	-	12372	12384	4.2.2.1-09
イヌ血漿	LC/MS/MS	ノルナルメフェン	1	-	12385	13059	4.2.2.1-10
イヌ血漿	LC/MS/MS	総ナルメフェン [b] 総ノルナルメフェン [b]	5 50	-	12372	12386	4.2.2.1-11
イヌ血漿	LC/MS/MS	ナルメフェン ノルナルメフェン ナルメフェン 3-*O*-グルクロン酸抱合体 [b]	0.1 1 5	−80°C で 45 週間	12372	12385	4.2.2.1-12

-：測定せず

[a]：Res Commun Chem Pathol Pharmacol 1983:42(3):449-54 を元にした方法

[b]：試料を β-グルクロニダーゼで加水分解後に固相抽出し，LC/MS/MS でナルメフェン又はノルナルメフェンの総濃度を測定した。

動物種	測定法	測定間の精度 (%) ナルメフェン	ノルナルメフェン	測定間の真度 (%) ナルメフェン	ノルナルメフェン	報告書番号	資料番号
マウス	LC/MS/MS	5.4-6.1	6.9-11.5	95.6-101.3	103.1-113.7	90-43102	4.2.2.1-01
ラット	HPLC/EC	< 12 (< 7[c])	-	-	-	TOX-109[a]	-
ラット	HPLC/EC	6.3 (4.8[c])		-	-	TOX-113[a]	-
ラット	LC/MS	5.0-8.0	4.2-7.9	91.8-101.0	99.4-100.3	BTT31-AD038	4.2.2.1-03
ラット	LC/MS/MS	3.1-6.4	6.0-13.0	88.4-108	90.0-104	12422	4.2.2.1-05
ラット	LC/MS/MS	3.0-8.0[b]	1.5-7.9[b]	91.4-106[b]	94.9-104[b]	12423	4.2.2.1-06
ウサギ	LC/MS/MS	3.0-6.0	-	88.7-93.7	-	CRST 185	4.2.2.1-07
イヌ	HPLC/EC	< 12 (< 7[c])	-	-	-	TOX-103[a]	-
イヌ	LC/MS/MS	6.1-6.6	7.0-8.6	111.6-114.8	107.1-110.5	90-43101	4.2.2.1-08
イヌ	LC/MS/MS	-	5.7-11.0	-	89.4-95.8	13059	4.2.2.1-10
イヌ	LC/MS/MS	3.0-7.1[b]	1.1-4.1[b]	93.6-109[b]	86.3-97.6[b]	12386	4.2.2.1-11
イヌ	LC/MS/MS	1.3-7.7	2.1-7.6	98.1-103	93.4-104	12384	4.2.2.1-09

[a]：Res Commun Chem Pathol Pharmacol 1983:42(3):449-54 を元にした方法

[b]：試料を β-グルクロニダーゼで加水分解後に固相抽出し，LC/MS/MS でナルメフェン又はノルナルメフェンの総濃度を測定した。

[c]：ナルメフェン抱合体

2.6.5.3　薬物動態試験：　吸収：単回投与

2.6.5.3　薬物動態試験　　吸収：単回投与（1）　　被験物質：ナルメフェン，^{14}C-ナルメフェン

報告書番号：ADME-110，BTT31-PD097，資料番号：4.2.2.2-01（参考資料），4.2.2.2-02

動物種 (系統)	ラット (不明)	ラット (Sprague-Dawley)	ラット (Sprague-Dawley)	ラット (Sprague-Dawley)	ラット (Sprague-Dawley)	ラット (Sprague-Dawley)	ラット (Sprague-Dawley)
性別/動物数：	不明/2	雄/5	雄/5	雄/5	雄/5	雄/5	雄/5
給餌：	絶食下	絶食下	絶食下	絶食下	絶食下	絶食下	絶食下
溶媒/投与形態：	水溶液	水溶液	水溶液	水溶液	水溶液	水溶液	水溶液
投与方法：	強制経口	強制経口	強制経口	強制経口	強制経口	強制経口	強制経口
投与量 (mg/kg)：	5	50	50	100	100	150	150
放射能投与量 (MBq/kg)：	0.62	NA	NA	NA	NA	NA	NA
試料：	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿
測定対象：	放射能	ナルメフェン	ノルナルメフェン	ナルメフェン	ノルナルメフェン	ナルメフェン	ノルナルメフェン
測定法：	LSC	LC/MS	LC/MS	LC/MS	LC/MS	LC/MS	LC/MS
報告書番号：	ADME-110	BTT31-PD097	BTT31-PD097	BTT31-PD097	BTT31-PD097	BTT31-PD097	BTT31-PD097
薬物動態パラメータ							
t_{max} (h)	6.0[a]	0.30	0.25	0.25	0.30	0.25	0.25
C_{max} (ng/mL)	488 ng eq/mL	36.5	1658	498	4178	1446	6624
AUC_t (ng·h/mL)	NR	46.1[b]	1717[b]	448.6[b]	3930[b]	1495[b]	7043[b]
$t_{1/2}$ (h)	NR	2.7 (n = 4)	2.9 (n = 3)	0.8 (n = 5)	3.7 (n = 1)	1.0 (n = 2)	1.5 (n = 3)

NR：データなし　　NA：該当なし

[a]：2 峰性あり，最初のピーク（435 ng eq/mL）到達時間は 0.5 時間

[b]：試験報告書に記載の AUC 値（単位：ng·min/mL）を基に算出

2.6.5.3　　薬物動態試験　　吸収：単回投与（2）　　被験物質：ナルメフェン，^{14}C-ナルメフェン

報告書番号：ADME-110，12536，DAQL1000，12537，資料番号：4.2.2.2-01（参考資料），4.2.2.2-03～05

動物種 (系統)	ラット (Han Wistar)	ラット (Han Wistar)	イヌ (雑種)	イヌ (ビーグル)	イヌ (ビーグル)	イヌ (ビーグル)	イヌ (ビーグル)	イヌ (ビーグル)
性別/動物数：	雄/3	雌/3	不明/2	雄/4	雄/4	雄/4	雄/3	雌/3
給餌：	不明	不明	絶食下	投与 4 時間後に摂食	投与 4 時間後に摂食	投与 4 時間後に摂食	不明	不明
溶媒/投与形態：	水溶液	水溶液	水溶液	生理食塩水溶液	カプセル	カプセル	水溶液	水溶液
投与方法：	強制経口	強制経口	強制経口	静脈内	強制経口	強制経口	強制経口	強制経口
投与量 (mg/kg)：	100	100	42 mg/動物	1.5	50	50	4	4
放射能投与量 (MBq/kg)：	10	10	0.62 MBq/動物	NA	NA	NA	4	4
試料：	全血/血漿	全血/血漿	血漿	血漿	血漿	血漿	全血/血漿	全血/血漿
測定対象：	放射能	放射能	放射能	ナルメフェン	ナルメフェン	ノルナルメフェン	放射能	放射能
測定法：	LSC	LSC	LSC	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LSC	LSC
報告書番号	12536	12536	ADME-110	DAQL1000	DAQL1000	DAQL1000	12537	12537
薬物動態パラメータ								
t_{max} (h)	0.583/0.833	4.5/8.5	2.0	0.475	1.20	1.19	0.5/0.5	0.5/0.5
C_{max} (ng/mL)	6555/8474 (ng eq/mL)	4472/6662 (ng eq/mL)	1386 (ng eq/mL)	238	698	34.8	1540/2615 (ng eq/mL)	1332/2361 (ng eq/mL)
AUC_t (ng·h/mL)	87650/90200 (ng eq·h/mL)	99650/114400 (ng eq·h/mL)	NR	273	968	42.6	5638/9190 (ng eq·h/mL)	4624/8257 (ng eq·h/mL)
$t_{1/2}$ (h)	23.15/9.615	14.65/10.77	NR	1.23	1.18	NR	17.13/14.00	14.62/15.53

NR：データなし　　NA：該当なし

2.6.5.4　薬物動態試験　吸収：*in vitro* 試験　被験物質：^{14}C-ナルメフェン

報告書番号：13900，資料番号：4.2.2.2-06

試験系：MDCKII 細胞を用いた経細胞輸送

測定対象：放射能

測定法：液体シンチレーション計測

処理	$P_{app\ a\text{-}b}$ ($cm \times 10^{-6}$/sec)	$P_{app\ b\text{-}a}$ ($cm \times 10^{-6}$/sec)	透過係数の比 $P_{app\ b\text{-}a} / P_{app\ a\text{-}b}$
0.1 μmol/L ^{14}C-ナルメフェン	36.3 ± 1.43	40.4 ± 0.27	1.11
1 μmol/L ^{14}C-ナルメフェン	31.9 ± 2.67	37.0 ± 2.23	1.16
10 μmol/L ^{14}C-ナルメフェン	35.2 ± 1.72	40.6 ± 1.74	1.15
^{3}H-マンニトール	0.77 ± 0.23	0.25 ± 0.07	0.32
^{14}C-カフェイン	27.7 ± 1.75	28.9 ± 2.92	1.04

平均値 ± 標準偏差（n = 3）

a-b：頂端膜側から基底膜側への輸送

b-a：基底膜側から頂端膜側への輸送

2.6.5.5　薬物動態試験：　分布

2.6.5.5　薬物動態試験　分布（1）　被験物質：^{14}C-ナルメフェン

報告書番号：12535，資料番号：4.2.2.3-01

動物種：	白色（Han Wistar）ラット	**投与方法：**	強制経口
性別/動物数：	雄/各時点 1	**投与量 (mg/kg)：**	100
給餌：	ペレット飼料及び水を自由摂取	**放射能投与量 (MBq/kg)：**	10
溶媒/投与形態：	水溶液	**測定対象：**	放射能
計測時間：	1, 6, 12, 48 及び 168 h	**測定法：**	QWBA

組織/臓器	濃度（μg eq/g）				
	1 h	6 h	12 h	48 h	168 h
血液	5.31	2.27	1.77	0.423	BLQ
副腎	14.9	3.40	2.26	0.624	BLQ
動脈壁	8.10	2.26	2.08	BLQ	BLQ
骨髄	7.23	1.82	1.29	BLQ	BLQ
脳	1.17	0.402	BLQ	BLQ	BLQ
褐色脂肪	3.43	0.964	0.822	BLQ	BLQ
尿道球腺	11.9	NS	1.76	BLQ	BLQ
脈絡叢	4.55	1.31	0.866	BLQ	BLQ
精巣上体	6.83	1.82	1.12	BLQ	BLQ
眼窩外涙腺	25.4	4.25	2.39	BLQ	BLQ
ハーダー腺	9.81	2.15	1.12	BLQ	BLQ
眼窩内涙腺	19.1	3.53	2.24	BLQ	BLQ
腎臓全体	26.8	14.2	10.1	3.74	1.20
腎皮質内側	23.7	13.4	11.3	5.71	2.07
腎皮質外側	18.7	8.40	5.80	2.21	0.925
腎髄質	35.0	13.1	8.21	1.26	BLQ
水晶体	1.30	BLQ	0.599	BLQ	BLQ
肝臓	64.6	30.9	16.0	3.84	1.06
肺	3.51	2.90	2.40	0.421	BLQ

BLQ：組織濃度が定量下限未満　　NS：薄切未実施

2.6.5.5 薬物動態試験 分布（1）続き 被験物質：^{14}C-ナルメフェン

組織/臓器	濃度（μg eq/g）				
	1 h	6 h	12 h	48 h	168 h
下顎リンパ節	11.8	2.57	1.37	BLQ	BLQ
髄膜	3.26	1.00	0.997	BLQ	BLQ
骨格筋	7.12	1.25	0.710	BLQ	BLQ
心筋	6.20	1.62	1.08	BLQ	BLQ
鼻粘膜	1.90	0.630	0.585	BLQ	BLQ
皮膚	7.49	1.63	1.35	BLQ	BLQ
膵臓	20.1	3.25	1.86	BLQ	BLQ
歯根膜	5.82	1.47	1.22	BLQ	BLQ
松果体	8.21	2.19	1.84	0.523	BLQ
下垂体	18.1	4.72	2.48	BLQ	BLQ
包皮腺	10.4	2.76	1.06	BLQ	BLQ
前立腺	9.94	2.69	1.59	BLQ	BLQ
唾液腺	30.7	5.94	3.52	BLQ	BLQ
精嚢	6.12	3.15	1.48	BLQ	BLQ
脊髄	0.947	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
脾臓	13.5	3.61	2.54	0.825	0.576
精巣	3.48	2.25	1.73	0.388	BLQ
胸腺	8.50	1.33	0.822	BLQ	BLQ
甲状腺	11.3	5.68	4.88	2.31	1.04
舌	10.2	2.24	1.31	BLQ	BLQ
歯髄	5.13	2.40	1.77	BLQ	BLQ
ブドウ膜	6.94	1.87	1.20	BLQ	BLQ
白色脂肪	1.28	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
食道壁	48.8[a]	2.64[a]	2.25	BLQ	BLQ

BLQ：組織濃度が定量下限未満

[a]：消化管内容物の放射能が高濃度であったため，測定値が影響を受けた。

2.6.5.5　薬物動態試験　分布（2）　被験物質：^{14}C-ナルメフェン

報告書番号：12535，資料番号：4.2.2.3-01

動物種：	白色（Han Wistar）ラット	**投与方法：**	強制経口
性別/動物数：	雌/各時点 1	**投与量 (mg/kg)：**	100
給餌：	ペレット飼料及び水を自由摂取	**放射能投与量 (MBq/kg)：**	10
溶媒/投与形態：	水溶液	**測定対象：**	放射能
計測時間：	1, 6, 12, 48 及び 168 h	**測定法：**	QWBA

組織/臓器	濃度（µg eq/g）				
	1 h	6 h	12 h	48 h	168 h
血液	4.05	2.64	1.95	BLQ	BLQ
副腎	4.90	2.86	2.41	1.08	0.490
動脈壁	4.52	2.10	2.09	BLQ	BLQ
骨髄	6.86	1.16	1.15	0.489	BLQ
脳	1.74	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
褐色脂肪	2.37	0.987	1.09	BLQ	BLQ
脈絡叢	2.25	0.606	0.491	BLQ	BLQ
陰核腺	8.35	3.08	3.30	0.429	BLQ
眼窩外涙腺	21.8	NS	NS	NS	NS
ハーダー腺	14.9	1.87	1.53	0.381	BLQ
眼窩内涙腺	16.9	7.44	4.94	0.826	BLQ
腎臓全体	12.4	11.7	6.61	3.01	1.13
腎皮質内側	10.7	10.5	9.06	5.85	2.14
腎皮質外側	11.0	6.08	5.03	2.14	0.683
腎髄質	12.5	7.17	5.96	0.760	BLQ
水晶体	0.549	0.886	BLQ	BLQ	BLQ
肝臓	23.0	22.2	15.3	2.55	0.720
肺	5.07	3.94	2.44	0.717	BLQ

BLQ：組織濃度が定量下限未満　NS：薄切未実施

2.6.5.5 薬物動態試験 分布（2）続き 被験物質：^{14}C-ナルメフェン

組織/臓器	濃度（μg eq/g）				
	1 h	6 h	12 h	48 h	168 h
下顎リンパ節	5.04	NS	1.76	0.379	BLQ
髄膜	2.00	0.632	0.808	BLQ	BLQ
骨格筋	2.52	0.698	0.563	BLQ	BLQ
心筋	2.72	1.26	0.990	BLQ	BLQ
鼻粘膜	1.48	0.584	0.725	BLQ	BLQ
皮膚	3.77	1.75	1.22	BLQ	BLQ
卵巣	2.72	1.09	1.34	BLQ	BLQ
膵臓	7.08	2.42	2.11	BLQ	BLQ
歯根膜	3.74	1.45	1.50	1.11	BLQ
松果体	4.04	1.91	1.77	0.605	BLQ
下垂体	8.31	2.98	2.18	0.662	BLQ
唾液腺	22.3	4.76	3.03	0.467	BLQ
脊髄	1.62	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
脾臓	9.45	3.26	3.27	2.20	1.30
胸腺	5.41	1.35	0.961	BLQ	BLQ
甲状腺	5.40	4.57	3.56	1.37	1.75
舌	3.82	1.33	1.23	BLQ	BLQ
歯髄	3.19	1.22	1.76	BLQ	BLQ
子宮	5.61	2.40	1.97	0.576	BLQ
ブドウ膜	3.08	1.71	1.63	BLQ	BLQ
白色脂肪	1.45	0.391	0.526	BLQ	BLQ
食道壁	6.06[a]	2.63[a]	1.10	1.15[a]	BLQ

BLQ：組織濃度が定量下限未満

[a]：消化管内容物の放射能が高濃度であったため，測定値が影響を受けた。

2.6.5.5　薬物動態試験　分布（3）　被験物質：^{14}C-ナルメフェン

報告書番号：12535，資料番号：4.2.2.3-01

動物種：	有色（Lister-Hooded）ラット	**投与方法：**	強制経口
性別/動物数：	雄/各時点 1	**投与量 (mg/kg)：**	100
給餌：	ペレット飼料及び水を自由摂取	**放射能投与量 (MBq/kg)：**	10
溶媒/投与形態：	水溶液	**測定対象：**	放射能
計測時間：	1, 6, 12, 48, 168, 336 及び 504 h	**測定法：**	QWBA

組織/臓器	濃度（µg eq/g）						
	1 h	6 h	12 h	48 h	168 h	336 h	504 h
血液	4.84	1.82	2.29	0.311	BLQ	0.218	BLQ
副腎	8.90	1.89	2.14	0.673	BLQ	BLQ	NS
動脈壁	9.20	2.06	2.03	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
骨髄	6.50	1.45	1.30	0.445	BLQ	BLQ	BLQ
脳	1.31	0.449	0.318	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
褐色脂肪	2.56	0.703	0.826	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
尿道球腺	15.3	4.22	2.74	0.284	BLQ	BLQ	BLQ
脈絡叢	6.51	1.13	1.15	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
精巣上体	4.71	2.24	1.76	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
眼窩外涙腺	10.7	NS	2.29	0.285	BLQ	BLQ	BLQ
ハーダー腺	7.83	1.51	1.49	0.352	BLQ	BLQ	BLQ
眼窩内涙腺	11.8	3.36	2.74	0.233	BLQ	BLQ	BLQ
腎臓全体	26.4	10.9	11.1	4.82	0.998	0.348	0.223
腎皮質内側	27.9	14.1	15.0	9.59	1.80	0.575	0.285
腎皮質外側	23.3	6.63	7.5	1.89	0.532	0.317	0.235
腎髄質	27.1	6.07	6.73	0.644	0.197	BLQ	BLQ
水晶体	0.321	0.282	0.249	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
肝臓	69.9	22.5	17.3	3.31	0.433	0.215	BLQ
肺	11.9	2.71	3.21	0.433	BLQ	BLQ	BLQ

BLQ：組織濃度が定量下限未満　NS：薄切未実施

組織/臓器	濃度（μg eq/g）						
	1 h	6 h	12 h	48 h	168 h	336 h	504 h
下顎リンパ節	7.74	1.71	1.81	0.354	BLQ	BLQ	BLQ
髄膜	4.49	1.25	1.30	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
骨格筋	4.96	1.03	0.784	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
心筋	5.63	1.43	1.21	0.216	BLQ	BLQ	BLQ
鼻粘膜	2.13	0.629	57.9[b]	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
非有色皮膚	6.27	1.59	1.70	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
膵臓	13.9	4.06	4.95	0.237	BLQ	BLQ	BLQ
歯根膜	6.19	1.09	1.62	0.303	BLQ	BLQ	BLQ
有色皮膚	7.00	1.61	3.19	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
松果体	6.62	1.82	1.70	0.402	BLQ	BLQ	BLQ
下垂体	15.5	4.07	3.23	0.475	BLQ	BLQ	BLQ
包皮腺	7.04	2.15	2.39	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
前立腺	6.55	2.10	2.21	0.338	BLQ	BLQ	BLQ
唾液腺	14.0	4.22	2.80	0.247	BLQ	BLQ	BLQ
精嚢	4.30	3.72	1.97	0.308	BLQ	BLQ	BLQ
脊髄	1.13	0.336	0.315	BLQ	BLQ	NS	BLQ
脾臓	8.34	2.55	NS	0.976	0.318	0.294	0.341
精巣	2.96	2.70	2.09	0.756	BLQ	BLQ	BLQ
胸腺	5.53	1.14	0.935	0.194	BLQ	BLQ	BLQ
甲状腺	9.30	NS	3.35	1.27	0.311	BLQ	0.316
舌	8.57	1.65	1.41	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
歯髄	7.10	1.79	1.16	0.328	BLQ	BLQ	BLQ
ブドウ膜	17.0	26.6	24.7	25.0	7.39	3.95	5.06
白色脂肪	0.774	0.202	0.253	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
食道壁	22.1[a]	1.87	14.0[a]	0.263	BLQ	BLQ	BLQ

BLQ：組織濃度が定量下限未満　　NS：薄切未実施

[a]：消化管内容物の放射能が高濃度であったため，測定値が影響を受けた。

[b]：数値が高く，この動物には投与ミスがあった可能性がある。

2.6.5.5 薬物動態試験 分布（4） 被験物質：^{14}C-ナルメフェン

報告書番号：DD-93-053-007，資料番号：4.2.2.3-02（参考資料）

動物種：	Sprague-Dawley ラット	**投与方法：**	静脈内
性別/動物数：	雄/4	**投与量 (mg/kg)：**	4.3
給餌：	16 時間絶食下	**放射能投与量：**	2.8 MBq/動物
溶媒/投与形態：	生理食塩水溶液（0.1 N 塩酸）	**測定対象：**	放射能
計測時間：	24 h	**測定法：**	液体シンチレーション計測

組織/臓器	投与量に対する割合 (%)
心臓	0.01 ± 0.01
肺	0.09 ± 0.01
膵臓	0.01 ± 0.00
胃	0.14 ± 0.21
脾臓	0.02 ± 0.00
腎臓	0.13 ± 0.01
精巣	0.04 ± 0.01
大腸	1.69 ± 1.82
小腸	0.63 ± 0.21
脳	0.01 ± 0.01
盲腸	2.79 ± 0.93
脂肪	0.02 ± 0.01
肝臓	0.81 ± 0.18
血液	0.09 ± 0.01
屠殺体	4.87 ± 0.50
尿	44.03 ± 7.20[a]
糞	35.89 ± 8.97[a]
全体	91.27 ± 1.28[a]

平均値 ± 標準偏差（n = 4, [a]：n = 3）

2.6.5.6　薬物動態試験：　たん白結合

2.6.5.6　薬物動態試験　<u>たん白結合</u>　被験物質：ナルメフェン，^{14}C-ナルメフェン

報告書番号：DD-93-053-006，BTT31-AD036，資料番号：4.2.2.3-03，4.2.2.3-04

試験系：限外濾過法による *in vitro* たん白結合

被験物質：^{14}C-ナルメフェン（ラット及びイヌ）及びナルメフェン（ヒト）

測定対象：放射能（ラット及びイヌ）及びナルメフェン（ヒト）

測定法：液体シンチレーション計測（ラット及びイヌ）及び LC/MS（ヒト）

動物種（系統）	試料	被験物質濃度（ng/mL）	たん白結合率（%）	濃度間の平均値（%）
ラット（Sprague-Dawley）	血清	10	28 ± 4	33
	血清	20	33 ± 4	
	血清	200	40 ± 5	
	血清	2000	29 ± 6	
イヌ（ビーグル）	血清	10	31 ± 4	42
	血清	20	44 ± 2	
	血清	200	54 ± 2	
	血清	2000	40 ± 3	
ヒト	血漿	10	33.1 ± 7.2	32
	血漿	50	31.6 ± 3.8	
	血漿	100	31.7 ± 6.6	

平均値 ± 標準偏差（n = 3；同一試料から 3 分注）

2.6.5.7　薬物動態試験：　妊娠又は授乳動物における試験

2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験　胎盤通過性　被験物質：^{14}C-ナルメフェン

報告書番号：HRC/ANQ60/930755，資料番号：4.2.2.3-05

動物種：	Sprague-Dawley ラット	**投与方法：**	静脈内
妊娠日数/動物数：	妊娠 15 日/3	**投与量 (mg/kg)：**	2
給餌：	ペレット飼料及び水を自由摂取	**放射能投与量 (MBq/kg)：**	3.76
溶媒/投与形態：	0.05 mol/L 酢酸緩衝液溶液	**測定対象：**	放射能
計測時間：	1, 3, 6, 24 及び 72 h	**測定法：**	液体シンチレーション計測

組織/臓器	濃度 (μg eq/g)				
	1 h	3 h	6 h	24 h	72 h
羊水	0.100 ± 0.009	0.034 ± 0.002	0.024 ± 0.003	0.008 ± 0.001	<0.003
乳腺	1.11 ± 0.11	0.198 ± 0.018	0.071 ± 0.010	0.018 ± 0.003	0.008 ± 0.001
胎盤	0.661 ± 0.043	0.134 ± 0.019	0.053 ± 0.018	0.019 ± 0.002	0.007 ± 0.001
血漿	0.253 ± 0.017	0.128 ± 0.099	0.093 ± 0.003	0.015 ± 0.003	-[a]
胎児全身	0.238 ± 0.006	0.053 ± 0.005	0.025 ± 0.001	0.006 ± 0.001	<0.001
脳	0.466 ± 0.025	0.070 ± 0.004	0.018 ± 0.001	0.004 ± 0.002	<0.002
眼	0.217 ± 0.002	0.069 ± 0.005	0.038 ± 0.006	0.008 ± 0.002	0.002 ± 0.001
心臓	0.427 ± 0.011	0.101 ± 0.030	0.048 ± 0.003	0.014 ± 0.003	0.006 ± 0.002
腎臓	1.89 ± 0.10	0.635 ± 0.119	0.428 ± 0.013	0.148 ± 0.027	0.082 ± 0.006
肝臓	1.58 ± 0.08	0.988 ± 0.490	0.872 ± 0.109	0.122 ± 0.006	0.042 ± 0.014
肺	1.57 ± 0.20	0.752 ± 0.031	0.603 ± 0.049	0.323 ± 0.108	0.175 ± 0.022
卵巣	0.924 ± 0.182	0.166 ± 0.023	0.067 ± 0.004	0.018 ± 0.004	0.008 ± 0.002
子宮	0.745 ± 0.084	0.172 ± 0.034	0.095 ± 0.038	0.020 ± 0.003	0.006 ± 0.001
全血	0.246 ± 0.020	0.116 ± 0.060	0.086 ± 0.002	0.030 ± 0.007	0.019 ± 0.003

平均値 ± 標準偏差。ただし，胎児は 1 動物あたり 3 群の分析を行った（n = 9）。

[a]：2 動物における濃度は検出限界未満（投与量の 0.0029%未満）であった。残りの 1 動物における薬物量は投与量の 0.0032%であった。

2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験　乳汁中移行　被験物質：^{14}C-ナルメフェン

報告書番号：HRC/ANQ60/930755，資料番号：4.2.2.3-05

動物種：	Sprague-Dawley ラット	**投与方法：**	静脈内
分娩後日数/動物数：	約 1 週間/3	**投与量 (mg/kg)：**	2
給餌：	ペレット飼料及び水を自由摂取	**放射能投与量 (MBq/kg)：**	3.76
溶媒/投与形態：	0.05 mol/L 酢酸緩衝液溶液	**測定対象：**	放射能
計測時間：	0.5, 1, 3, 5 及び 24 h	**測定法：**	液体シンチレーション計測

組織/臓器	濃度 (µg eq/mL)				
	0.5 h	1 h	3 h	5 h	24 h
乳汁	1.43 ± 0.31	0.896 ± 0.389	0.188 ± 0.042	0.076 ± 0.002	0.008 ± 0.003
血漿	0.497 ± 0.084	0.290 ± 0.012	0.072 ± 0.023	0.102 ± 0.045	0.017 ± 0.010
全血	0.389 ± 0.031	0.244 ± 0.009	0.077 ± 0.011	0.086 ± 0.021	0.031 ± 0.006
全血/血漿	0.79 ± 0.06	0.85 ± 0.01	1.11 ± 0.24	0.89 ± 0.15	2.16 ± 0.85
乳汁/血漿	2.98 ± 1.04	3.06 ± 1.25	2.67 ± 0.45	0.83 ± 0.29	0.53 ± 0.16

平均値 ± 標準偏差

2.6.5.8　薬物動態試験：　その他の分布試験

2.6.5.8　薬物動態試験　*in vitro* 血液/血漿濃度比　被験物質：^{14}C-ナルメフェン

報告書番号：DD-93-053-006，資料番号：4.2.2.3-03

試験系：^{14}C-ナルメフェン（10 µg/mL）の *in vitro* 血液/血漿濃度比

測定対象：放射能

測定法：液体シンチレーション計測

動物種 (系統)	血液/血漿濃度比
ラット（Sprague-Dawley）	1.26 ± 0.02
イヌ（ビーグル）	1.33 ± 0.15

平均値 ± 標準偏差（n = 3，同一試料から 3 分注）

2.6.5.9　薬物動態試験：　代謝：*In Vivo*

2.6.5.9　薬物動態試験　代謝：*In Vivo*（1）　被験物質：^{14}C-ナルメフェン

報告書番号：13081，資料番号：4.2.2.4-02

動物種 (系統)	ラット（**Han Wistar**）
性別/動物数：	雄/3，雌/3（尿，糞）及び雄/6，雌/4（胆汁）
給餌：	ペレット飼料及び水を自由摂取
溶媒/投与形態：	水溶液
投与方法：	強制経口
投与量 (mg/kg)：	100
放射能投与量 (MBq/kg)	10
測定法：	LC/MS/MS 及びオフラインでの液体シンチレーション計測又は固体シンチレーション計測による放射能量測定

				投与量に対する割合 (%)														
動物種	性別	試料	計測時間 (h)	総放射能[a]	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12	M13	ナルメフェン	その他
ラット	雄	尿	0-168	28.85	15.36	0.27	7.60	0.41	0.03	2.20	0.52	0.06	0.03	0.03	-	-	0.15	0.02	2.07
		糞	0-168	63.07	0.14	0.87	46.69	1.09	0.30	0.71	0.12	0.55	0.24	0.21	-	-	-	4.57	7.40
		胆汁	0-48	64.50	9.79	0.26	0.41	0.35	0.93	48.30	0.74	0.16	0.10	0.06	-	-	0.64	0.34	2.35
	雌	尿	0-168	37.78	14.24	0.95	2.22	1.29	0.36	13.47	1.90	0.29	0.40	0.25	-	-	0.36	0.41	1.56
		糞	0-168	50.27	-	-	24.72	-	-	0.85	-	1.40	0.52	0.38		-	-	13.99	8.22
		胆汁	0-48	64.15	4.97	0.28	0.23	0.76	0.78	54.12	0.28	0.59	0.05	0.02	-	-	0.67	0.23	1.12
イヌ	雄	尿	0-168	42.35	0.28	-	-	0.33	0.77	26.87	-	0.04	0.14	-	2.48	9.88	0.55	0.12	0.73
		糞	0-168	56.00	-	-	1.93	-	0.74	1.09	0.59	1.13	0.63	0.45	-	-	-	44.12	5.11
	雌	尿	0-168	43.45	0.23	-	-	0.31	0.70	27.94	-	0.09	-	-	2.20	10.36	0.56	0.12	0.82
		糞	0-168	57.23	-	-	1.88	-	-	0.97	1.10	1.56	0.55	0.53	-	-	-	45.13	5.09

[a]：報告書番号 12536（ラット）及び報告書番号 12537（イヌ）での測定値

-：検出されず

2.6.5.9　　薬物動態試験　　代謝：*In Vivo*（2）　　被験物質：^{14}C-ナルメフェン

報告書番号：13081，17304，資料番号：4.2.2.4-02，4.2.2.4-04

動物種 (系統)	**ラット（Han Wistar）**
性別/動物数：	雄/3
給餌：	ペレット飼料及び水を自由摂取
溶媒/投与形態：	水溶液
投与方法：	強制経口
投与量 (mg/kg)：	100
放射能投与量 (MBq/kg)	10
測定法：	LC/MS/MS 及びオフラインでの液体シンチレーション計測又は固体シンチレーション計測による放射能量測定

代謝物	血漿中濃度（ng eq/mL）										
	0.25 h	0.5 h	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h	AUC_∞
	13410[a]	5037[a]	5911[a]	2285[a]	2380[a]	3707[a]	2924[a]	2458[a]	1459[a]	291[a]	（ng eq·h/mL ）
M1	1780	1832	1850	1226	1166	1475	1463	1736	910	223	25650
M2	71	60	78	82	47	92	34	23	12	0	597
M3	5612	763	382	338	231	360	215	40	141	13	4926
M4	130	118	335	86	136	124	75	45	43	-	1414
M13	66	36	71	17	23	51	24	21	11	-	NC
M5	58	35	82	10	18	24	15	-	-	-	244
M6	4444	1815	2620	368	620	1200	861	196	170	11	10329
M7	-	58	125	21	-	136	-	142	-	-	NC
M8	28	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3.5[b]
M9	97	15	26	-	-	8	6	-	-	-	121
M10	-	14	15	4	5	7	4	-	-	-	65
Lu AA36143	286	29	35	7	5	20	14	4	6	-	240
その他	815	242	277	101	97	190	199	226	141	19	NC
合計	13386	5016	5896	2259	2350	3687	2912	2433	1434	265	NC

-：検出されず　NC：算出せず

[a]：報告書番号 12536 での総放射能濃度測定値

[b]：AUC_t

報告書番号：13081，資料番号：4.2.2.4-02

動物種 (系統)	**ラット（Han Wistar）**
性別/動物数：	雌/3
給餌：	ペレット飼料及び水を自由摂取
溶媒/投与形態：	水溶液
投与方法：	強制経口
投与量 (mg/kg)：	100
放射能投与量 (MBq/kg)	10
測定法：	LC/MS/MS 及びオフラインでの液体シンチレーション計測又は固体シンチレーション計測による放射能量測定

	血漿中濃度（ng eq/mL）								
代謝物	0.5 h	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h
	16990[a]	9053[a]	3461[a]	3368[a]	750[a]	606[a]	5868[a]	3855[a]	817[a]
M1	1591	1039	501	572	164	122	928	684	265
M2	240	252	52	112	16	12	137	140	13
M3	321	173	41	78	9	13	130	154	26
M4	385	305	120	93	34	28	177	170	37
M13	201	189	74	49	16	12	71	46	11
M5	249	182	70	48	16	12	81	58	11
M6	12998	6257	2456	1971	447	341	3988	2090	269
M7	-	-	-	149	-	-	-	0	109
M8	106	39	9	19	-	4	33	37	5
M9	100	85	21	29	4	5	28	40	6
M10	109	72	18	22	4	4	24	27	4
Lu AA36143	464	295	49	110	16	29	177	293	35
その他	221	156	43	92	4	11	88	95	13
合計	16984	9044	3455	3345	729	594	5862	3835	804

[a]：報告書番号 12536 での総放射能濃度測定値

-：検出されず

2.6.5.9　薬物動態試験　代謝：*In Vivo*（4）　被験物質：^{14}C-ナルメフェン

報告書番号：13081，17304，資料番号：4.2.2.4-02，4.2.2.4-04

動物種 (系統)	イヌ（ビーグル）
性別/動物数：	雄/3
給餌：	ペレット飼料及び水を自由摂取
溶媒/投与形態：	水溶液
投与方法：	強制経口
投与量 (mg/kg)：	4
放射能投与量 (MBq/kg)	4
測定法：	LC/MS/MS 及びオフラインでの液体シンチレーション計測又は固体シンチレーション計測による放射能量測定

代謝物	血漿中濃度（ng eq/mL）									AUC_∞
	0.5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	24 h	48 h	72 h	（ng eq·h/mL）
	2614[a]	1676[a]	984[a]	337[a]	319[a]	217[a]	70[a]	15[a]	6[a]	
M1	7	9	8	4	2	1	1	-	-	66
M11	18	51	58	25	20	15	8	2	-	NC
M12	96	222	222	109	77	51	18	4	1	NC
M4	15	15	11	4	3	2	1	-	-	96
M13	17	38	25	8	4	3	1	-	-	NC
M5	63	44	21	7	8	6	2	-	-	232
M6	2324	1275	619	168	196	133	34	5	2	6183
M7	6	4	4	1	1	-	2	1	-	NC
M10	1	1	-	-	-	-	-	-	-	0.75[b]
Lu AA36143	5	3	2	1	-	-	-	-	-	12
その他	60	14	14	8	5	4	2	0	1	NC
合計	2611	1675	983	335	317	215	68	12	3	NC

-：検出されず　NC：算出せず

[a]：報告書番号 12537 での総放射能濃度測定値

[b]：AUC_t

報告書番号：13081，資料番号：4.2.2.4-02

動物種 (系統)	**イヌ（ビーグル）**
性別/動物数：	雌/3
給餌：	ペレット飼料及び水を自由摂取
溶媒/投与形態：	水溶液
投与方法：	強制経口
投与量 (mg/kg)：	4
放射能投与量 (MBq/kg)：	4
試料：	血漿
測定法：	LC/MS/MS 及びオフラインでの液体シンチレーション計測又は固体シンチレーション計測による放射能量測定

代謝物	血漿中濃度（ng eq/mL）								
	0.5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	24 h	48 h	72 h
	2362[a]	1483[a]	812[a]	235[a]	334[a]	239[a]	58[a]	14[a]	6[a]
M1	6	6	6	2	1	1	1	-	-
M11	13	37	42	14	16	11	5	1	-
M12	91	210	211	75	83	50	17	3	1
M4	13	12	8	3	3	2	1	-	-
M13	34	29	19	5	3	3	1	-	-
M5	52	35	17	4	8	6	2	-	-
M6	2129	1132	475	122	205	154	27	6	2
M7	-	-	16	-	7	6	1	-	-
M8	6	4	3	1	1	1	-	-	-
Lu AA36143	5	3	2	1	-	1	-	-	-
その他	10	12	11	5	4	3	1	-	-
合計	2359	1480	810	233	331	237	55	10	3

[a]：報告書番号 12537 での総放射能濃度測定値

-：検出されず

2.6.5.10　薬物動態試験：　代謝：*In Vitro*

2.6.5.10　　薬物動態試験　　代謝：*In Vitro*（1）　　被験物質：ナルメフェン

報告書番号：DD-93-053-004，資料番号：4.2.2.4-05（参考資料）

試験系：ラット肝ミクロソーム（ナルメフェン濃度 200 µmol/L；ミクロソーム濃度 1 mg/mL；反応時間 45 分） 及びラット肝スライス（ナルメフェン濃度 150 µg/1.7 mL；肝スライス 2 slices/1.7 mL；反応時間 1，2，4 及び 6 時間）を用いた *in vitro* 代謝

測定法：HPLC/UV 及び LC/MS

動物種 (系統)	生成代謝物	肝ミクロソーム	肝スライス
ラット（Sprague-Dawley）	ナルメフェン	X	X
	ノルナルメフェン	X	X
	ナルメフェン 3-*O*-グルクロン酸抱合体	ND	X

X：検出

ND：検出せず

2.6.5.10　　薬物動態試験　　代謝：*In Vitro*（2）　　被験物質：ナルメフェン

報告書番号：13841，資料番号：4.2.2.4-06

試験系：ヒト CYP 及び FMO 発現バキュロウィルス感染昆虫細胞ミクロソームを用いた試験，ヒト肝ミクロソームを用いた特異的化学阻害剤による試験及び個体別ヒト肝ミクロソーム（15 ドナー）を用いた相関解析試験

測定法：LC/MS/MS

生成代謝物：ノルナルメフェン

	発現系ミクロソーム [a]	化学阻害剤 [b]	相関解析 [c]	代謝に関わる主要酵素
ナルメフェン濃度（μmol/L）	1 及び 10	1 及び 10	1 及び 10	CYP3A4/5
反応時間（分）	45	45	45	
ミクロソーム濃度（mg/mL）	0.3	0.5	0.5	
代謝に関わる酵素	CYP2A6 (10 μmol/L のみ) CYP2C8 CYP2C19 CYP3A4 CYP3A5	CYP2C8 (10 μmol/L のみ) CYP3A4/5	CYP3A4/5	

[a]：CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 及び 3A5 並びに FMO3 について実施。

[b]：CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 及び 3A4/5 について実施。

[c]：CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 並びに FMO3 について実施。

2.6.5.10　　薬物動態試験　　代謝：*In Vitro*（3）　　被験物質：ナルメフェン

報告書番号：13839，資料番号：4.2.2.4-07

試験系：ヒト UGT 発現バキュロウィルス感染昆虫細胞ミクロソームを用いた試験及び個体別ヒト肝ミクロソーム（16 ドナー）を用いた相関解析試験

測定法：LC/MS/MS

生成代謝物：ナルメフェン 3-*O*-グルクロン酸抱合体

	発現系ミクロソーム [a]	**相関解析** [b]	**代謝に関わる主要酵素**	**代謝に関わる酵素**
ナルメフェン濃度（μmol/L）	1 及び 10	1	UGT2B7	UGT1A3 UGT1A8
反応時間（分）	60	30		
ミクロソーム濃度（mg/mL）	0.25	0.5		
代謝に関わる酵素	UGT1A3 UGT1A8 UGT1A9 UGT2B7	UGT2B7		

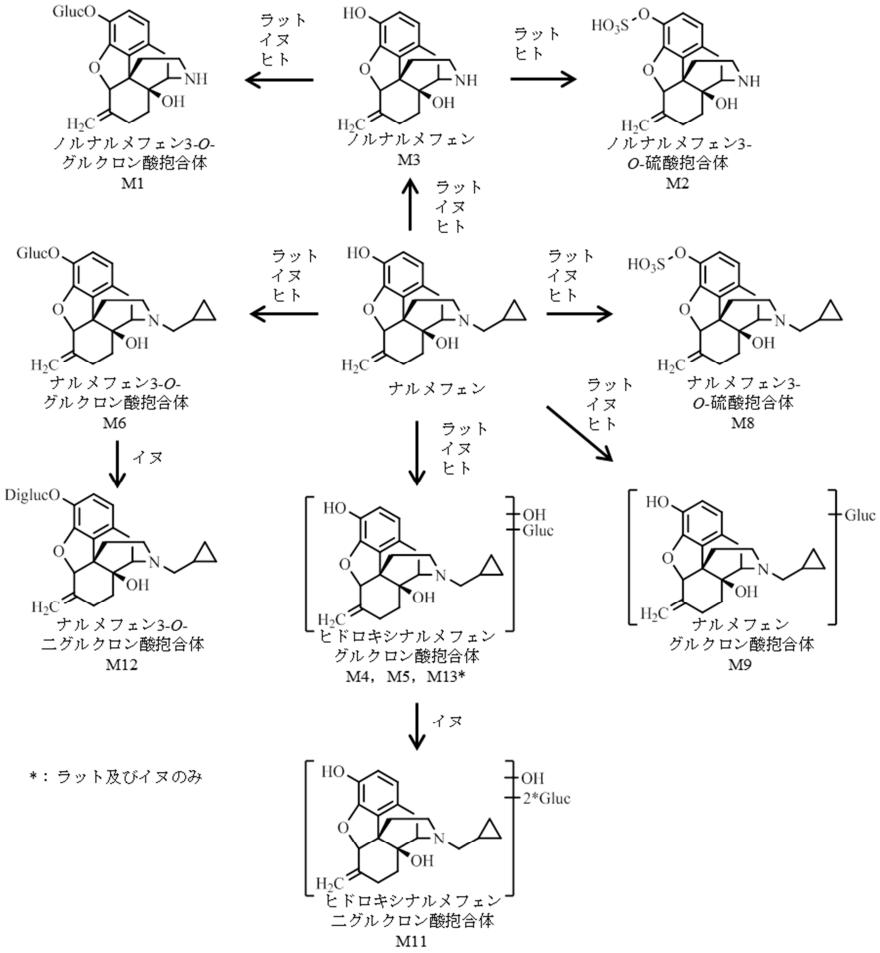
[a]：UGT1A1, 1A3, 1A4, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B4, 2B7, 2B15 及び 2B17 について実施。

[b]：UGT1A1, 1A4, 1A6, 1A9 及び 2B7 について実施。

2.6.5.11　薬物動態試験：　推定代謝経路

2.6.5.11　　薬物動態試験　　<u>推定代謝経路</u>　　被験物質：ナルメフェン

報告書番号：13081，14020，資料番号：4.2.2.4-01～02



2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.12　薬物動態試験：　薬物代謝酵素の誘導／阻害

2.6.5.12　　薬物動態試験　　薬物代謝酵素の誘導／阻害（1）　　被験物質：ナルメフェン

報告書番号：13278，資料番号：4.2.2.4-08

試験系：ヒト肝ミクロソームを用いたヒト CYP 阻害試験

測定法：プローブ基質の代謝生成物を LC/MS/MS で測定

酵素	検討した酵素反応	直接阻害 プレインキュベーションなし		時間依存性阻害 30 分間プレインキュベーション (NADPH なし)		代謝依存性阻害 30 分間プレインキュベーション (NADPH あり)		時間及び/又は代謝依存性阻害
		IC_{50} (μmol/L)	**100 μmol/L における阻害 (%)[a]**	**IC_{50} (μmol/L)**	**100 μmol/L における阻害 (%)[a]**	**IC_{50} (μmol/L)**	**100 μmol/L における阻害 (%)[a]**	
CYP1A2	フェナセチン *O*-脱アルキル化	> 100	NA	> 100	NA	> 100	2.5	なし
CYP2A6	クマリン 7-水酸化	> 100	7.1	> 100	9.4	> 100	4.2	なし
CYP2B6	ブプロピオン水酸化	> 100	18	> 100	16	> 100	24	なし
CYP2C8	パクリタキセル 6α-水酸化	> 100	13	> 100	12	> 100	12	なし
CYP2C9	ジクロフェナク 4'-水酸化	> 100	NA	> 100	NA	> 100	NA	なし
CYP2C19	*S*-メフェニトイン 4'-水酸化	> 100	18	> 100	18	> 100	21	なし
CYP2D6	デキストロメトルファン *O*-脱メチル化	18	81	20	81	20	81	なし
CYP2E1	クロルゾキサゾン 6-水酸化	> 100	5.6	> 100	5.1	> 100	2.2	なし
CYP3A4/5	テストステロン 6β-水酸化	> 100	7.0	> 100	2.7	> 100	13	なし
CYP3A4/5	ミダゾラム 1'-水酸化	> 100	28	> 100	31	> 100	28	なし
CYP3A4/5	ニフェジピン酸化	>100	8.8	> 100	8.1	> 100	15	なし

[a]：平均値（n = 2）

NA：ナルメフェンの最高濃度（100 μmol/L）での阻害が対照の阻害を下回ったため，数値が得られなかった。

2.6.5.12　　薬物動態試験　　薬物代謝酵素の誘導／阻害（2）　　被験物質：ノルナルメフェン

報告書番号：13278，資料番号：4.2.2.4-08

試験系：ヒト肝ミクロソームを用いたヒト CYP 阻害試験

測定法：プローブ基質の代謝生成物を LC/MS/MS で測定

酵素	検討した酵素反応	直接阻害 プレインキュベーションなし		時間依存性阻害 30 分間プレインキュベーション (NADPH なし)		代謝依存性阻害 30 分間プレインキュベーション (NADPH あり)		時間及び/又は代謝依存性阻害
		IC_{50} (μmol/L)	**100 μmol/L における阻害 (%)[a]**	**IC_{50} (μmol/L)**	**100 μmol/L における阻害 (%)[a]**	**IC_{50} (μmol/L)**	**100 μmol/L における阻害 (%)[a]**	
CYP1A2	フェナセチン *O*-脱アルキル化	> 100	3.4	> 100	NA	> 100	3.2	なし
CYP2A6	クマリン 7-水酸化	> 100	4.3	> 100	9.4	> 100	11	なし
CYP2B6	ブプロピオン水酸化	> 100	8.7	> 100	7.1	> 100	8.8	なし
CYP2C8	パクリタキセル 6α-水酸化	> 100	4.9	> 100	8.2	> 100	0.1	なし
CYP2C9	ジクロフェナク 4'-水酸化	> 100	6.8	> 100	4.6	> 100	14	なし
CYP2C19	*S*-メフェニトイン 4'-水酸化	> 100	5.0	> 100	15	> 100	3.5	なし
CYP2D6	デキストロメトルファン *O*-脱メチル化	> 100	36	> 100	37	> 100	29	なし
CYP2E1	クロルゾキサゾン 6-水酸化	> 100	6.4	> 100	7.3	> 100	11	なし
CYP3A4/5	テストステロン 6β-水酸化	> 100	17	> 100	6.0	> 100	20	なし
CYP3A4/5	ミダゾラム 1'-水酸化	> 100	5.9	> 100	4.9	> 100	10	なし
CYP3A4/5	ニフェジピン酸化	> 100	16	> 100	14	> 100	16	なし

平均値（n = 2）

NA：ノルナルメフェンの最高濃度（100 μmol/L）での阻害が対照の阻害を下回ったため，数値が得られなかった。

2.6.5.12　　薬物動態試験　　薬物代謝酵素の誘導／阻害（3）　被験物質：ナルメフェン 3-O-グルクロン酸抱合体

報告書番号：13278，資料番号：4.2.2.4-08

試験系：ヒト肝ミクロソームを用いたヒト CYP 阻害試験

測定法：プローブ基質の代謝生成物を LC/MS/MS で測定

酵素	検討した酵素反応	直接阻害 プレインキュベーションなし		時間依存性阻害 30 分間プレインキュベーション (NADPH なし)		代謝依存性阻害 30 分間プレインキュベーション (NADPH あり)		時間及び/又は代謝依存性阻害
		IC_{50} (μmol/L)	100 μmol/L における阻害 (%)[a]	IC_{50} (μmol/L)	100 μmol/L における阻害 (%)[a]	IC_{50} (μmol/L)	100 μmol/L における阻害 (%)[a]	
CYP1A2	フェナセチン *O*-脱アルキル化	> 100	NA	> 100	NA	> 100	NA	なし
CYP2A6	クマリン 7-水酸化	> 100	18	> 100	11	> 100	8.6	なし
CYP2B6	ブプロピオン水酸化	> 100	NA	> 100	NA	> 100	NA	なし
CYP2C8	パクリタキセル 6α-水酸化	> 100	NA	> 100	NA	> 100	NA	なし
CYP2C9	ジクロフェナク 4'-水酸化	> 100	NA	> 100	NA	> 100	NA	なし
CYP2C19	*S*-メフェニトイン 4'-水酸化	> 100	1.4	> 100	NA	> 100	5.2	なし
CYP2D6	デキストロメトルファン *O*-脱メチル化	> 100	4.3	> 100	4.3	> 100	2.3	なし
CYP2E1	クロルゾキサゾン 6-水酸化	> 100	NA	> 100	0.6	> 100	NA	なし
CYP3A4/5	テストステロン 6β-水酸化	> 100	0.8	> 100	8.2	> 100	9.2	なし
CYP3A4/5	ミダゾラム 1'-水酸化	> 100	NA	> 100	NA	> 100	NA	なし
CYP3A4/5	ニフェジピン酸化	> 100	1.0	> 100	1.0	> 100	NA	なし

[a]：平均値（n = 2）

NA：ナルメフェン 3-*O*-グルクロン酸抱合体の最高濃度（100 μmol/L）での阻害が対照の阻害を下回ったため，数値が得られなかった。

2.6.5.12　　薬物動態試験　　薬物代謝酵素の誘導／阻害（4）被験物質：ノルナルメフェン 3-O-グルクロン酸抱合体

報告書番号：13278，資料番号：4.2.2.4-08

試験系：ヒト肝ミクロソームを用いたヒト CYP 阻害試験

測定法：プローブ基質の代謝生成物を LC/MS/MS で測定

酵素	検討した酵素反応	直接阻害 プレインキュベーションなし		時間依存性阻害 30 分間プレインキュベーション (NADPH なし)		代謝依存性阻害 30 分間プレインキュベーション (NADPH あり)		時間及び/又は代謝依存性阻害
		IC_{50} (μmol/L)	100 μmol/L における阻害 (%)[a]	IC_{50} (μmol/L)	100 μmol/L における阻害 (%)[a]	IC_{50} (μmol/L)	100 μmol/L における阻害 (%)[a]	
CYP1A2	フェナセチン *O*-脱アルキル化	> 100	NA	> 100	NA	> 100	NA	なし
CYP2A6	クマリン 7-水酸化	> 100	NA	> 100	2.3	> 100	12	なし
CYP2B6	ブプロピオン水酸化	> 100	NA	> 100	NA	> 100	1.9	なし
CYP2C8	パクリタキセル 6α-水酸化	> 100	NA	> 100	3.1	> 100	NA	なし
CYP2C9	ジクロフェナク 4'-水酸化	> 100	4.0	> 100	NA	> 100	0.6	なし
CYP2C19	*S*-メフェニトイン 4'-水酸化	> 100	NA	> 100	NA	> 100	1.6	なし
CYP2D6	デキストロメトルファン *O*-脱メチル化	> 100	25	> 100	26	> 100	25	なし
CYP2E1	クロルゾキサゾン 6-水酸化	> 100	0.9	> 100	NA	> 100	8.4	なし
CYP3A4/5	テストステロン 6β-水酸化	> 100	NA	> 100	1.5	> 100	2.4	なし
CYP3A4/5	ミダゾラム 1'-水酸化	> 100	NA	> 100	5.9	> 100	2.4	なし
CYP3A4/5	ニフェジピン酸化	> 100	24	> 100	24	> 100	23	なし

[a]：平均値（n = 2）

NA：ノルナルメフェン 3-*O*-グルクロン酸抱合体の最高濃度（100 μmol/L）での阻害が対照の阻害を下回ったため，数値が得られなかった。

2.6.5.12　　薬物動態試験　　薬物代謝酵素の誘導／阻害（5）　　被験物質：ノルナルメフェン 3-*O*-硫酸抱合体

報告書番号：14244，資料番号：4.2.2.4-09

試験系：ヒト肝ミクロソームを用いたヒト CYP 阻害試験

測定法：プローブ基質の代謝生成物を LC/MS/MS で測定

酵素	検討した酵素反応	直接阻害 プレインキュベーションなし		時間依存性阻害 30 分間プレインキュベーション (NADPH なし)		代謝依存性阻害 30 分間プレインキュベーション (NADPH あり)		時間及び/又は代謝依存性阻害
		IC_{50} (μmol/L)	**100 μmol/L における阻害 (%)[a]**	**IC_{50} (μmol/L)**	**100 μmol/L における阻害 (%)[a]**	**IC_{50} (μmol/L)**	**100 μmol/L における阻害 (%)[a]**	
CYP1A2	フェナセチン *O*-脱アルキル化	> 100	0.8	> 100	0.8	> 100	5.8	なし
CYP2A6	クマリン 7-水酸化	> 100	NA	> 100	0.0	> 100	NA	なし
CYP2B6	ブプロピオン水酸化	> 100	NA	> 100	NA	> 100	NA	なし
CYP2C8	パクリタキセル 6α-水酸化	> 100	13	> 100	12	> 100	10	なし
CYP2C9	ジクロフェナク 4'-水酸化	> 100	NA	> 100	1.9	> 100	0.0	なし
CYP2C19	*S*-メフェニトイン 4'-水酸化	> 100	NA	> 100	NA	> 100	NA	なし
CYP2D6	デキストロメトルファン *O*-脱メチル化	> 100	2.9	> 100	NA	> 100	0.3	なし
CYP2E1	クロルゾキサゾン 6-水酸化	> 100	2.0	> 100	2.4	> 100	NA	なし
CYP3A4/5	テストステロン 6β-水酸化	> 100	NA	> 100	9.0	> 100	2.1	なし
CYP3A4/5	ミダゾラム 1'-水酸化	> 100	1.9	> 100	16	> 100	19	なし
CYP3A4/5	ニフェジピン酸化	> 100	NA	> 100	NA	> 100	NA	なし

[a]：平均値（n = 2）

NA：ノルナルメフェン 3-*O*-硫酸抱合体の最高濃度（100 μmol/L）での阻害が対照の阻害を下回ったため，数値が得られなかった。

2.6.5.12　　薬物動態試験　　薬物代謝酵素の誘導／阻害（6）　　被験物質：ナルメフェン

報告書番号：13840，資料番号：4.2.2.4-10

試験系：ヒト肝ミクロソームを用いたヒト UGT 阻害試験

測定法：プローブ基質の代謝生成物を LC/MS/MS で測定

酵素	**検討した酵素反応**	**IC_{50} (μmol/L)**	**100 μmol/L における阻害 (%)[a]**
UGT1A1	17β-エストラジオール 3-グルクロン酸抱合	> 100	6.3
UGT1A4	トリフロペラジングルクロン酸抱合	> 100	1.6
UGT1A6	1-ナフトールグルクロン酸抱合	> 100	19
UGT1A9	プロポフォールグルクロン酸抱合	> 100	18
UGT2B7	モルヒネ 3-グルクロン酸抱合	> 100	15

[a]：平均値（n = 2）

2.6.5.12　　薬物動態試験　　薬物代謝酵素の誘導／阻害（7）　　被験物質：ナルメフェン

報告書番号：13284，資料番号：4.2.2.4-11

試験系：個体別新鮮ヒト肝細胞（3 ドナー）を用いたヒト CYP 誘導試験（酵素活性，mRNA 発現量）

測定法：プローブ基質の代謝生成物を LC/MS/MS で測定，mRNA 発現量を qRT-PCR により測定

処理	濃度 (μmol/L)	代謝活性（溶媒対照に対する割合） [mRNA 発現量（溶媒対照に対する割合）]						
		CYP1A2	**CYP2A6**	**CYP2B6**	**CYP2C8**	**CYP2C9**	**CYP2C19**	**CYP3A4/5** [a]
DMSO（溶媒対照）	0.1% (v/v)	1.00 ± 0.22	1.00 ± 1.05	1.00 ± 0.66	1.00 ± 0.30	1.00 ± 0.29	1.00 ± 0.59	1.00 ± 0.65
		[1.00 ± 0.00]	[1.00 ± 0.00]	[1.00 ± 0.00]	[1.00 ± 0.00]	[1.00 ± 0.00]	[1.00 ± 0.00]	[1.00 ± 0.00]
ナルメフェン	0.01	1.03 ± 0.11	1.12 ± 0.21	1.08 ± 0.09	1.14 ± 0.14	1.12 ± 0.14	0.946 ± 0.095	1.15 ± 0.16
		[1.25 ± 0.53]	[0.963 ± 0.216]	[1.07 ± 0.22]	[0.994 ± 0.180]	[1.08 ± 0.04]	[1.04 ± 0.20]	[1.26 ± 0.13]
ナルメフェン	0.1	1.02 ± 0.09	1.06 ± 0.09	1.05 ± 0.07	1.10 ± 0.07	1.06 ± 0.08	1.02 ± 0.24	1.13 ± 0.10
		[0.793 ± 0.050]	[1.01 ± 0.08]	[0.871 ± 0.226]	[1.10 ± 0.16]	[1.09 ± 0.03]	[1.17 ± 0.11]	[1.35 ± 0.28]
ナルメフェン	1.0	1.03 ± 0.07	1.03 ± 0.19	0.978 ± 0.119	1.05 ± 0.07	1.04 ± 0.01	0.885 ± 0.162	1.03 ± 0.11
		[0.981 ± 0.239]	[1.08 ± 0.20]	[0.942 ± 0.050]	[1.05 ± 0.29]	[0.951 ± 0.365]	[1.07 ± 0.10]	[1.64 ± 0.62]
ナルメフェン	10	1.22 ± 0.38	1.64 ± 1.04	1.25 ± 0.42	1.35 ± 0.48	1.25 ± 0.44	1.14 ± 0.25	1.45 ± 0.60
		[1.48 ± 0.65]	[1.65 ± 1.40]	[1.00 ± 0.23]	[1.25 ± 0.82]	[1.60 ± 0.79]	[1.16 ± 0.20]	[2.49 ± 1.86]
オメプラゾール	100	41.9 ± 16.7	1.17 ± 0.68	7.97 ± 1.08	4.20 ± 0.49	1.95 ± 0.09	2.18 ± 0.77	2.86 ± 1.32
		[174 ± 83]	[2.07 ± 1.37]	[6.61 ± 3.21]	[9.79 ± 5.44]	[2.82 ± 0.93]	[0.906 ± 0.283]	[10.2 ± 7.7]
フェノバルビタール	750	2.63 ± 0.53	3.45 ± 2.35	11.9 ± 2.9	6.06 ± 1.58	2.65 ± 0.79	3.43 ± 1.67	6.59 ± 2.93
		[1.32 ± 0.27]	[2.89 ± 1.99]	[8.08 ± 4.02]	[13.6 ± 8.1]	[4.74 ± 2.25]	[1.60 ± 0.39]	[19.9 ± 15.1]
リファンピン	10	2.25 ± 0.39	1.72 ± 0.67	6.12 ± 1.77	7.33 ± 2.31	2.87 ± 0.38	4.38 ± 2.13	6.17 ± 3.11
		[2.44 ± 0.25]	[1.86 ± 1.09]	[7.27 ± 4.23]	[21.6 ± 13.5]	[5.77 ± 2.30]	[1.91 ± 0.81]	[27.2 ± 20.3]

平均値 ± 標準偏差（n = 3）

[a]：mRNA 発現量は CYP3A4

DMSO：ジメチルスルホキシド

酵素活性のプローブ反応：CYP1A2；フェナセチン *O*-脱アルキル化，CYP2A6；クマリン 7-水酸化，CYP2B6；ブプロピオン水酸化，CYP2C8；アモジアキン *N*-脱アルキル化，CYP2C9；ジクロフェナク 4'-水酸化，CYP2C19；*S*-メフェニトイン 4'-水酸化，CYP3A4/5；テストステロン 6β-水酸化

2.6.5.12　　薬物動態試験　　薬物代謝酵素の誘導／阻害（8）　　被験物質：ナルメフェン

報告書番号：16350，資料番号：4.2.2.4-12

試験系：ヒト肝サイトゾルを用いたヒト ADH 阻害試験

測定法：NAD^+から NADH の生成を比色法により測定

酵素	**IC_{50} (μmol/L)**	**1000 μmol/L における阻害 (%)**[a]
ADH	> 1000	9.2

[a]：平均値（n = 2）

2.6.5.13　薬物動態試験：　排泄

2.6.5.13　薬物動態試験　排泄（1）　被験物質：^{14}C-ナルメフェン

報告書番号：ADME-110，資料番号：4.2.2.2-01（参考資料）

動物種 (系統)	**ラット (不明)**		**ラット (不明)**	
性別/動物数：	不明/2		不明/2	
給餌：	絶食下		絶食下	
溶媒/投与形態：	生理食塩水溶液		水溶液	
投与方法：	静脈内		強制経口	
投与量 (mg/kg)：	2		5	
放射能投与量 (MBq/kg)：	0.6		0.6	
試験法：	液体シンチレーション計測		液体シンチレーション計測	
計測時間：	0-24, 24-48, 48-72 h（尿及び糞）		0-24, 24-48, 48-72 h（尿及び糞）	
	排泄率（投与量に対する割合，%）			
計測時間：	**尿（個体 1/個体 2）**	**糞（個体 1/個体 2）**	**尿（個体 1/個体 2）**	**糞（個体 1/個体 2）**
0-24 h	34/44	35/31	28/34	21/14
24-48 h	3.6/1.2	7/2.4	6.8/3.2	23/36
48-72 h	0.4/0.2	4/0.2	0.6/0.4	1/2
合計	38/45.4	46/33.6	35.4/37.6	45/52

2.6.5.13　薬物動態試験　排泄（2）　被験物質：^{14}C-ナルメフェン

報告書番号：ADME-110，資料番号：4.2.2.2-01（参考資料）

動物種 (系統)	**イヌ (雑種)**	**イヌ (雑種)**
性別/動物数：	不明/2	不明/2
給餌：	絶食下	絶食下
溶媒/投与形態：	生理食塩水溶液	水溶液
投与方法：	静脈内	強制経口
投与量：	10 mg/動物	42 mg/動物
放射能投与量	3.1 MBq/動物	0.62 MBq/動物
試験法	液体シンチレーション計測	液体シンチレーション計測
計測時間：	尿：0-24, 24-48, 48-72 h (イヌ 1)，0-56 及び 56-72 h (イヌ 2) 糞 : 0-30, 30-60, 60-72 及び 72-96 h (イヌ 1), 0-72 及び 72-94 h (イヌ 2)	尿：0-72 h (イヌ 1，2 とも) 糞 : 0-28, 28-72, 72-73, 73-96 h (イヌ 1), 0-24, 24-72 及び 72-96 h (イヌ 2)

排泄率（投与量に対する割合，%）

試料：	**尿**		**糞**		**尿**		**糞**	
	個体 1	個体 2	個体 1	個体 2	個体 1	個体 2	個体 1	個体 2
	37 (0-24 h)	47 (0-56 h)	18 (0-30 h)	21 (0-72 h)	50 (0-72 h)	42 (0-72 h)	15 (0-28 h)	24 (0-24 h)
	11 (24-48 h)	11 (56-72 h)	15 (30-60 h)	8 (72-94 h)			23 (28-72 h)	15 (24-72 h)
	5 (48-72 h)		9 (60-72 h)				12 (72-73 h	6 (72-96 h)
			2.6 (72-96 h)				5.5 (73-96 h)	
合計	53 (0-72 h)	58 (0-72 h)	44.6 (0-96 h)	29 (0-94 h)	50 (0-72 h)	42 (0-72 h)	55.5 (0-96 h)	45 (0-96 h)

2.6.5.13　　薬物動態試験　　排泄（3）　　被験物質：^{14}C-ナルメフェン

報告書番号：12536，12537，資料番号：4.2.2.2-03，4.2.2.2-05

動物種 (系統)	ラット（Han Wistar）			イヌ（ビーグル）		
性別/動物数：	雄/3，雌/3			雄/3，雌/3		
給餌：	ペレット飼料及び水を自由摂取			ペレット飼料及び水を自由摂取		
溶媒/投与形態：	水溶液			水溶液		
投与方法：	強制経口			強制経口		
投与量 (mg/kg)：	100			4		
放射能投与量 (MBq/kg)：	10			4		
試験法：	液体シンチレーション計測			液体シンチレーション計測		
計測時間：	尿：0-6, 6-24, 24-48, 48-72,72-96, 96-120, 120- 144 及び 144-168 h 糞：0-24, 24-48, 48-72, 72-96, 96-120, 120-144 及び 144-168 h					
	排泄率（投与量に対する割合，%）（雄/雌）					
試料：	**尿**	**糞**	**合計**	**尿**	**糞**	**合計**
0-6 h	9.390/7.990	NA	9.390/7.990	16.52/17.93	NA	16.52/17.93
尿：6-24 h 及び糞：0-24 h	15.05/22.33	50.77/29.89	65.82/52.22	19.91/18.65	39.12/42.27	59.03/60.92
24-48 h	3.497/6.336	10.32/16.74	13.817/23.076	4.112/5.060	14.24/11.57	18.352/16.630
48-72 h	0.421/0.742	1.411/3.040	1.832/3.782	0.948/1.037	1.654/2.149	2.602/3.186
72-96 h	0.286/0.219	0.280/0.367	0.566/0.586	0.298/0.467	0.552/0.722	0.850/1.189
96-120 h	0.117/0.064	0.146/0.115	0.263/0.179	0.164/0.156	0.218/0.332	0.382/0.488
120-144 h	0.063/0.067	0.089/0.065	0.152/0.132	0.281/0.086	0.142/0.116	0.423/0.202
144-168 h	0.030/0.036	0.057/0.050	0.087/0.086	0.113/0.059	0.078/0.067	0.191/0.126
ケージ洗浄液/残渣/屠殺体/スワブ (168 h)	NA	NA	7.919/10.272	NA	NA	3.644/2.163
総回収率 (0-168 h)	28.86/37.78	63.08/50.26	99.85/98.32	42.35/43.45	56.00/57.22	102.0/102.8

平均値

NA：該当せず

2.6.5.13　薬物動態試験　排泄（4）　被験物質：^{14}C-ナルメフェン

報告書番号：DD-93-053-007，資料番号：4.2.2.3-02（参考資料）

動物種	ラット（Sprague-Dawley）
性別/動物数：	雄/4
給餌：	絶食下
溶媒/投与形態：	生理食塩水及び 0.1N 塩酸塩
投与方法：	静脈内
投与量 (mg/kg)：	4.3
放射能投与量 (MBq/kg)：	8
試験法：	液体シンチレーション計測
測定時間：	0-24 h

	排泄率（投与量に対する割合，%）
	合計
試料	(0-24 h)
尿 [a]	44.03 ± 7.20
糞 [a]	35.89 ± 8.97
屠殺体 [a]	4.87 ± 0.50
その他試験した組織	6.48
合計 [a]	91.27 ± 1.28

平均値 ± 標準偏差

[a]：ラット 1 匹が夜間の排泄物採取中にケージから逃げたため，計算に用いた動物数は 3 であった。

2.6.5.14　薬物動態試験：　排泄：胆汁中

2.6.5.14　　薬物動態試験　　排泄：胆汁中　　被験物質：^{14}C-ナルメフェン

報告書番号：12536，資料番号：4.2.2.2-03

動物種 (系統)	**Rat (Han Wistar)**
性別/動物数：	M/6, F/4
給餌：	ペレット飼料及び水を自由摂取
溶媒/投与形態：	水
投与方法：	強制経口
投与量 (mg/kg)：	100
放射能投与量 MBq/kg：	10
測定法：	液体シンチレーション計測
計測時間：	胆汁：0-2, 2-4, 4-6, 6-12, 12-24 及び 24-48 h 尿：0-6, 6-24 及び 24-48 h 糞：0-24 及び 24-48 h

	排泄率（投与量に対する割合，%）（雄/雌）				
試料：	**尿**	**糞**	**胆汁**	**ケージ洗浄液**	**合計**
	14.47/10.70 (0-6 h)	2.090/1.920 (0-24 h)	27.06/18.72 (0-2 h) 11.08/11.27 (2-4 h) 10.18/8.140 (4-6 h)	5.360/5.141 (24 h)	
	4.972/9.442 (6-24 h)		11.70/10.84 (6-12 h) 4.008/14.80 (12-24 h)	0.645/0.982 (48 h)	
	2.297/3.572 (24-48 h)	1.198/1.835 (24-48 h)	0.475/0.380 (24-48 h)	2.180/2.792 (48 h, 最終洗浄)	
残渣/屠殺体 (0-48 h)					0.830/0.683
総回収率 (0-48 h)	21.74/23.72	3.288/3.755	64.50/64.15	8.185/8.915	98.55/101.2

平均値

2.6.5.15　薬物動態試験：　薬物相互作用

2.6.5.15　　薬物動態試験　　薬物相互作用（1）　　被験物質：^{14}C-ナルメフェン

報告書番号：13901，資料番号：4.2.2.6-01

試験系：ヒトトランスポーター発現細胞及びコントロール細胞を用いた経細胞輸送（MDCKII 細胞）及び細胞内取り込み（HEK293 細胞）試験

測定法：液体シンチレーション計測

トランスポーター	試験系	ナルメフェン (µmol/L)	輸送比 [a]	阻害物質	阻害率 (%)	基質性 (あり又はなし)
MDR1	MDCKII-MDR1 細胞	0.1 1.0 10	1.04 1.01 0.92	10 µmol/L PSC833	10.0 ± 0.30 NA 1.86 ± 0.28	なし
BCRP	MDCKII-BCRP 細胞	0.1 1.0 10	0.77 0.64 0.86	1 µmol/L ko143	NA NA NA	なし
MRP2	MDCKII-MRP2 細胞	0.1 1.0 10	0.77 0.79 0.82	50 µmol/L MK571	8.32 ± 0.77 26.3 ± 5.30 5.51 ± 0.36	なし
OATP1B1	HEK293-OATP1B1 細胞	0.1 1.0 10	1.20 ± 0.07 1.21 ± 0.09 1.09 ± 0.05	10 µmol/L シクロスポリン A	2.67 ± 5.64 NA NA	なし
OATP1B3	HEK293-OATP1B3 細胞	0.1 1.0 10	1.18 ± 0.08 1.24 ± 0.09 1.15 ± 0.09	10 µmol/L シクロスポリン A	9.85 ± 7.75 2.05 ± 6.53 NA	なし
OCT1	HEK293-OCT1 細胞	0.1 1.0 10	0.80 ± 0.09 0.82 ± 0.06 0.75 ± 0.07	30 µmol/L キニジン	49.3 ± 5.73 (56.7 ± 6.50) [b] 41.7± 4.80 (48.6 ± 2.37) [b] 27.1 ± 5.75 (47.6 ± 5.83) [b]	なし

NA：阻害は認められなかった。

平均値 ± 標準偏差（n = 3，該当する場合）

[a]：MDCKII 細胞：補正輸送比 = (発現細胞における Papp b-a / a-b の平均値) / (コントロール細胞における Papp b-a/a-b の平均値)；HEK 細胞：取り込み比 = (発現細胞における取り込みの平均値) / (コントロール細胞における取り込みの平均値)

[b]：対照の HEK293 細胞において，HEK293-OCT1 細胞と同程度の阻害が認められたため，括弧内に示した。つまり，^{14}C-ナルメフェン取り込みの阻害に OCT1 は関与しない。

2.6.5.15　　薬物動態試験　　薬物相互作用（2）　　被験物質：ナルメフェン

報告書番号：13901，資料番号：4.2.2.6-01

試験系：ヒトトランスポーター発現細胞及びコントロール細胞を用いた細胞内取り込み試験

測定法：液体シンチレーション計測

トランスポーター	試験系	基質	IC_{50} (µmol/L)	最大濃度における阻害 (%)
MDR1	MDR1 発現ベシクル	2 µmol/L [^{3}H]-N-メチルキニジン	> 1000	42.1 ± 7.93
BCRP	BCRP 発現ベシクル	1 µmol/L [^{3}H]- エストロン-3-硫酸塩	> 1000	8.98 ± 8.03
MRP2	MRP2 発現ベシクル	50 µmol/L [^{3}H]- エストラジオール-17β-D-グルクロニド	> 1000	NA
BSEP	BSEP 発現ベシクル	2 µmol/L [^{3}H]- タウロコール酸	> 150	NA
OATP1B1	HEK293-OATP1B1 細胞	1 µmol/L [^{3}H]- エストラジオール-17β-D-グルクロニド	> 150	11.6 ± 5.02
OATP1B3	HEK293-OATP1B3 細胞	1 µmol/L [^{3}H]- エストラジオール-17β-D-グルクロニド	> 150	NA
OCT1	HEK293-OCT1 細胞	10 µmol/L [^{14}C]- テトラエチルアンモニウム	1.21 ± 0.21	86.0 ± 1.20 (150 µmol/L)
OCT2	HEK293-OCT2 細胞	5 µmol/L [^{14}C]- クレアチニン	7.37 ± 2.06	75.9 ± 1.31 (150 µmol/L)
OAT1	HEK293-OAT1 細胞	2 µmol/L [^{3}H]- パラアミノ馬尿酸	> 150	NA
OAT3	HEK293-OAT3 細胞	2 µmol/L [^{3}H]- エストロン-3-硫酸塩	> 150	NA

平均値 ± 標準偏差（n = 3）

NA：阻害は認められなかった。

2.6.5.16　薬物動態試験：　その他

（該当なし）