セリンクロ錠　10mg

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.6.6 毒性試験の概要文

大塚製薬株式会社

目次

目次 2
略号一覧 3
2.6.6 毒性試験の概要文 4
2.6.6.1 まとめ 4
2.6.6.2 単回投与毒性試験［参考資料］ 7
2.6.6.2.1 マウスにおける単回経口投与毒性試験 7
2.6.6.2.2 ラットにおける単回経口投与毒性試験 7
2.6.6.2.3 ウサギにおける単回経口投与毒性試験 8
2.6.6.3 反復投与毒性試験 8
2.6.6.3.1 ラットにおける 13 週間混餌投与毒性試験 8
2.6.6.3.2 ラットにおける 52 週間混餌投与毒性試験 9
2.6.6.3.3 イヌにおける 13 週間反復経口投与毒性試験 10
2.6.6.3.4 イヌにおける 52 週間反復経口投与毒性試験 10
2.6.6.4 遺伝毒性試験 11
2.6.6.4.1 細菌を用いた復帰突然変異試験 11
2.6.6.4.2 哺乳類細胞を用いた前進突然変異試験 11
2.6.6.4.3 哺乳類細胞を用いた染色体異常試験 12
2.6.6.4.4 マウスを用いた骨髄小核試験 12
2.6.6.4.5 ラットを用いた骨髄染色体異常試験 12
2.6.6.5 がん原性試験 13
2.6.6.5.1 マウスにおける 80 週間混餌投与がん原性試験 13
2.6.6.5.2 ラットにおける 104 週間混餌投与がん原性試験 13
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 14
2.6.6.6.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 14
2.6.6.6.2 胚及び胎児発生に関する試験 16
2.6.6.6.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 18
2.6.6.7 その他の毒性試験［参考資料］ 19
2.6.6.7.1 局所刺激性試験 19
2.6.6.7.2 依存性試験 21
2.6.6.8 考察及び結論 24
2.6.6.9 図表 27
2.6.6.10 参考文献 28

略号一覧

略号	省略していない表現
AUC_{24h}	投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_t	投与後 0 から t までの血漿中濃度-時間曲線下面積
C_{av}	平均血漿中濃度
C_{max}	最高血漿中濃度
DMSO	ジメチルスルホキシド
FCA	フロイントの完全アジュバント
GLP	Good Laboratory Practice
ICH	医薬品規制調和国際会議
LD_{50}	半数致死量
NZW	NewZealand White
S9	ラット肝ホモジネート 9000×g 上清分画
SD	Sprague-Dawley

2.6.6　毒性試験の概要文

ナルメフェンの主な毒性試験はGLP試験として実施しており，GLPの適用状況及び試験実施施設については，2.6.7.1 毒性試験一覧表に示した。

2.6.6.1　まとめ

ナルメフェンの非臨床安全性評価のため，主な毒性試験として反復投与毒性（ラット及びイヌ），遺伝毒性（*in vitro* 及び *in vivo*），がん原性（マウス及びラット）及び生殖発生毒性（ラット及びウサギ）に関する試験を実施した。単回投与毒性，局所刺激性及び依存性に関する試験も実施しているが，これらは参考資料として扱い，2.6.6.1 まとめでは触れていない。主な毒性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。また，ラット受胎能及び初期胚発生に関する試験（資料番号 4.2.3.5.1-02）の投与量が遊離塩基換算で示されている以外は塩酸塩量で示した。血漿中濃度は遊離塩基濃度で示した。

ナルメフェンの主な毒性試験の一覧を表 2.6.6-1 に示した。

表 2.6.6-1　　主な毒性試験プログラム

試験の種類及び期間	投与経路	動物種
反復投与毒性		
13 週間反復投与毒性試験	経口（混餌）	ラット
13 週間反復投与毒性試験	強制経口	イヌ
52 週間反復投与毒性試験	経口（混餌）	ラット
52 週間反復投与毒性試験	強制経口	イヌ
遺伝毒性		
復帰突然変異試験	*in vitro*	ネズミチフス菌
前進突然変異試験	*in vitro*	マウスリンパ腫細胞
染色体異常試験	*in vitro*	ヒト末梢血リンパ球
小核試験	強制経口	マウス
染色体異常試験	強制経口	ラット
がん原性		
長期がん原性試験	経口（混餌）	マウス及びラット
生殖発生毒性		
受胎能及び一般生殖能試験	強制経口	ラット
受胎能及び初期胚発生に関する試験	強制経口	ラット
胚・胎児発生に関する試験	強制経口	ラット及びウサギ
胚・胎児発生に関する試験	静脈内	ウサギ
出生前及び出生後に関する試験	強制経口	ラット

反復投与毒性

ラットに 20，100 及び 500 mg/kg/日を 13 週間又は 30，100 及び 300 mg/kg/日を 52 週間反復混餌

投与して，イヌには 4，20 及び 100 mg/kg/日を 13 週間又は 4，16 及び 64 mg/kg/日を 52 週間反復強制経口投与して，それぞれ評価した。その結果，ラットでは体重増加抑制が，イヌでは中枢神経系への影響と考えられる振戦，痙攣等の一般状態の変化がみられた。ラット 13 週間投与試験における無毒性量は，体重への影響を考慮して雌雄ともに 100 mg/kg/日と推定された。一方，ラット 52 週間投与試験でも摂餌量の低下を伴う体重増加抑制が 100 及び 300 mg/kg/日でみられたが，1 年間に及ぶ長期投与期間を通じて体重は増加傾向にあり，加えて被験物質投与に起因した死亡及び一般状態の異常はなく，血液学的検査，血液生化学的検査，器官重量，剖検及び病理組織学的検査においても毒性変化は認められなかったことを踏まえ，無毒性量は 300 mg/kg/日と推定された。イヌでは中枢神経系症状発現を考慮して，13 週間投与試験における無毒性量は雌雄ともに 20 mg/kg/日, 52 週間投与試験における無毒性量は雄が 4 mg/kg/日, 雌が 16 mg/kg/日と推定された。

ラット 52 週間投与試験の無毒性量における未変化体の C_{av} 及び AUC_{24h} は雄では 48.8 ng/mL 及び 1170 ng·h/mL，雌では 16.9 ng/mL 及び 406 ng·h/mL であり，イヌ 52 週間投与試験の無毒性量における未変化体の C_{max} 及び AUC_{24h} は雄では 1.03 ng/mL 及び 10.6 ng·h/mL，雌では 5.20 ng/mL 及び 39.8 ng·h/mL であった。

遺伝毒性

遺伝毒性は，ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験は最高 5000 µg/plate まで，マウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異試験は最高 100 µg/mL まで評価したが，いずれの *in vitro* 試験でも遺伝子突然変異は誘発されなかった。一方，ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験では代謝活性化なしの条件下，細胞毒性を示す極めて高濃度（3 mg/mL，8 mmol/L に相当；55% 相対有糸分裂指数）でのみ染色体異常が増加した。しかし，マウス骨髄小核試験は最高 220 mg/kg/日まで，ラット骨髄染色体異常試験は最高 248 mg/kg までの用量で評価したが，いずれの *in vivo* 試験も陰性であった。

がん原性

ナルメフェンを 4，20 及び 100 mg/kg/日の用量でマウスは 80 週間，ラットは 104 週間混餌投与して評価した。その結果，マウス，ラットともに最大耐量である 100 mg/kg/日においても，対照群に比べ統計学的に有意な発生頻度の変化を示した腫瘍は認められず，ナルメフェンはがん原性を示さないと考えられた。

生殖発生毒性

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する影響：雌雄ラットに配偶子形成，交配及び妊娠の期間を通してナルメフェンを 2，20 及び 200 mg/kg/日（交配後に 100 mg/kg/日に減量）の用量で強制経口投与した試験において，雌雄の交尾率，受胎率及び交尾までの所要日数及び発情周期に用量増加に伴った変化は認められなかった。妊娠 13 日の帝王切開では，平均黄体数及び胚死亡率（着床前及び着床後）に影響は認められなかった。無毒性量は雄について一般毒性学的影響に関して 20 mg/kg/日，受胎能に関して 100 mg/kg/日，雌について一般毒性学的影響に関して 20 mg/kg/日，受胎能及び妊娠の維持に関して 100 mg/kg/日, 初期胚発生ついて 100 mg/kg/日と推定された。また，別途実施した，ラットの雄については交配開始前から交配終了まで，雌については交配開始前から着床までの期間，2，20 及び 200 mg/kg/日の用量で強制経口投与した試験において，交尾能，受胎能，精子形成及び初期胚発生に影響は認められなかったが，200 mg/kg/日群の雌雄で死亡例がみ

られたため，これら生殖機能等に対する影響の評価から除外し，雌雄の一般毒性学的影響及び受胎能並びに雌の初期胚発生に関する無毒性量はいずれも 20 mg/kg/日と推定された。

胚・胎児発生に関する影響：交尾成立ラットに，ナルメフェンを 200 mg/kg/日の用量で妊娠 6～15 日に強制経口投与した試験において，母動物で痙攣，体重増加抑制及び摂餌量減少がみられたものの，胚・胎児の生存性及び形態形成に影響は認められなかった。無毒性量は母動物の一般毒性学的影響に関して 200 mg/kg/日未満，妊娠の維持に関して 200 mg/kg/日，胎児について 200 mg/kg/日と推定された。なお，妊娠ラットに 1 及び 10mg/kg/日の用量でナルメフェンを投与した試験（参考資料）では，10 mg/kg/日の用量で母動物の一般状態に影響はみられなかった。

交尾成立ウサギに，ナルメフェンを 200 mg/kg/日の用量で妊娠 6～18 日に強制経口投与した試験において，胚・胎児の生存性及び形態形成に影響は認められなかったが，母動物の摂餌量の減少及び胎児の軽度な発育遅延がみられた。無毒性量は母動物の一般毒性学的影響に関して 200 mg/kg/日未満，妊娠の維持に関して 200 mg/kg/日，胎児について 200 mg/kg/日未満と推定された。なお，妊娠ウサギに 1 及び 10mg/kg/日の用量でナルメフェンを投与した試験（参考資料）では，10 mg/kg/日の用量で母動物の摂餌及び胎児の発育に影響はみられなかった。また，交尾成立ウサギに，ナルメフェンを 0.25，1.25 及び 8 mg/kg/日の用量で妊娠 6～18 日に静脈内投与した試験においても，8 mg/kg/日まで胚・胎児の生存性及び形態形成に影響は認められなかった。

出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する影響：配偶子形成，交配，妊娠，分娩及び授乳の期間を通してナルメフェンを 2，20 及び 200 mg/kg/日（交配後に 100 mg/kg/日に減量）の用量で強制経口投与した試験の雌ラットにおいて，妊娠期間，分娩時間及び出生児数に影響は認められなかった。高用量群において母動物の哺育不良がみられ，出生児生存率の有意な低下及び軽微な体重増加抑制がみられた。出生児の発育，反射，行動，学習能力の発達及び生殖機能に影響は認められなかった。無毒性量は母動物の一般毒性学的影響に関して 20 mg/kg/日，分娩及び哺育に関して 20 mg/kg/日，児の出生及び発達に関して 20 mg/kg/日と推定された。さらに，交尾成立ラットに，ナルメフェンを 2，15 及び 100 mg/kg/日の用量で妊娠 15 日から授乳期を通して分娩後 20 日まで強制経口投与した試験において，妊娠期間，分娩時間，出生児数，性比及び平均出生率に影響は認められなかったが，100 mg/kg/日群において母動物の哺育不良がみられ，出生児の生存率が低下した。無毒性量は母動物の一般毒性学的影響に関して 15 mg/kg/日，分娩及び哺育に関して 15 mg/kg/日，出生児について 15 mg/kg/日と推定された。

2.6.6.2　単回投与毒性試験［参考資料］

ナルメフェンを雌雄のマウス，ラット及びウサギに単回強制経口した際の毒性を評価した。いずれの試験も LD_{50} を求めるために実施されたが，本章（2.6.6.2）では最大非致死量及び概略の致死量について検討し，最大非致死量について表 2.6.6-2 に示した。なお，これら動物を用いた単回皮下及び静脈内投与毒性試験も実施されているが，臨床適用経路ではないことから本章（2.6.6.2）では触れていない。

表 2.6.6-2　　単回経口投与毒性における最大非致死量

動物種	性別	最大非致死量（mg/kg）
マウス	雄	230
	雌	<200
ラット	雄	<300
	雌	150
ウサギ	雄	<225
	雌	225

2.6.6.2.1　マウスにおける単回経口投与毒性試験

（概要表 2.6.7.5，資料番号 4.2.3.1-01）

ナルメフェンを，雄に 200，230，260 及び 300 mg/kg，雌に 200，300，350 及び 400 mg/kg の用量で各群雌雄各 8 例の CD-1 マウスに単回強制経口投与した。投与の 13 日後まで一般状態を観察し，14 日後に体重測定後，剖検を実施した。

260 及び 300 mg/kg を投与した雄ではそれぞれ 3 及び 7 例が死亡し，200，300，350 及び 400 mg/kg を投与した雌では，それぞれ 1，3，6 及び 7 例が死亡した。すべての死亡は投与後 15 分以内に発現した。雄 230 mg/kg，雌 300 mg/kg 以下では振戦，不安定歩行，円背及び自発運動の低下がみられ，雄 260 mg/kg，雌 350 mg/kg 以上では，痙攣，虚脱及び平衡失調/正向反射の消失がみられた。症状は 2 時間以内に回復し，遅延毒性は認められなかった。概略の致死量は雄で 260 mg/kg，雌で 200 mg/kg と推定された。

2.6.6.2.2　ラットにおける単回経口投与毒性試験

（概要表 2.6.7.5，資料番号 4.2.3.1-04）

ナルメフェンを，雄に 300，375，450 及び 620 mg/kg，雌に 150，250，450 及び 620 mg/kg の用量で各群雌雄各 8 例の SD ラットに単回強制経口投与した。投与の 13 日後まで一般状態を観察し，14 日後に体重測定後，剖検を実施した。

300，375，450 及び 620 mg/kg を投与した雄では，それぞれ 1，1，4 及び 6 例が死亡し，250，450 及び 620 mg/kg を投与した雌では，それぞれ 4，7 及び 6 例が死亡した。投与翌日に死亡が確認された 250 mg/kg 群の雌 1 例を除き，死亡は投与後 4 時間以内に発現した。振戦，痙攣，不安定歩行，虚脱，円背，流涎及び平衡失調が認められ，用量増加に伴って持続期間が延長し，重症度が増す傾向があった。遅延毒性は認められなかった。概略の致死量は雄で 300 mg/kg，雌で 250 mg/kg と推定された。

2.6.6.2.3　　ウサギにおける単回経口投与毒性試験

（概要表 2.6.7.5，資料番号 4.2.3.1-07）

ナルメフェンを，225，330，420，500 及び 700 mg/kg の用量で各群雌雄各 5 例のダッチベルテッドウサギに単回強制経口投与した。投与の 13 日後まで一般状態観察及び体重測定を実施し，最終日の各検査後に剖検を実施した。

225，330，500 及び 700 mg/kg を投与した雄では，それぞれ 1，2，3 及び 4 例が死亡し，330，420，500 及び 700 mg/kg を投与した雌では，それぞれ 1，1，2 及び 5 例が死亡した。すべての死亡は 1 日目の投与後 30 分以内に発現した。振戦，痙攣，苦悶，不安定歩行，円背，努力性呼吸，洗口行動，麻痺性歩行及び平衡失調が認められ，用量増加に伴って重症度が増す傾向があった。一部のウサギで散発的に下痢が認められた以外に遅延毒性は認められなかった。概略の致死量は雄で 225 mg/kg，雌で 330 mg/kg と推定された。

2.6.6.3　　反復投与毒性試験

ナルメフェンを雌雄のラット及びイヌに 13 週又は 52 週間反復投与した際の毒性を評価した。いずれの試験報告書についても無毒性量は記載されていなかったため，得られている結果を基にルンドベック社が欧州承認申請時に各試験の無毒性量を推定した（表 2.6.6-3）。

表 2.6.6-3　　反復投与毒性試験における無毒性量

動物種	投与経路	観察期間	性別	無毒性量（mg/kg/日）
ラット	混餌投与	13 週間	雄	100
			雌	100
	混餌投与	52 週間	雄	300
			雌	300
イヌ	強制経口投与	13 週間	雄	20
			雌	20
	強制経口投与	52 週間	雄	4
			雌	16

なお，ラット 13 週間及び 52 週間反復投与試験並びにイヌ 52 週間反復投与試験から得た血漿検体を用いて，それぞれトキシコキネティクス試験（参考資料，資料番号 4.2.3.2-15，16，18）が実施されたが，限られた曝露データしか得られていなかったため，ルンドベック社が追加実施したラット及びイヌ 4 週間反復投与トキシコキネティクス試験（資料番号 4.2.3.2-14，17）のデータを引用した。

2.6.6.3.1　　ラットにおける 13 週間混餌投与毒性試験

（概要表 2.6.7.7.1，資料番号 4.2.3.2-06）

ナルメフェンを 0（対照），20，100 及び 500 mg/kg/日の用量で各群雌雄各 15 例（トキシコキネティクス用に各群雌雄各 6 例を別に追加）の SD ラットに 13 週間反復混餌投与した。対照群にはナルメフェンを含まない餌を与えた。検査項目は，一般状態観察，体重，摂餌量，ナルメフェン摂取量，摂水量，眼科学的検査，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，剖検，器官重量，病理組織学的検査及びトキシコキネティクスとした。

投与期間中，被験物質投与に起因した死亡はみられず，一般状態観察でも異常はみられなかった。100 及び 500 mg/kg/日群では投与量増加に伴った体重増加抑制がみられ，投与 13 週時の体重は対照群に比べ最大 17%の低下を示した。これらの用量では摂餌量も減少した（対照群に比べ最大 17%減少）。投与期間中の平均ナルメフェン摂取量は各用量群ともに目標値にほぼ一致していた（95%～100%）。血液学的及び血液生化学的検査では，対照群に比べいくつかの検査項目で統計学的に有意な差が被験物質投与群でみられた。しかし，これらは低中用量のみ，片性のみ又は投与中の一時点のみの変化，又は投与前値と同程度の値であるため，毒性学的に意義はないと考えられた。器官重量でも，対照群と比較して統計学的に有意な変動を示す項目がみられたが，病理組織学的検査ではいずれの臓器組織にも異常はみられず，毒性学的意義はないと考えられた。その他の検査においても被験物質投与との関連が疑われる変化はみられなかった。本試験における無毒性量は体重増加抑制の程度から，100 mg/kg/日と推定された。無毒性量におけるナルメフェンの C_{av} 及び AUC_{24h} は，雄では 10.1 ng/mL 及び 242 ng·h/mL，雌では 11.0 ng/mL 及び 263 ng·h/mL であった（資料番号 4.2.3.2-14 参照）。

2.6.6.3.2　ラットにおける 52 週間混餌投与毒性試験

（概要表 2.6.7.7.2，資料番号 4.2.3.2-07）

ナルメフェンを 0（対照），30，100 及び 300 mg/kg/日の用量で各群雌雄各 25 例の SD ラットに 52 週間反復混餌投与した。対照群にはナルメフェンを含まない餌を与えた。検査項目は，一般状態観察，体重，摂餌量，餌中ナルメフェン濃度測定，摂水量，眼科学的検査，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，剖検，器官重量，病理組織学的検査及びトキシコキネティクス（投与 52 週時に各用量の雌雄各 3 例から採血）とした。

試験期間中に 7 例が死亡又は切迫屠殺された。1 例（100 mg/kg/日群の雌）は死因不明であったが，4 例は採血事故，1 例はケージに脚を挟んだこと，1 例は頭蓋腫瘤により摂餌が妨げられたことによるもので，いずれも被験物質投与との関連はないと考えられた。一般状態観察では異常はみられなかった。100 及び 300 mg/kg/日群で投与量増加に伴った体重増加抑制がみられ，投与 52 週時の体重は対照群に比べ最大 20%の低下を示し，これらの用量では摂餌量も減少した（対照群に比べ最大 10%減少）。しかしながら，体重は各用量群ともに投与期間を通じて増加傾向にあった。投与期間中の平均ナルメフェン摂取量は各用量群ともに目標値にほぼ一致していた（96%～100%）。血液学及び血液生化学的検査では，対照群と比べいくつかの検査項目で統計学的に有意な差が被験物質投与群でみられた。しかし，これらは低中用量のみ，片性のみ又は投与中の一時点のみの変化，又は投与前値と同程度の値であったため，毒性学的意義はないと考えられた。器官重量では体重増加抑制に関連すると思われる相対重量の増加や絶対重量の低下を示す臓器組織がみられ，甲状腺では絶対及び相対重量ともに増加がみられた。しかしながら，病理組織学的検査ではいずれの臓器組織にも被験物質投与に起因した変化はみられなかった。その他，病理組織学的検査では，腎石灰沈着が 300 mg/kg/日群の雌で，副腎皮質過形成が 100 mg/kg/日群の雄並びに 100 及び 300 mg/kg/日群の雌で，それぞれ発現頻度がわずかに増加したが，いずれの変化も対照群でもみられる加齢性変化であり毒性学的意義はないと考えられた。本試験における無毒性量は，100 及び 300 mg/kg/日群で摂餌量の低下に伴う体重増加抑制がみられたが，1 年に及ぶ長期投与期間を通じて体重は増加傾向にあり，被験物質投与に関連した死亡及び一般状態の異常はなく，体

重及び摂餌量を除くいずれの検査においても被験物質投与に起因した毒性変化はみられなかったことを踏まえ，雌雄ともに 300 mg/kg/日と推定された。無毒性量におけるナルメフェンの C_{av} 及び AUC_{24h} は，雄では 48.8 ng/mL 及び 1170 ng·h/mL，雌では 16.9 ng/mL 及び 406 ng·h/mL であった（資料番号 4.2.3.2-14 参照）。

2.6.6.3.3　イヌにおける 13 週間反復経口投与毒性試験

（概要表 2.6.7.7.3，資料番号 4.2.3.2-11）

ナルメフェンをゼラチンカプセルに充填し，0（対照），4，20 及び 100 mg/kg/日の用量で各群雌雄各 3 例のビーグル犬に 13 週間強制経口投与した。対照群には空のゼラチンカプセルを経口投与した。検査項目は，一般状態観察，体重，摂餌量，摂水量，眼科学的検査，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，剖検，器官重量及び病理組織学的検査とした。

100 mg/kg/日群の雄 1 例及び雌 1 例が痙攣後に死亡し（それぞれ投与 6 及び 11 週時），100 mg/kg/日群の別の雄 1 例については痙攣後に瀕死状態となったため切迫屠殺した（投与 9 週時）。これらは中枢神経系への毒性発現によるものと考えられた。死亡及び切迫屠殺例以外にも 100 mg/kg/日群の雌雄で流涎とともに痙攣が認められた。血液学的及び血液生化学的検査では，対照群と比べいくつかの検査項目で統計学的に有意な差が被験物質投与群でみられた。しかし，これらは低中用量のみ，片性のみ又は投与中の一時点のみの変化，又は投与前値と同程度の値であったため，毒性学的意義はないと考えられた。その他の検査においても被験物質投与との関連が疑われる変化はみられなかった。本試験における無毒性量は痙攣及び死亡の発現に基づき，20 mg/kg/日と推定された。

2.6.6.3.4　イヌにおける 52 週間反復経口投与毒性試験

（概要表 2.6.7.7.4，資料番号 4.2.3.2-12）

ナルメフェンをゼラチンカプセルに充填し，0（媒体対照），4，16 及び 64 mg/kg/日の用量で各群雌雄各 5 例のビーグル犬に 52 週間強制経口投与した。対照群には空のゼラチンカプセルを経口投与した。検査項目は，一般状態観察，体重，摂餌量，摂水量，眼科学的検査，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，剖検，器官重量，病理組織学的検査及びトキシコキネティクスとした。

投与期間中，被験物質投与に起因した死亡はみられなかったが，16 mg/kg/日群の雄及び 64 mg/kg/日群の雌雄で流涎が，16 mg/kg/日群の雄及び 64 mg/kg/日の雌雄では痙攣がみられ，さらに 64 mg/kg/日群の雄では振戦，16 及び 64 mg/kg/日群の雌では自発運動の低下が認められた。4 及び 16 mg/kg/日群の雌雄で体重増加抑制がみられたが，対照群と比べごく軽度（最大 8%低下）であり，64 mg/kg/日群では，雌雄ともに体重に被験物質投与の影響はみられなかった。摂餌量及び摂水量にも被験物質投与の影響はみられなかった。血液学的及び血液生化学的検査では，対照群と比べいくつかの検査項目で統計学的に有意な差がみられた。しかし，これらは低中用量のみ，片性のみ又は投与中の一時点のみの変化，又は投与前値と同程度の値であったため，毒性学的意義はないと考えられた。その他の検査において被験物質投与との関連が疑われる変化はみられなかった。本試験における無毒性量は痙攣の発現に基づき，雄で 4 mg/kg/日，雌で 16 mg/kg/日と推定された。無毒性量におけるナルメフェンの C_{max} 及び AUC_{24h} は，雄では 1.03 ng/mL 及び 10.6 ng·h/mL，雌

では 5.20 ng/mL 及び 39.8 ng·h/mL であった（資料番号 4.2.3.2-17 参照）。

2.6.6.4　遺伝毒性試験

ナルメフェンの遺伝毒性を検討するため，細菌（ネズミチフス菌）を用いた復帰突然変異試験，哺乳類培養細胞（マウスリンパ腫細胞）を用いた前進突然変異試験，哺乳類細胞（ヒト末梢血リンパ球）を用いた染色体異常試験，マウスを用いた骨髄小核試験及びラットを用いた骨髄染色体異常試験を実施した。

2.6.6.4.1　細菌を用いた復帰突然変異試験

（概要表 2.6.7.8.2，資料番号 4.2.3.3.1-02）

ヒスチジン依存性のネズミチフス菌株 5 種類（TA98，TA100，TA1535，TA1537 及び TA102）を用いて，S9 存在下及び非存在下，プレート法及びプレインキュベーション法により復帰突然変異試験を実施し，ナルメフェンの遺伝子突然変異誘発性について検討した。

実験 1 は S9 存在下及び非存在下でプレート法を用いて，TA100 のみ 1.6～5000 μg/plate の 6 用量段階で，残りの試験菌株は， 0.32～5000 μg/plate の 7 用量段階で評価した。生育阻害は，S9 存在下及び非存在下で，TA100，TA98 及び TA1537 では最高用量（5000 μg/plate）で，TA102 では上の 2 つの用量（1000 及び 5000 μg/plate）で認められた。TA1535 では生育阻害は認められなかった。

実験 2 では，TA102 に対して S9 存在下及び非存在下で 8.192 μg/plate から 2000 μg/plate までの用量段階で評価し，他のすべての菌株に対しては S9 存在下及び非存在下で 20.48 μg/plate から 5000 μg/plate までの用量段階で評価した。S9 存在下処理のみ，プレインキュベーション法を用いて実施した。生育阻害は，S9 存在下及び非存在下で，TA100，TA98，TA1537 及び TA102 では最高用量（2000 又は 5000 μg/plate）でみられ，さらに TA102 では S9 存在下で 800μg/plate の用量，TA100 では S9 非存在下で 2000 μg/plate の用量でも認められた。TA1535 では生育阻害は認められなかった。S9 存在下 320 μg/plate の TA100 で復帰変異コロニー数が統計学的に有意に増加したが，復帰変異コロニー数の増加の程度は小さく，用量反応性は認められなかったため，変異原性を示す結果ではないと考えられた。これ以外には復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

以上のことから，ナルメフェンは評価したいずれのネズミチフス菌株に対しても遺伝子突然変異を誘発しないと判定された。

2.6.6.4.2　哺乳類細胞を用いた前進突然変異試験

（概要表 2.6.7.8.3，資料番号 4.2.3.3.1-03）

マウスリンパ腫由来 L5178Y 細胞を用い，S9 存在下及び非存在下でマイクロタイトレーションを用いて，ナルメフェンの遺伝子突然変異誘発性を検討した。

細胞毒性用量設定実験の結果から，S9 存在下及び非存在下で 6.25，25 及び 100 μg/mL の用量範囲でマウスリンパ腫細胞に 2 時間処理し，発現培養させた後，ウアバイン又は 6-チオグアニン耐性変異体を選択した。生存細胞数を測定するために非選択培地に細胞を播種した。発現培養期間は，ウアバイン耐性評価用の細胞は 4 及び 5 日（実験 1）と 6 及び 7 日（実験 2；インキュベーター温度が低く，細胞増殖が遅くなったため），6-チオグアニン耐性評価用の細胞は 7 及び 8 日（実

験 1）と 12 及び 13 日（実験 2；上記と同じ理由で細胞増殖が遅くなった）とした。

その結果，実験 1 及び 2 で検討したすべての用量において，S9 存在下と非存在下に係わらず，いずれかの選択薬剤に耐性の変異頻度に有意な増加は認められなかった。また，用量相関的な変異頻度の増加も認められなかった。

以上のことから，ナルメフェンは，L5178Y マウスリンパ腫細胞においてウアバイン及び 6-チオグアニン耐性の遺伝子突然変異を誘発しないと判定された。

2.6.6.4.3　　哺乳類細胞を用いた染色体異常試験

（概要表 2.6.7.8.4，資料番号 4.2.3.3.1-04）

ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験を S9 存在下及び非存在下で実施し，ナルメフェンの染色体異常誘発能を検討した。細胞毒性試験の結果から，S9 存在下で 0.375，0.75，1.5 及び 3 mg/mL，S9 非存在下で 0.75，1.5，3 及び 6 mg/mL の用量範囲で実験した。

その結果，最高用量の 6 mg/mL において，S9 非存在下で分裂指数が対照値の 2.6%に低下し，染色体の中期分裂像が分析数未満となった。次用量 3 mg/mL での分裂指数は，S9 存在下で対照値の 50%，S9 非存在下で対照値の 55%に低下した。

S9 非存在下では，3 mg/mL（8 mmol/L）で染色体構造異常の数が統計学的に有意に増加したが，これよりも低い用量と，S9 存在下でのすべての用量では，染色体構造異常の数は増加しなかった。また，S9 存在下及び非存在下のいずれの実験においても，倍数性異常は認められなかった。

以上のことから，ナルメフェンは代謝活性化系の非存在下で培養ヒトリンパ球において染色体構造異常誘発性を有すると判定されたが，その用量 3 mg/mL は細胞毒性の認められた非常に高用量であった。

2.6.6.4.4　　マウスを用いた骨髄小核試験

（概要表 2.6.7.9.1，資料番号 4.2.3.3.2-01）

In vivo におけるナルメフェンの染色体損傷誘発性を検討するため，マウスを用いて骨髄の小核試験を実施した。ナルメフェンを CFLP マウス（各群雌雄各 15 例）に， 55，110 及び 220 mg/kg/日の用量で 2 日間連日強制経口投与した。媒体対照群は脱イオン水を 20 mL/kg で 2 日間強制経口投与した。最終投与の 18，42 及び 66 時間後に，各群雌雄各 5 例を屠殺し，各動物の両大腿骨から採取した骨髄細胞をスライドに載せ，骨髄標本を作製した。各動物に対して，小核を持つ多染性赤血球を含む 1000 個以上の多染性赤血球を計数した。

その結果，いずれの時点でも，ナルメフェン投与群において多染性赤血球比の減少及び小核頻度の増加は認められず，明確な用量反応性も認められなかった。したがって，ナルメフェンはマウスにおいて，骨髄の多染性赤血球に小核を誘発しないと判定された。

CD-1 マウスに単回強制経口投与されたナルメフェンの最大非致死量は，雄で 230 mg/kg，雌で <200 mg/kg と別試験において推定されており（参考資料，資料番号 4.2.3.1-01 参照），本試験の最高投与量 220 mg/kg は適切と考えられる。

2.6.6.4.5　　ラットを用いた骨髄染色体異常試験

（概要表 2.6.7.9.2，資料番号 4.2.3.3.2-02）

ナルメフェンを脱イオン水に溶解させ，SD ラット（各群雌雄 15 例）に 0（媒体対照），62，124 及び 248 mg/kg の用量で強制経口投与した。6，24 及び 48 時間後に各群の雌雄各 5 例を屠殺した。屠殺 1 時間前に，中期の細胞分裂を停止させるためにデメコルシン 4 mg/kg を腹腔内投与した。大腿骨から骨髄を回収し，低張処理後に固定，染色し，染色体異常を検査した。各屠殺時点に，各群の動物当たり 50 個の細胞を評価した。

ナルメフェン投与群では，媒体対照群と比較して，染色体異常の用量相関的な増加は認められなかった。雌雄を統合した場合と別々に解析した場合の両方で，いずれの時点でも統計学的に有意な差は認められなかった。したがって，ラットに 248 mg/kg までのナルメフェンを経口投与しても，骨髄に対する染色体異常誘発性は認められなかった。

SD ラットに単回強制経口投与されたナルメフェンの最大非致死量は，雄で<300 mg/kg，雌で 150 mg/kg と別試験において推定されており（参考資料，資料番号 4.2.3.1-04 参照），本試験の最高投与量 248 mg/kg は適切と考えられる。

2.6.6.5 がん原性試験

ナルメフェンを雌雄のマウスに 80 週間，ラットに 104 週間混餌投与した際のがん原性を評価した。これら試験の実施当時（1984 年），マウスの投与期間として 80 週間が許容されていた[1,2]。

2.6.6.5.1 マウスにおける 80 週間混餌投与がん原性試験

（概要表 2.6.7.10.1，資料番号 4.2.3.4.1-01）

ナルメフェンを 0（対照），4，20 及び 100 mg/kg/日の用量で，各群雌雄 50 例の CD-1 マウスに 80 週間混餌投与した。対照群にはナルメフェンを含まない餌を与えた。

0，4，20 及び 100 mg/kg/日群における試験期間終了時の生存率は雄では 86%，88%，76%及び 78%，雌では 84%，90%，74%及び 94%であり，ナルメフェン混餌投与による生存率への影響はみられなかった。100 mg/kg/日群で体重増加抑制がみられ，投与期間終了時の体重は対照群に比べ雄では 6%，雌では 11%低下し，他の用量群についてもわずかであるが低値（2%～5%）を示した。投与期間中の総摂餌量は，対照群に比べ 4 mg/kg/日群の雄及び 100 mg/kg/日群の雌でそれぞれ 6%低値を示したが，投与量の増加に伴う変動はみられなかった。投与期間中の平均ナルメフェン摂取量は各用量ともに目標値にほぼ一致していた（94%～102%）。血液学的検査及び剖検では，ナルメフェン投与に起因した変化はみられなかった。病理組織学的検査では，100 mg/kg/日群の雄で肺腺腫及び肝細胞癌が陰性対照群に比べてわずかに発現例数が多くみられたが，高率に自然発生する腫瘍であること，統計学的有意差は認められなかったことから，いずれも偶発性変化と考えられた。

以上の結果から，ナルメフェンはマウスにおいてがん原性を示さないと考えられた。ナルメフェン 100 mg/kg を 4 週間混餌投与した際のナルメフェンの C_{max} 及び AUC_{24h} は，雄では 57.4 ng/mL 及び 405.3 ng·h/mL，雌では 103.8 ng/mL 及び 694.2 ng·h/mL であった（参考資料，資料番号 4.2.3.2-01 参照）。

2.6.6.5.2 ラットにおける 104 週間混餌投与がん原性試験

（概要表 2.6.7.10.2，資料番号 4.2.3.4.1-02）

ナルメフェンを 0（対照），4，20 及び 100 mg/kg/日の用量で，各群雌雄各 50 例の SD ラットに 104 週間混餌投与した。対照群にはナルメフェンを含まない餌を与えた。

0，4，20 及び 100 mg/kg/日の各用量における試験期間終了時の生存率は雄では 64%，54%，66%及び 84%，雌では 56%，62%，56%及び 52%であり，ナルメフェンの混餌投与による生存率の低下はみられなかった。体重増加抑制が各用量群でみられ，投与期間終了時の体重は対照群に比べ 4，20 及び 100 mg/kg/日群では雄が 9%，5%及び 19%の低下を示し，雌が 6%，22%及び 26%の低下を示した。投与期間中の総摂餌量は，対照群に比べ 4，20 及び 100 mg/kg/日群では雄が 2%，5%及び 8%の低下を示し，雌が 6%，8%及び 11%の低下を示した。投与期間中の平均ナルメフェン摂取量は，各用量ともに目標値にほぼ一致していた（93%～100%）であった。血液塗沫標本の顕微鏡観察では，対照群に比べ 20 及び 100 mg/kg/日群の雄で多染性赤血球の出現率がわずかに高値を示したが，血液学的検査では関連の疑われる変化はみられなかった。剖検では，ナルメフェン投与に起因した変化はみられなかった。病理組織学的検査では，甲状腺傍濾胞細胞腺腫の増加が 4 mg/kg/日群の雄でみられたが, 20 及び 100 mg/kg/日群では発現頻度の増加はみられておらず偶発性変化と考えられた。統計学的に有意ではないが，精巣間質細胞腫の発生頻度が対照群に比べ 100 mg/kg/日群で高値を示したが，100 mg/kg/日群の雄は生存率が対照群よりも高かったため，加齢に伴い発現例数が高くなったと考えられた。

以上の結果から，ナルメフェンはラットにおいてがん原性を示さないと考えられた。ナルメフェン 100 mg/kg を 4 週間混餌投与した際のナルメフェンの C_{av} 及び AUC_{24h} は，雄では 10.1 ng/mL 及び 242 ng·h/mL，雌では 11.0 ng/mL 及び 263 ng·h/mL であった（資料番号 4.2.3.2-14 参照）。

2.6.6.6　生殖発生毒性試験

受胎能及び着床までの初期胚発生に及ぼす影響についてラットを用いて，胚及び胎児発生に及ぼす影響についてラット及びウサギを用いて，出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に及ぼす影響についてラットを用いて検討した。なお，いずれの試験報告書についても無毒性量は記載されていなかったため，得られている結果を基に，各試験の無毒性量を推定した。

2.6.6.6.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

2.6.6.6.1.1　ラットにおける受胎能及び一般生殖試験

（概要表 2.6.7.12.1，資料番号 4.2.3.5.1-01）

ナルメフェンの受胎能，胚発生，分娩，哺育及び次世代に対する全般的な生殖機能への影響を評価するため，配偶子形成，交配，妊娠，分娩及び授乳の期間を通して各群雌雄各 30 例の SD ラットに 0，2，20 及び 200 mg/kg/日（交配後に 100 mg/kg/日に減量）を強制経口投与した。

雄は交配前 60 日から交配終了後約 1 週間まで投与を継続した後に剖検を実施した。雌は交配前 14 日から交配，妊娠及び授乳期間を通して投与を継続した。雌 15 例については妊娠 13 日に帝王切開し，残りの雌は分娩させて F1 の離乳時に剖検した。F1 出生児については発育，反射，行動及び学習能力を評価し，出生後 85 日に各群雌 15 例及び雄 15 例の生殖能を評価した。F2 出生児は離乳時に剖検し，胸腔及び腹腔内の主要臓器を観察した。

200 mg/kg/日群の雌で痙攣が複数回発現し，投与 82 日目に 1 例が死亡したため，投与 83 日目か

ら用量を 100 mg/kg/日に減量した。その後は，いずれの群においても一般状態に異常は認められなかった。交配前投与期間の投与初期から高用量群の雄で摂餌量の減少及び体重増加抑制がみられたが，雌では認められなかった。また，20 mg/kg/日群の雄において軽微な摂餌量の減少がみられたが，体重への影響はなく一般状態及び生殖機能に影響は認められなかったことから毒性学的に意義のある変化とは考えられなかった。

雌雄の交尾能，受胎率，妊娠率，交尾までの所要日数及び発情周期に，用量増加に伴った変化は認められなかった。妊娠 13 日の帝王切開では，平均黄体数と着床前及び着床後胚死亡率は群間で同程度であった。生存胚数及び着床数は 20 mg/kg/日群及び高用量群で有意に多かったが，毒性学的な意義はないと考えられた。

妊娠期間，分娩時間及び出生児数に被験物質投与の影響は認められなかった。高用量群において F1 出生児生存率が有意に低下したが，母動物の哺育不良によるものと考えられた。また，高用量群の F1 出生児で軽微な体重増加抑制がみられ，投与の影響である可能性が考えられた。F1 出生児では，形態，発育，反射，行動及び学習能力に関して被験物質投与の影響は認められなかった。

F1 の生殖能力検査では，雌雄の交尾率，受胎率，妊娠率，交尾までの所要日数及び発情周期に用量増加に伴った変化は認められなかった。F2 出生児については剖検で異常は認められなかった。

以上の結果より，無毒性量は F0 雄の一般毒性学的影響に関して高用量群で体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられたことから 20 mg/kg/日，受胎能に関して 100 mg/kg/日，F0 雌の一般毒性学的影響に関して高用量群で死亡例及び一般状態の異常がみられたことから 20 mg/kg/日，受胎能及び妊娠の維持に関して 100 mg/kg/日，分娩及び哺育に関して高用量群で母動物の哺育不良がみられたことから 20 mg/kg/日，F1 児の初期胚発生に関して 100 mg/kg/日，出生及び発達に関して高用量群で生存率の低下及び体重増加抑制がみられたことから 20 mg/kg/日と考えられた。

2.6.6.6.1.2　ラットにおける受胎能及び初期胚発生試験

（概要表 2.6.7.12.2，資料番号 4.2.3.5.1-02）

ナルメフェンが受胎能及び初期胚発生に及ぼす影響を評価するために，雌雄各 20 例の SD ラットに 0，2，20 及び 200 mg/kg/日を強制経口投与した。雄は交配開始 10 週間前から，交配期間を経て剖検前日まで，雌は交配開始 2 週間前から，交配期間を経て妊娠 6 日まで投与した。

雄は交配の 3～4 週間後に剖検及び精子検査を実施した。雌は妊娠 13 日に帝王切開した。また，一般状態観察，体重及び摂餌量測定を実施し，雌については性周期検査を実施した。

200 mg/kg/日群で雄 2 例及び雌 1 例が死亡し，雄 1 例を切迫屠殺した。雄について，200 mg/kg/日群では過度の流涎，体重増加抑制及び摂餌量減少がみられた。20 mg/kg/日群でも体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられたが，実体重の変動は軽微であり毒性学的に意義のある変化とは考えられず，同群では一般状態，受胎能，交配成績，精子検査及び剖検に関して被験物質投与の影響は認められなかった。雌の 20 及び 200 mg/kg/日群でみられた軽微な体重増加抑制及び摂餌量の減少についても毒性学的意義はないと考えられた。20 mg/kg/日では，一般状態，受胎能，妊娠パラメータ，初期胚発生及び剖検に関して被験物質投与の影響は認められなかった。

以上の結果より，200 mg/kg/日では雌雄ともに死亡例がみられたため生殖機能等への影響の評価からは除外し，F0 雌雄の一般毒性学的影響及び受胎能並びに F0 雌の初期胚発生に関する無毒性

量はいずれも 20 mg/kg/日と考えられた。

2.6.6.6.2　胚及び胎児発生に関する試験

2.6.6.6.2.1　ラットにおける催奇形性試験 1［参考資料］

（概要表 2.6.7.13.1，資料番号 4.2.3.5.2-01）

ナルメフェンが器官形成期の胎児発生に及ぼす影響を評価するために，各群 20 例の交尾成立 SD ラットにナルメフェンを 0，1 及び 10 mg/kg/日の用量で妊娠 6～15 日に連日強制経口投与し，妊娠 20 日に帝王切開を実施した。

試験期間を通して，母動物の一般状態を観察し，体重及び摂餌量測定を行った。帝王切開では，黄体数，着床数，吸収胚/死亡胎児数，生存胎児数，胎児の外形及び母動物の主要臓器を観察し，生存胎児重量を測定した。生存胎児の 3 分の 1 は内部器官検査に供し，残りの胎児は骨格検査に供した。

母動物では死亡例はみられず，一般状態の異常も認められなかった。摂餌量は 10 mg/kg/日群で有意に増加したが，体重への影響は認められなかった。ナルメフェン投与群では平均胎児重量が対照群よりもわずかに高値を示したが，黄体数，生存胎児数，着床数，着床前及び着床後胚死亡率に関して被験物質投与の影響は認められなかった。また，剖検では母動物に異常は認められず，胎児の外形，内臓及び骨格異常の出現率にも影響は認められなかった。

以上の結果より，ナルメフェンは催奇形性を示さず，妊娠ラットの一般毒性学的影響，生殖及び胎児に関する無毒性量はいずれも 10 mg/kg/日と考えられた。

2.6.6.6.2.2　ラットにおける催奇形性試験 2

（概要表 2.6.7.13.1，資料番号 4.2.3.5.2-02）

ナルメフェンが器官形成期の胎児発生に及ぼす影響を評価するために，各群 20 匹の交尾成立 SD ラットに，ナルメフェンを 0 及び 200 mg/kg/日の用量で妊娠 6～15 日に連日強制経口投与し，妊娠 20 日に帝王切開を実施した。

試験期間を通して，母動物の一般状態を観察し，体重及び摂餌量を測定した。帝王切開では，黄体数，着床数，吸収胚/死亡胎児数，生存胎児数，胎児の外形及び母動物の主要臓器を観察し，生存胎児重量を測定した。生存胎児の 3 分の 1 は内部器官検査に供し，残りの胎児は骨格検査に供した。

母動物では死亡例はみられなかった。200 mg/kg/日群の 1 例で投与 5～10 分後に痙攣が発現したが，15～20 分で消失した。200 mg/kg/日群では妊娠 6～9 日に体重増加抑制がみられ，摂餌量が妊娠 6～11 日に減少した。黄体数，生存胎児数，着床数，着床前及び着床後胚死亡率並びに胎児重量に関して被験物質投与の影響は認められなかった。また剖検では母動物に異常は認められず，胎児の外形，内臓及び骨格異常の出現率にも影響は認められなかった。

以上の結果より，ナルメフェンは催奇形性を示さず，胎児に対する無毒性量は 200 mg/kg/日と考えられた。なお，本試験においては妊娠ラットに対する無毒性量は決定できなかったが，前述の試験（2.6.6.6.2.1，資料番号 4.2.3.5.2-01）では 10 mg/kg/日と判断された。

2.6.6.6.2.3　ウサギにおける催奇形性試験 1［参考資料］

（概要表 2.6.7.13.2，資料番号 4.2.3.5.2-05）

ナルメフェンが器官形成期のウサギの胎児発生に及ぼす影響を評価するために，各群 15 例の交尾成立ダッチベルテッドウサギに，ナルメフェンを 0，1 及び 10 mg/kg/日の用量で妊娠 6～18 日に連日強制経口投与し，妊娠 28 日に帝王切開を実施した。

試験期間を通して，母動物の一般状態を観察し，体重測定を行った。摂餌量は測定しなかったが，食欲不振の徴候を検出するために給餌容器を毎日観察した。帝王切開では，黄体数，吸収胚数（早期及び後期），死亡及び生存胎児数，胎児の外形並びに母動物の主要臓器を観察し，生存胎児重量を測定した。生存胎児の 3 分の 1 は頭部，胸部及び腹部の内部器官検査を行った。残りの胎児については胸部及び腹部の内部器官検査を実施後，骨格検査を行った。

母動物では死亡例はみられず，一般状態及び体重については被験物質投与の影響は認められなかった。黄体数，生存胎児数，着床数，胎児重量，性比及び胚死亡率（着床前及び着床後）についても影響は認められなかった。胎児の外形観察，内部器官検査及び骨格検査についても影響はみられず，ナルメフェン投与による催奇形作用は認められなかった。

以上の結果より，妊娠ウサギの一般毒性学的影響，生殖及び胎児に関する無毒性量はいずれも 10 mg/kg/日と考えられた。

2.6.6.6.2.4　ウサギにおける催奇形性試験 2

（概要表 2.6.7.13.2，資料番号 4.2.3.5.2-06）

ナルメフェンが器官形成期のウサギの胎児発生に及ぼす影響を評価するために，各群 15 例の交尾成立ダッチベルテッドウサギに，ナルメフェンを 0 及び 200 mg/kg/日の用量で，妊娠 6～18 日に連日強制経口投与し，妊娠 28 日に帝王切開した。

試験期間を通して，母動物の一般状態を観察し，体重及び摂餌量測定を行った。帝王切開では，黄体数，着床数，吸収胚数，死亡及び生存胎児数，胎児の外形並びに母動物の主要臓器を観察し，生存胎児重量を測定した。生存胎児の 3 分の 1 は頭部，胸部及び腹部の内部器官検査を実施した。残りの胎児については胸部及び腹部の内部器官検査を実施後，骨格検査を行った。

母動物では死亡例はみられず，一般状態及び体重については被験物質投与の影響は認められなかった。摂餌量については，200 mg/kg/日群で妊娠 6～8 日に有意に減少した。

黄体数，生存胎児数，着床数，胚死亡率（着床前及び着床後）及び性比に関して，被験物質投与の影響は認められなかった。胎児重量については，200 mg/kg/日群で有意に減少し，200 mg/kg/日群で大腿骨遠位骨端の骨化遅延が認められたことから，胎児の軽度な発育遅延が示唆された。胎児の外形観察，内部器官検査及び骨格検査に関して被験物質投与の影響は認められず，ナルメフェン投与による催奇形作用は認められなかった。

以上の結果より，妊娠ウサギの生殖に関する無毒性量は 200 mg/kg/日と考えられた。なお，本試験において妊娠ウサギの一般毒性学的影響及び胎児に対する無毒性量は決定できなかったが，前述の試験（2.6.6.6.2.3，資料番号 4.2.3.5.2-05）では 10 mg/kg/日と判断された。

2.6.6.6.2.5　ウサギにおける静脈内投与による催奇形性試験

（概要表 2.6.7.13.3，資料番号 4.2.3.5.2-08）

ナルメフェンが器官形成期のウサギの発生毒性に及ぼす影響を評価するために，各群 20 例の NZW ウサギに，ナルメフェンを 0，0.25，1.25 及び 8 mg/kg/日の用量で妊娠 6～18 日に連日静脈内投与し，妊娠 29 日に帝王切開した。

試験期間を通して，母動物の一般状態を観察し，体重及び摂餌量を測定した。帝王切開では，胸部及び腹部の臓器を肉眼的に観察した。黄体数，着床数，吸収胚/死亡胎児数，生存胎児数及び胎児の外形について観察し，生存胎児重量を測定した。全ての胎児について内部器官観察及び性別判定を実施した後，骨格検査を実施した。

母動物では死亡例はみられなかったが，8 mg/kg/日群の 1 例で自傷が認められ，縮瞳，振戦，噛みつき行為，瞬目及び運動失調等の一般状態の異常が発現したため，妊娠 26 日に安楽死させ剖検した。8 mg/kg/日群の他の 1 例では振戦，縮瞳，噛みつき行為，運動失調及び頻呼吸が投与中に発現したが，投与 30～60 分後には正常に戻った。この 1 例と 1.25 mg/kg/日群の 1 例では剖検時に腹水が認められたが，発現頻度が低いことからナルメフェン投与とは関連のない偶発的所見と考えられた。

8 mg/kg/日群では妊娠 6～8 日に母動物で体重増加抑制が認められ，妊娠 6～7 日の摂餌量も減少した。

全胚吸収が 0.25 及び 1.25 mg/kg/日群でそれぞれ 1 例，8 mg/kg/日群で 2 例みられたが，統計学的有意差はなく，ナルメフェン投与とは関連しない偶発的所見と考えられた。

黄体数，着床数，生存及び死亡胎児数，早期及び後期吸収胚数，胎児の性比並びに生存胎児重量に関して被験物質投与の影響は認められなかった。胎児検査でも，被験物質投与との関連が疑われる外形，内部器官及び骨格の異常は認められなかった。

以上の結果より，一般状態異常，体重増加量抑制及び摂餌量の減少が 8 mg/kg/日群で認められたことから，妊娠雌ウサギの一般毒性学的影響に関する無毒性量は 1.25 mg/kg/日と考えられたが，生殖及び胎児に関する無毒性量はいずれも 8 mg/kg/日と考えられた。

2.6.6.6.3　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

2.6.6.6.3.1　ラットにおける交配前，妊娠及び授乳期投与試験

2.6.6.6.1.1 に記載済

2.6.6.6.3.2　ラットにおける出生前及び出生後の発生に関する試験

（概要表 2.6.7.14，資料番号 4.2.3.5.3-01）

本試験では，ラットの後期胎児発生，分娩，授乳，新生児生存性及び成長に対するナルメフェンの影響を評価するために，各群 20 例の交尾成立 SD ラットに，ナルメフェンを 0，2，15 及び 100 mg/kg/日の用量で妊娠 15 日から授乳期を通して分娩後 20 日まで連日強制経口投与した。

試験期間を通して，母動物の一般状態を観察し，体重及び摂餌量を測定した。分娩の開始及び終了時刻から妊娠期間及び分娩時間を算出した。分娩終了後，各母動物の出生児数及び性比を記録し，可能な限り各母動物の児数を雌雄各 4 例に調整した。出生児は定期的に体重を測定し，児

の発達（耳介開展，眼瞼開裂，正向反射及び驚愕反射）と生存性を評価した。分娩後 21 日に母動物及び児の剖検を実施し，胸腔及び腹腔内の主要臓器を肉眼により観察した。

100 mg/kg/日群の 1 例が妊娠 17 日から体重が減少し，嗜眠，円背，体温低下並びに鼻及び口周囲の血による汚れ等の一般状態の悪化が認められ，妊娠 21 日に死亡した。また，100 mg/kg/日群では，妊娠 15～20 日に体重及び摂餌量が減少した。他のナルメフェン群では，一般状態の異常はみられず，母動物の体重及び摂餌量にも被験物質投与の影響は認められなかった。

妊娠期間，分娩時間，出生児数，性比及び平均出生率に関して被験物質投与の影響は認められなかった。100 mg/kg/日群において母動物の哺育不良がみられ，同群では出生児の生後 4 日における生存率が対照群よりも低下した。児の発達については，ナルメフェン群と対照群の間に有意な差は認められなかった。出生児の剖検では，投与に関連した異常所見は認められなかった。

以上の結果より，無毒性量は母動物については 100 mg/kg/日群において死亡例並びに体重及び摂餌量の減少が認められたことから 15 mg/kg/日，生殖機能（分娩，哺育）に関して，100 mg/kg/日群において母動物の哺育不良が認められたことから 15 mg/kg/日，出生児については 100 mg/kg/日群において母動物の哺育不良に起因すると考えられる生存率の低下がみられたことから 15 mg/kg/日と考えられた。

2.6.6.7　その他の毒性試験［参考資料］

2.6.6.7.1　局所刺激性試験

ナルメフェンの *in vitro* 溶血性試験， *in vivo* 局所刺激性試験（静脈内，血管周囲，筋肉内，皮下及び動脈内投与）及び皮膚感作性試験を実施した。

2.6.6.7.1.1　*In vitro* 溶血試験

（概要表 2.6.7.15，資料番号 4.2.3.7.7-01）

SD ラット及びビーグル犬から採取してヘパリンリチウムで安定化させた全血を用い，ナルメフェンが *in vitro* で溶血を引き起こす可能性を検討した。各動物種の血液 200 µL を，注射用水 200 µL（陽性対照），生理食塩液 200 µL（陰性対照），又は 1 mg/mL ナルメフェン溶液 200 µL と混合した。インキュベーション後，各溶液について分光光度計で 540 nm の吸光度を測定した。ナルメフェンとインキュベーションした血液の溶血率は，ナルメフェンとインキュベーションした血液と陽性対照で記録された吸光度（いずれも陰性対照の吸光度で調整した）の比として算出した。

その結果，生理食塩液や 1 mg/mL ナルメフェン溶液の添加によって測定可能な光吸収は生じず，測定可能な溶血は認められなかった。したがって，*in vitro* でインキュベーションしたラット及びイヌの血液で，ナルメフェンの溶血性は示されなかった。

2.6.6.7.1.2　ウサギにおける急性血管周囲及び静脈内投与刺激性試験

（概要表 2.6.7.15，資料番号 4.2.3.7.7-02）

ナルメフェンの局所刺激性を検討するために，NZW ウサギ 6 例の右耳翼辺縁静脈にナルメフェン 1 mg を静脈内投与し，左耳翼辺縁静脈に 0.25 mg を血管周囲投与した。ウサギ 6 例からなる別の 2 群に対して，同様に，ナロキソン又は生理食塩液（対照群）を 1 mg 及び 0.25 mg 投与した。

一般状態観察は，投与初日は投与 1，4 及び 24 時間後に，その後は 1 日 2 回実施した。各動物の体重を投与前と剖検日に測定した。各群 2 例を投与 24 及び 72 時間後に屠殺し，残りの 2 例を試験終了時（7 日目）に屠殺した。刺激性の徴候について，全動物の両耳の注射部位周辺を肉眼で観察した。注射部位を含む耳領域と注射部位より遠位の 3 ヵ所から組織を採取し，顕微鏡下で評価した。

その結果，いずれの群にも死亡例はみられず，ナルメフェン投与における体重への影響は認められなかった。すべてのウサギの注射部位で紅斑が発現し，各群 2 又は 3 例で浮腫が発現したが，投与 24 及び 72 時間後の注射部位所見は，ナルメフェン，ナロキソン及び生理食塩液でほぼ同じであった。顕微鏡で観察したすべての個体で，注射痕の壊死，浮腫，出血，偽好酸球の浸潤などのごく軽度の反応が認められた。この軽度な変化は周囲組織に針が通過したことによるものと考えられた。全般的に，血管周囲投与と比較して，静脈内投与では影響がやや少ないようであった。したがって，ナルメフェンを静脈内及び血管周囲投与した場合，刺激性はないと考えられた。

2.6.6.7.1.3　ウサギにおける筋肉内投与刺激性試験

（概要表 2.6.7.15，資料番号 4.2.3.7.7-03）

ナルメフェンの筋肉刺激性を検討するために，NZW ウサギ雌雄各 3 例の脊柱起立筋の 1 つに，1 mg/mL ナルメフェン溶液 1 mL を投与した。対側の筋肉には，陽性対照として 4%ギ酸溶液 1 mL を投与した。各動物の一般状態を 1 日 2 回 4 日間観察した。投与後 4 日目に屠殺後，各動物から採取した脊柱起立筋は 7 日間固定し，筋肉内の炎症部位を切り出して容積を測定した。

その結果，ナルメフェンを投与した筋肉で炎症部位はほとんどみられなかった。したがって，ナルメフェンは筋肉内投与した場合，刺激性はないと考えられた。

2.6.6.7.1.4　ウサギにおける皮下投与刺激性試験

（概要表 2.6.7.15，資料番号 4.2.3.7.7-04）

皮下投与したナルメフェンの局所刺激性を検討するために，NZW ウサギ雌雄各 3 例の胴体背面皮膚に，生理食塩液に溶解した 1 又は 2 mg/mL ナルメフェン溶液 2 mL を皮下投与した。各動物を 7 日間観察し，8 日目に全動物の剖検を実施した。1 及び 8 日目に体重を測定した。

試験期間中，いずれの用量でも，投与に起因した一般状態所見は認められなかった。7 日間の観察期間を通して，全動物の体重は維持されたか増加した。剖検では，ナルメフェン 2 mg/mL を投与した 6 例中 4 例の皮下筋肉表面に斑状出血領域が認められた。ナルメフェン 1 mg/mL を投与した動物では，試験期間中や剖検時に投与の影響は認められなかった。

したがって，2 mg/mL 溶液を皮下投与した場合，ナルメフェンは組織に対してある程度の刺激作用を有する可能性が示唆されたが，1 mg/mL の濃度では刺激性の徴候は認められなかった。

2.6.6.7.1.5　ウサギにおける動脈内投与刺激性試験

（概要表 2.6.7.15，資料番号 4.2.3.7.7-05）

動脈内投与したナルメフェンの局所刺激性を検討するために，雌 NZW ウサギ各群 3 例からなる 2 群の耳中心動脈に，生理食塩液に溶解したナルメフェン 1 mg/mL を 1 mL 又は生理食塩液（対照群）1 mL を動脈内投与した。動物を 1 日 1 回 7 日間観察し，1 及び 8 日目に体重を測定した後，

8 日目に屠殺して，投与した側の耳をそのまま取り除き，保存した。耳の投与部位と投与部位より遠位の 2 ヵ所から切片を作製し，病理組織学的に評価した。

ナルメフェンを投与した 3 例中 1 例で振戦が発現したが，2 分以内に回復した。投与後，すべての動物の注射部位でさまざまな重症度の血腫が認められたが，その他には，試験期間中や剖検時に投与による影響は認められなかった。病理組織学的検査では，内皮剥離，内膜肥厚，内弾性膜の分離，浮腫，線維素沈着，好酸球及びリンパ球の浸潤といった軽度な変化が認められた以外，重度な変化は認められなかった。この軽度な変化は，動脈壁及び周囲組織に針が通過したことによるものと考えられた。したがって，ナルメフェンを動脈内投与した場合，刺激性はないと考えられた。

2.6.6.7.1.6　マウスにおける皮膚感作性試験

（概要表 2.6.7.15，資料番号 4.2.3.7.7-06）

本試験では，ナルメフェンの皮膚感作性を検討した。

DMSO で調製した各濃度の被験物質を CBA/CaOlaHsd 雌マウスの各耳の背面に 25 µL の用量で 3 日間連続で塗布した。ナルメフェンは 45，90 及び 180 mg/mL で塗布した。3HTdR の高分子への取り込みとして，リンパ球増殖を測定した。各被験物質群と対照群のリンパ球増殖の比を，刺激指数として算出した。

その結果，いずれの動物でも，試験期間を通して，一般状態所見や皮膚損傷/局所刺激は認められなかった。また，投与に関連した体重の変化も認められなかった。刺激指数は，ナルメフェン 45, 90 及び 180 mg/mL で 16.5，15.3 及び 17.6 であった。刺激指数が 3 以上であると皮膚感作物質に分類されることから，ナルメフェンは皮膚感作性を有することが示された。

2.6.6.7.1.7　モルモットにおける皮膚感作性試験

（概要表 2.6.7.15，資料番号 4.2.3.7.7-07）

本試験では，ナルメフェンの皮膚感作性を検討した。

一次感作：FCA 0.1 mL を 2 回，1%ナルメフェン溶液 0.1 mL を 2 回並びに FCA 0.1 mL と 2%ナルメフェン 0.1 mL の混合液（ナルメフェン濃度 1%）を Dunkin Hartley 雌モルモット 20 例の肩に 2 回皮内投与した。対照群として別の 20 例に対して，FCA 0.1 mL を 2 回，蒸留水 0.1 mL を 2 回並びに FCA 0.1 mL と蒸留水 0.1 mL の混合液を 2 回投与した。

二次感作：7 日後，ナルメフェン群の投与部位に 20%ナルメフェン溶液を局所塗布し，密封パッチで覆って 48 時間放置した。対照群では蒸留水を塗布し，パッチで覆って 48 時間放置した。

誘発：さらに 14 日後，20%ナルメフェン溶液を浸透させた密封パッチ 2 cm × 2 cm を各動物の左脇腹に貼付した。同様に，10%ナルメフェン溶液のパッチを右脇腹に貼付した。

観察：パッチを 24 時間貼付した後に取り除き，24 及び 48 時間後に動物を観察した。その結果，投与に起因する反応は認められなかった。したがって，ナルメフェンは皮膚感作性を有さないことが示された。

2.6.6.7.2　依存性試験

ナルメフェンの依存性試験はアカゲザルを用いて 3 試験が実施され，ナルメフェンに身体依存

性はなく，生体内においてオピオイド受容体拮抗薬として作用し，乱用性の危険がないことが示されている。なお， ICH M3 (R2)ガイドラインでは，中枢神経系に対し活性がある薬物に関しては，適応症によらず，薬物乱用性の評価の必要性について検討されるべきとあるが，薬物開発の初期段階で得られる非臨床データから乱用の可能性が認められない場合には，乱用性に関する非臨床評価モデルを用いた試験は不要とある。また，ナルメフェンは，オピオイドの過量投与を管理する拮抗薬として 1995 年から米国で承認・販売されており，常習性もなく乱用性の危険がない規制対象外の薬物であることが公表[3]されている。欧州においても，ナルメフェンは 2013 年から減酒薬として承認・販売されており，海外で実施された臨床試験及び今回の承認申請のために実施した国内臨床試験において乱用あるいは依存性はなかった（2.7.4.5.6 及び 2.7.4.5.7 参照）。

2.6.6.7.2.1　アカゲザルを用いた試験

（概要表 2.6.7.15，資料番号 4.2.3.7.4-01）

雌雄各 3 例のアカゲザルにナルメフェン（0.1 mg/kg）を静脈内投与し，投与終了直後から 6 時間観察し，さらに 12，18 及び 24 時間後にそれぞれ 15 分間観察し，オピオイド受容体作動薬作用の徴候及びその他の神経薬理学的徴候の有無を評価した。

その結果，ナルメフェン投与後，凝視や中枢神経系の抑制などの軽度かつ一過性の徴候が散発し，軽度の振戦や散発性のミオクローヌス発作もみられた。しかし，いずれの徴候も重度ではなく，凝視を除くほとんどの徴候は，薬物を投与していないサルの一般状態としてみられる所見であった。本試験の結果から，ナルメフェンはオピオイド受容体作動薬ではないと考えられた。

2.6.6.7.2.2　アカゲザルを用いた身体依存性試験

（概要表 2.6.7.15，資料番号 4.2.3.7.4-02）

本試験は，単回投与抑制試験，離脱誘導試験及び身体依存性試験について検討した。

単回投与抑制試験では，アカゲザルにモルヒネ（6 時間ごとに 3 mg/kg）を反復皮下投与後，モルヒネ投与を 14～15 時間中止して離脱症状を誘発した。その後，ナルメフェン 0（媒体：生理食塩液），0.001，0.008，0.04 mg/kg 又はモルヒネ 3 mg/kg を皮下投与した後の行動変化を観察し，離脱症状に関してスコア化した。動物数は 0.001 mg/kg 投与群は 1 例，その他の群は 3 例であった。

その結果，ナルメフェンの各用量においてモルヒネ休薬による離脱症状が増強された。モルヒネを再投与した動物では離脱症状は抑制された。

離脱誘導試験では，上記と同じ条件で各群 2～5 例のアカゲザルにモルヒネを投与し，モルヒネの最終投与 2～3 時間後にナルメフェン 0，0.0025，0.01，0.04，0.16 mg/kg 又はオピオイド受容体拮抗薬であるナロキソン 0.05 mg/kg を皮下投与し観察を行った。

その結果，ナルメフェン及びナロキソンはモルヒネの離脱症状を増強し，ナルメフェン 0.01 mg/kg における離脱症状増強作用はナロキソン 0.05 mg/kg における作用と同等であり，ナルメフェン 0.04 及び 0.16 mg/kg では用量増加に伴う作用増強がみられた。これら 2 つの試験結果から，ナルメフェンはオピオイド受容体作動薬としての作用は持たず，オピオイド受容体拮抗作用によりモルヒネ休薬による離脱症状を増強したと考えられた。

身体依存性試験では，アカゲザル 3 例（雄 2 例，雌 1 例）に 1 日 4 又は 6 回，ナルメフェンを漸増反復皮下投与した。投与量は投与一回につき 0.1，0.2，0.4，0.8，1.6，3.2，6.4 及び 9.6 mg/kg

で，1 日あたりの投与量は 0.6～38.4 mg/kg であった。試験 1～16 日目にナルメフェンを反復投与（1 日あたり 0.6～38.4 mg/kg）した後，17 日目に休薬し，離脱症状の有無を観察した。さらに 18～29 日目に反復投与（1 日あたり 25.6 又は 38.4 mg/kg）し，30 日目に再びナルメフェンの投与を休止するとともにオピオイド受容体拮抗薬であるナロキソン 1 mg/kg を投与して，離脱症状の誘導を試みた。

その結果，ナルメフェン投与を休止しても離脱症状は発現せず，ナルメフェンは身体依存性を有さないと考えられた。なお，ナルメフェン投与を休止しナロキソンを投与する試験 30 日目に，雄 2 例が死亡し，剖検時には胸腔，腹腔及び消化管に体液貯留が認められた。オピオイド受容体作動薬が抗利尿ホルモンであるバソプレッシン分泌を抑制する[4]ことが知られており，オピオイド受容体拮抗作用を有するナルメフェンを高用量反復投与したためバソプレッシン分泌が持続的に促進され，体液貯留が生じた可能性があると考えられた。但し，ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験では，同様の毒性は認められなかった。

結論として，これらの結果から，ナルメフェンはオピオイド受容体拮抗薬であり，オピオイド受容体作動による身体依存性を生じないことが確認された。

2.6.6.7.2.3　アカゲザルを用いた自己投与試験

（概要表 2.6.7.15，資料番号 4.2.3.7.4-03）

アカゲザルを一定条件のレバー押しでコデイン（1 回の投与当たり 0.32 mg/kg）を静脈内に自己投与するように条件付けした後，コデインを媒体（生理食塩液）又はナルメフェンに置き換えた。ナルメフェンは 4 用量段階（投与当たり 0.00032，0.001，0.0032 及び 0.01 mg/kg）で漸増した。動物は各群少なくとも 3 例を用いた。

1 秒当たりの平均レバー押し回数はコデイン投与時に 2.49 回/秒であったのに対し，媒体投与で 0.06 回/秒，ナルメフェン投与で 0.07 回/秒であった。媒体群とナルメフェン群ではのいずれの用量でも自己投与回数に差がなかったため，各用量のナルメフェンは精神依存性を有さないと考えられた。また，高用量のナルメフェンによってその後のコデイン自己投与が抑制されたが，この結果はナルメフェンがオピオイド受容体拮抗薬であることを支持する結果であった。

2.6.6.8　考察及び結論

ナルメフェンは選択的オピオイド受容体リガンドであり，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。予定される臨床用量の最大投与量は, アルコール依存症患者の飲酒量を低減する目的で 20 mg を頓用にて経口投与する。この用量をヒトに反復経口投与した際の血漿中ナルメフェン濃度（C_{max}）は 22.3 ng/mL となり（資料番号 5.3.3.5-02），これまでに実施された臨床試験での忍容性は良好である。

ナルメフェンの毒性を検討するため，主な毒性試験として反復投与毒性，遺伝毒性，がん原性，生殖発生毒性に関する試験を実施した。単回投与毒性，局所刺激性及び依存性に関する毒性試験も実施しているが，これらは参考資料として扱った。

単回投与毒性試験[参考資料]：単回強制経口投与による概略の致死量はマウスで 200 mg/kg，ラットで 250 mg/kg，ウサギで 225 mg/kg であり，各動物に共通して振戦，痙攣等の中枢神経系の毒性症状がみられ，マウスでは投与後 15 分以内，ウサギでは投与後 30 分以内，ラットでは投与後 4 時間以内（投与翌日に死亡を発見した 1 例を除く）に死亡した。

反復投与毒性試験：ラットにおける 13 週間混餌投与試験では 100 及び 500 mg/kg/日群で摂餌量の低下を伴う体重増加抑制がみられ，体重への影響を考慮して無毒性量は 100 mg/kg/日と推定された。一方，52 週間混餌投与試験でも摂餌量の低下を伴う体重増加抑制が 100 及び 300 mg/kg/日でみられたが，1 年に及ぶ長期投与期間を通じて体重は増加傾向にあり，加えて被験物質投与に起因した死亡及び一般状態の異常はなく，血液学的検査，血液生化学的検査，器官重量，剖検及び病理組織学的検査においても毒性変化はみられなかったことを踏まえ，無毒性量は 300 mg/kg/日と推定された。イヌにおける 13 週間及び 52 週間経口投与試験では，中枢神経系への毒性発現がみられ，13 週試験の無毒性量は雌雄ともに 20 mg/kg/日，52 週試験の無毒性量は雄が 4 mg/kg/日，雌が 16 mg/kg/日と推定された。

遺伝毒性：*In vitro* 試験としてネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験，マウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験を，*in vivo* 試験としてマウス骨髄小核試験及びラット骨髄染色体異常試験を実施したが，ヒト末梢血リンパ球で染色体異常が増加したことを除き，有意な陽性結果は認められなかった。この *in vitro* でみられた染色体異常の増加は，代謝活性化系の非存在下，細胞毒性を示す極めて高い濃度（3 mg/mL，8 mmol/L に相当；55%相対有糸分裂指数）でのみ認められ，代謝活性化系の存在下では認められず，さらに，*in vivo* の 2 試験はいずれも陰性であったことから，ナルメフェンが臨床使用において遺伝毒性を示す可能性は低いと考えられた。

がん原性：マウス 80 週間及びラット 104 週間の混餌投与がん原性試験において，マウス，ラットともに最大耐量の 100 mg/kg/日においても，対照群に比べ統計学的に有意な発生頻度の変化を示した腫瘍はみられず，ナルメフェンはがん原性を示さないと考えられた。

生殖毒性：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する影響，胚・胎児発生に関する影響及び出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する影響を評価した。ラットにおける受胎能及び初期胚発生に関する無毒性量は 100 mg/kg/日と判断された。胚・胎児発生に関しては，妊娠ラット及びウサギに 200 mg/kg/日の投与量を各々経口投与した試験において，胚・胎児の生存性及び形態形成に影響は認められなかったが，ウサギにおいて胎児の軽度な発育遅延が認められた。ラッ

トにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関しては，100 mg/kg/日で母動物の哺育放棄がみられ，その二次的影響として出生児の生存率低下及び体重増加抑制が認められたことから，妊娠ラット及び出生児に対する無毒性量は 15 mg/kg/日と判断された。

局所刺激性[参考資料]：ナルメフェンの臨床適用経路は経口投与であり重要性は低いが，*in vitro* 溶血性試験と *in vivo* 静脈内，血管周囲，筋肉内，皮下及び動脈内投与局所刺激性試験を実施した。その結果，ナルメフェンの忍容性は良好であり，刺激性は認められなかった。モルモットを用いた皮膚感作性試験では陰性であったが，マウスを用いた皮膚感作性試験では，感作性を示すことが確認された。

依存性[参考資料]：アカゲザルを用いた依存性に関する 3 試験では，ナルメフェンはオピオイド受容体作動薬ではなく，身体依存性を有さないことが確認されたため，乱用の可能性は低いことが示された。

マウス，ラット，ウサギ及びイヌにナルメフェンを反復経口投与した際のトキシコキネティクス試験により未変化体及び代謝物の曝露が確認され，ラット及びイヌの結果から吸収されたナルメフェンは速やかに代謝を受けることが示された（表 2.6.6-4）。

表 2.6.6-4　　各動物の反復経口投与時のトキシコキネティクスデータ

動物種	投与期間	性別	用量（mg/kg/日）	ナルメフェン			ナルメフェン抱合体		資料番号
				C_{max}（ng/mL）	C_{av}（ng/mL）	AUC_t[a]（ng·h/mL）	C_{av}（ng/mL）	AUC_t[a]（ng·h/mL）	
① 80 週間混餌投与がん原性試験の最大耐量における曝露									
マウス	4 週	雄	100	57.4		405.3	未測定		4.2.3.2-01（参考資料）
		雌	100	103.8		694.2			
② 13 週又は 52 週間混餌投与試験の無毒性量（13 週：100，52 週：300）及び 104 週がん原性試験の最大耐量における曝露									
ラット	4 週	雄	100		10.1	242	1300	31200	4.2.3.2-14
		雌	100		11.0	263	832	20000	
		雄	300		48.8	1170	5400	129000	
		雌	300		16.9	406	4090	98200	
③ 催奇形性試験の胎児に対する無毒性量における母動物の曝露（強制経口投与）									
妊娠ラット	12 日	雌	200	2500		4190	未測定		4.2.3.5.2-09
④ 催奇形性試験の妊娠機能に関する無毒性量における曝露（強制経口投与）									
妊娠ウサギ	13 日	雌	200	1450		1462	未測定		4.2.3.5.2-10
⑤ 52 週間反復投与試験の無毒性量（強制経口投与）									
イヌ	4 週	雄	4	1.03		10.6	2860	12900	4.2.3.2-17
		雌	16	5.20		39.8	10900	40700	

[a] マウス 4 週混餌試験：t = 12 時間，その他の試験：t = 24 時間。

＜2.6.7.3 より引用＞

以上の結果から，ナルメフェンの単回及び反復投与毒性試験においては，中枢神経系への毒性と考えられる影響がみられた。生殖発生毒性試験においては，ウサギ胎児の発育遅延がみられたが，親動物の生殖及び催奇形性は認められなかった。しかしながら本剤の妊娠に関する安全性は十分に確立されていないことから，妊娠中，授乳中又は妊娠の可能性のある女性での使用については十分に注意する必要があると考えられた。これらの影響がみられた用量は臨床用量より高い用量であった。また，ナルメフェンの *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験ではヒトでの遺伝毒性のリスクは低いと判断され，がん原性試験でも発がん性は認められなかった。ナルメフェンは選択的オピオイド受容体リガンドであるが，依存性試験によりオピオイド受容体作動薬ではなく，オピ

オイド受容体による身体依存性を生じないことから乱用の可能性は低いと考えられた。実施した試験によってナルメフェンの毒性に関する十分な評価が実施され，臨床での使用にあたっての安全性に問題はないと考えられた。

2.6.6.9　図表

本文中に記載した。

2.6.6.10　参考文献

[1] Jacobs AC, Hatfield KP. History of chronic toxicity and animal carcinogenicity studies for pharmaceuticals. Vet Pathol. 2012;50;324-33.

[2] Guidance for industry, statistical aspects of the design, analysis, and interpretation of chronic rodent carcinogenicity studies of pharmaceuticals, draft guidance. 2001.

[3] Labels for NDA 020459 of REVEX (NALMEFENE HYDROCHLORIDE), 2006

[4] Pfeiffer A, Herz A. Endocrine actions of opioids. Horm Metab Res. 1984;16;386-97.

セリンクロ錠　10mg

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.6.7 毒性試験概要表

大塚製薬株式会社

目次

目次 2

2.6.7.1 毒性試験：一覧表 3

2.6.7.2 トキシコキネティクス： トキシコキネティクス試験の一覧表 10

2.6.7.3 トキシコキネティクス： トキシコキネティクス試験成績の一覧 11

2.6.7.4 毒性試験： 被験物質一覧 20

2.6.7.5 単回投与毒性試験 24

2.6.7.6 反復投与毒性試験： 重要な試験以外の試験 29

2.6.7.7 反復投与毒性試験： 重要な試験 33

2.6.7.8 *In Vitro* 遺伝毒性試験 49

2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験 59

2.6.7.10 がん原性試験： 重要な試験 64

2.6.7.11 生殖発生毒性試験： 重要な試験以外の試験 70

2.6.7.12 生殖発生毒性試験： 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 72

2.6.7.13 生殖発生毒性試験： 胚・胎児発生に関する試験 85

2.6.7.14 生殖発生毒性試験： 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 99

2.6.7.15 その他の毒性試験 103

2.6.7.1　毒性試験：一覧表

2.6.7.1　毒性試験　一覧表（1）　被験物質：ナルメフェン

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg)[a]	GLP適用	実施施設	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
単回投与毒性試験	マウス/CD-1	強制経口	-	雄：200，230，260，300 雌：200，300，350，400	適	[redacted] 米国	KP17/JF-1	4.2.3.1-01 （参考資料）
	マウス/CD-1	静脈内	-	雄：15，30，40，50，75 雌：15，30，50，75	適	[redacted] 米国	KP5/JF-1	4.2.3.1-02 （参考資料）
	マウス/CD-1	皮下	-	雄：250，355，500，700 雌：250，398，563，631，981，1000	適	[redacted] 米国	KP3/JF-1	4.2.3.1-03 （参考資料）
	ラット/SD	強制経口	-	雄：300，375，450，620 雌：150，250，450，620	適	[redacted] 米国	KP18/JF-1	4.2.3.1-04 （参考資料）
	ラット/SD	静脈内	-	25，40，45，48，60，75	適	[redacted] 米国	KP4/JF-1	4.2.3.1-05 （参考資料）
	ラット/SD	皮下	-	雄：560，800，1100，1600 雌：910，1239，1350，1800	適	[redacted] 米国	KP2/JF-1	4.2.3.1-06 （参考資料）
	ウサギ/ダッチベルテッド	強制経口	-	225，330，420，500，700	適	[redacted] 米国	KP21/JF-1	4.2.3.1-07 （参考資料）
	ウサギ/ダッチベルテッド	静脈内	-	雄：12，14，15，17，20，24 雌：12，14，15，17	適	[redacted] 米国	KP6/JF-1	4.2.3.1-08 （参考資料）
	ウサギ/ダッチベルテッド	皮下	-	125，150，180，210	適	[redacted] 米国	KP7/JF-1	4.2.3.1-09 （参考資料）

2.6.7.1　　毒性試験　　一覧表（2）　　被験物質：ナルメフェン

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg)[a]	GLP適用	実施施設	報告書番号	CTDの記載箇所（資料番号）
反復投与毒性試験	マウス/B6.129-*Trp*53tml N5-W野生型	混餌	28日間	0，50，100	適	[redacted]英国	13322	4.2.3.2-01（参考資料）
	マウス/B6.129-*Trp*53tml N5-W野生型	混餌	5週間	0，300，600，900，1500	適	[redacted]英国	2202/001	4.2.3.2-02（参考資料）
	マウス/ CD-1	混餌	42日間	0，50→400（28日目以降），100，200	適	[redacted]英国	KPC/3/84	4.2.3.2-03（参考資料）
	ラット/ SD	強制経口	14日間	0，50，100，200	適	[redacted]英国	KP/13/84	4.2.3.2-04（参考資料）
	ラット/ SD	混餌	28日間	0，50，100，200，400	適	[redacted]英国	KPC/2/84	4.2.3.2-05（参考資料）
	ラット/ SD	混餌	13週間	0，20，100，500	適	[redacted]英国	KPC/5/C	4.2.3.2-06
	ラット/ SD	混餌	52週間	0，30，100，300	適	[redacted]英国	KPC/15/C	4.2.3.2-07
	ラット/ SD	静脈内	7日間	0，5，10，15，25	適	[redacted]米国	KP9R/JF-1	4.2.3.2-08（参考資料）
	ラット/ SD	静脈内	30日間	0，5，11，25	適	[redacted]米国	KP10M/JF-1	4.2.3.2-08（参考資料）
	ラット/ SD	皮下	14日間	0，0.8	不適	[redacted]米国	KP-1/JF-1	4.2.3.2-09（参考資料）

2.6.7.1　　毒性試験　　一覧表（3）　　被験物質：ナルメフェン

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg)[a]	GLP適用	実施施設	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
反復投与毒性試験（続き）	イヌ/ビーグル	強制経口	28 日間	0，50，100，200	適	[redacted] 英国	KPC/1/84	4.2.3.2-10（参考資料）
	イヌ/ビーグル	強制経口	13 週間	0，4，20，100	適	[redacted] 英国	KPC/4/C	4.2.3.2-11
	イヌ/ビーグル	強制経口	52 週間	0，4，16，64	適	[redacted] 英国	KPC/6/C	4.2.3.2-12
	イヌ/ビーグル	静脈内	7 日間	0，1.5→8（3 日目以降），3，6	適	[redacted] 米国	KP8R/JF-1	4.2.3.2-13（参考資料）
	イヌ/ビーグル	静脈内	30 日間	0，3，4.6，8	適	[redacted] 米国	KP11M/JF-1	4.2.3.2-13（参考資料）

2.6.7.1　　毒性試験　　一覧表（4）　　被験物質：ナルメフェン

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg)[a]	GLP適用	実施施設	報告書番号	CTDの記載箇所（資料番号）
遺伝毒性試験								
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌	*In vitro*	±S9: 48時間	実験 1: 0，0.4～1250 µg/plate 実験 2: 0，2～6250 µg/plate	適	[redacted] 英国	5/8110	4.2.3.3.1-01（参考資料）
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌	*In vitro*	±S9: 3日間	実験 1: 0，0.32～5000 µg/plate 実験 2: 0，8.192～5000 µg/plate	適	[redacted] 英国	BTT31-PD023	4.2.3.3.1-02
前進突然変異試験	マウスリンパ腫L5178Y 細胞	*In vitro*	±S9: 2時間	0，6.25，25，100 µg/mL	適	[redacted] 英国	123/8405	4.2.3.3.1-03
染色体異常試験	ヒトリンパ球	*In vitro*	±S9: 3時間	0，0.375～6 mg/mL	適	[redacted] 英国	72/8506	4.2.3.3.1-04
骨髄小核試験	マウス/CFLP	強制経口	2 日間	0，55，110，220	適	[redacted] 英国	27/8601	4.2.3.3.2-01
骨髄染色体異常試験	ラット/SD	強制経口	単回	0，62，124，248	適	[redacted] 英国	73/8506	4.2.3.3.2-02
がん原性試験								
がん原性試験	マウス/ CD-1	混餌	80 週間	0，4，20，100	適	[redacted] 英国	KPC/8/C	4.2.3.4.1-01
	ラット/SD	混餌	104 週間	0，4，20，100	適	[redacted] 英国	KPC/7/87	4.2.3.4.1-02

2.6.7.1　　毒性試験　　一覧表（5）　　被験物質：ナルメフェン

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg)[a]	GLP適用	実施施設	報告書番号	CTDの記載箇所（資料番号）
生殖発生毒性試験								
受胎能及び一般生殖能試験	ラット/SD	強制経口	雌：交配14日前～妊娠13日目 雄：交配60日前～交配1週間後	0，2，20，200（交配後，100に減量）	適	[redacted] 英国	KPC/9/84	4.2.3.5.1-01
受胎能及び初期胚発生試験	ラット/SD	強制経口	雌：交配14日前～妊娠6日目 雄：交配10週間前～交配1週間後	0，2，20，200	適	[redacted] 英国	12701	4.2.3.5.1-02
催奇形性試験	ラット/ SD	強制経口	妊娠6日目～15日目	0，1，10	適	[redacted] 米国	KP19/JF-1	4.2.3.5.2-01 （参考資料）
催奇形性試験	ラット/SD	強制経口	妊娠6日目～15日目	0，200	適	[redacted] 英国	KPC/10/84	4.2.3.5.2-02
催奇形性試験（用量設定試験）	ラット/SD	静脈内	妊娠6日目～15日目	0，3，4.5，7	適	[redacted] 米国	KP14/JF-1	4.2.3.5.2-03 （参考資料）
催奇形性試験（用量設定試験）	ウサギ/ダッチベルテッド	強制経口	低用量から順に各用量5日間，300 mg/kgのみ 3日間	50，100，200，300	適	[redacted] 英国	KPC/14/84	4.2.3.5.2-04 （参考資料）
催奇形性試験	ウサギ/ダッチベルテッド	強制経口	妊娠6日目～18日目	0，1，10	適	[redacted] 米国	KP20/JF-1	4.2.3.5.2-05 （参考資料）
催奇形性試験	ウサギ/ダッチベルテッド	強制経口	妊娠6日目～18日目	0，200	適	[redacted] 英国	KPC/11/84	4.2.3.5.2-06

2.6.7.1　　毒性試験　　一覧表（6）　　被験物質：ナルメフェン

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg)[a]	GLP適用	実施施設	報告書番号	CTDの記載箇所（資料番号）
生殖発生毒性試験（続き）								
催奇形性試験（用量設定試験）	ウサギ/ダッチベルテッド	静脈内	妊娠6日目～18日目	0，2，3.65，7	不適	[redacted] 米国	KP16/JF-1	4.2.3.5.2-07（参考資料）
催奇形性試験	ウサギ/NZW	静脈内	妊娠6日目～18日目	0，0.25，1.25，8	適	[redacted] 米国	1101-001	4.2.3.5.2-08
出生前及び出生後の発生に関する試験	ラット/SD	強制経口	妊娠15日目～授乳20日目	0，2，15，100	適	[redacted] 英国	KPC/12/84	4.2.3.5.3-01
幼若動物毒性試験	ラット/SD	皮下	生後1日目～20日目	0，2，10，50	適	[redacted] 英国	KPC/16/85	4.2.3.5.4-01（参考資料）
その他の毒性試験：局所刺激性試験								
溶血性試験	ラット及びイヌ血液	*In vitro*	1時間	1.0 mg/mL	適	[redacted] 米国	KP13/JF-1	4.2.3.7.7-01（参考資料）
一次刺激性試験	ウサギ/NZW	静脈内，血管周囲	単回	静脈内：1 mg 血管周囲：0.25 mg	適	[redacted]，米国	530-036	4.2.3.7.7-02（参考資料）
一次刺激性試験	ウサギ/NZW	筋肉内	単回	0，1 mg	適	[redacted] 米国	KP12/JF-1	4.2.3.7.7-03（参考資料）
一次刺激性試験	ウサギ/NZW	皮下	単回	0，2，4 mg	適	[redacted] 英国	184-8601	4.2.3.7.7-04（参考資料）
一次刺激性試験	ウサギ/NZW	動脈内	単回	0，1 mg	適	[redacted] 英国	185-8601	4.2.3.7.7-05（参考資料）

2.6.7.1　　毒性試験　　一覧表（7）　　被験物質：ナルメフェン

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg)[a]	GLP適用	実施施設	報告書番号	CTDの記載箇所（資料番号）
その他の毒性試験：局所刺激性試験（続き）								
皮膚感作性試験	マウス/CBA/CaOlaHsd	局所塗布	3日間	0，45，90，180 mg/mL	適	[redacted] デンマーク	71301	4.2.3.7.7-06（参考資料）
皮膚感作性試験	モルモット/Dunkin Hartley	一次感作：皮内 二次感作：局所塗布 誘発：局所塗布	一次感作：単回 二次感作：48時間 誘発：24時間	一次感作:0, 1%（0.1 mLを2回） 二次感作：0，20% 誘発：10%，20%	適	[redacted] 英国	271/8510	4.2.3.7.7-07（参考資料）
その他の毒性試験：依存性試験								
依存性徴候検討試験	アカゲザル	静脈内	単回	0.1	不適	[redacted] 米国	Study 8	4.2.3.7.4-01（参考資料）
①離脱症状抑制作用検討試験 ②離脱症状増強作用検討試験 ③身体依存性検討試験	アカゲザル	皮下	①：単回 ②：単回 ③：反復	①：0.001，0.008，0.04 ②：0.0025，0.01，0.04，0.16 ③：0.6，1.2，2.4，4.8，6.4，9.6，19.2，25.6，38.4 (いずれかの用量を一日4~6回に分けて投与)	適	[redacted] 米国	Study 10	4.2.3.7.4-02（参考資料）
薬物自己投与試験	アカゲザル	静脈内	漸増	0.00032，0.001，0.0032，0.01	不適	[redacted] 米国	Study 9	4.2.3.7.4-03（参考資料）

ナルメフェンの原薬及び製剤中に含まれる不純物規格として，ICHQ3A，Q3B にある安全性評価の閾値を超えるものは存在せず，いくつかの不純物について実施された遺伝毒性及びマウス単回投与毒性試験（報告書番号：TOX9562，14626，14751，530-035）は収載していない。

[a] 単位は1日量を表示；mg/kg 以外の単位は各欄に表示。

2.6.7.2　トキシコキネティクス：　トキシコキネティクス試験の一覧表

被験物質：ナルメフェン

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与量 (mg/kg)[a]	GLP 適用	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
28 日間反復投与試験	マウス/B6.129-Trp53tml N5-W	混餌	0，50，100	適	13322	4.2.3.2-01（参考資料）
5 週間反復投与試験	マウス/B6.129-Trp53tml N5-W	混餌	0，300，600，900，1500	適	2202/001	4.2.3.2-02（参考資料）
4 週間反復投与 TK 試験	ラット/SD	混餌	0，30，100，300	適	12662	4.2.3.2-14
13 週間反復投与 TK 試験	ラット/SD	混餌	20，100，500	不適	TOX-109	4.2.3.2-15（参考資料）
52 週間反復投与 TK 試験	ラット/SD	混餌	30，100，300	不適	TOX-113	4.2.3.2-16（参考資料）
4 週間反復投与 TK 試験	イヌ/ビーグル	強制経口	4，8，16	適	12372	4.2.3.2-17
52 週間反復投与 TK 試験	イヌ/ビーグル	強制経口	4，16，64	不適	TOX-103	4.2.3.2-18（参考資料）
妊娠ラット 12 日間反復投与 TK 試験（妊娠 6～17 日投与）	雌ラット/SD	強制経口	0，200	適	12703	4.2.3.5.2-09
妊娠ウサギ 13 日間反復投与 TK 試験 (妊娠 6～18 日投与)	雌ウサギ/NZW	強制経口	1，10，200	適	BTT31-PD024	4.2.3.5.2-10

[a] 投与量は 1 日量で表示（いずれの試験もナルメフェン塩酸塩を用い，4.2.3.2-01，02，15，16，18 の投与量は塩酸塩で算出して実施され，4.2.3.2-14，17 及び 4.2.3.5.2-09，10 の投与量は遊離塩基に換算して実施された）。

2.6.7.3　トキシコキネティクス：　トキシコキネティクス試験成績の一覧

2.6.7.3-1　トキシコキネティクス試験成績の一覧：未変化体の C_{av} 及び C_{max}（ng/mL）　被験物質：ナルメフェン

投与量[a]（mg/kg）	C_{av} (ng/mL)		C_{max} (ng/mL)								
	ラット		マウス		ラット			ウサギ	イヌ		ヒト
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	妊娠雌（妊娠 17 日）	妊娠雌（妊娠 18 日）	雄	雌	男性
20 mg											22.3[k]
1								1.04[h]			
4									1.03[i]	1.29[i]	
8									1.72[i]	2.16[i]	
10								4.23[h]			
16									4.32[i]	5.20[i]	
20	BLQ[b]	BLQ[b]									
30	2.22[c]	2.46[c]			13.0[c]	6.88[c]					
	BLQ[d]	BLQ[d]									
50			39.7[e]	40.6[e]							
64									465[j]	[j]	
100	10.1[c]	11.0[c]	57.4[e]	103.8[e]	24.6[c]	78.0[c]					
	BLQ[b]	BLQ[b]									
	69[d]	18[d]									
200							2500[g]	1450[h]			
300	48.8[c]	16.9[c]	82.7[f]	75.9[f]	263[c]	37.9[c]					
	57[d]	58[d]									
500	136[b]	220[b]									
600			81.6[f]	97.9[f]							
900			150[f]	155[f]							
1500			206[f]	179[f]							

2.6.7.3-1　トキシコキネティクス試験成績の一覧：未変化体の AUC_t（ng·h/mL）　被験物質：ナルメフェン

投与量[a] (mg/kg)	AUC_t (ng·h/mL)								
	マウス		ラット			ウサギ	イヌ		ヒト
	雄	雌	雄	雌	妊娠雌（妊娠 17 日）	妊娠雌（妊娠 18 日）	雄	雌	男性
20 mg									154[k]
1						6.74[h]			
4							10.6[i]	12.7[i]	
8							17.8[i]	20.5[i]	
10						39.46[h]			
16							34.5[i]	39.8[i]	
20			NC[b]	NC[b]					
30			53.3[c]	59.0[c]					
			NC[d]	NC[d]					
50	300.3[e]	312.3[e]							
64							NC[j]	[j]	
100	405.3[e]	694.2[e]	242[c]	263[c]					
			NC[b]	NC[b]					
			NC[d]	NC[d]					
200					4190[g]	1462[h]			
300	1350[f]	998[f]	1170[c]	406[c]					
			NC[d]	NC[d]					
500			NC[b]	NC[b]					
600	1370[f]	1470[f]							
900	2570[f]	2740[f]							
1500	2940[f]	2640[f]							

[a] 単位は 1 日量を表示；mg/kg 以外の単位は各欄に表示。
[b] 報告書番号 TOX-109（参考資料，資料番号 4.2.3.2-15），13 週間混餌投与後（定量下限：50 ng/mL，C_{av} は 1 時点の平均値）。
[c] 報告書番号 12662（資料番号 4.2.3.2-14），4 週間混餌投与後（16:00，20:00，00:00，04:00，08:00 及び 12:00 の 6 時点から C_{av} を推定し，AUC_{24h} を算出）。
[d] 報告書番号 TOX-113（参考資料，資料番号 4.2.3.2-16），52 週間混餌投与後（定量下限：12.5 ng/mL，C_{av} は 1 時点の平均値）。
[e] 報告書番号 13322（参考資料，資料番号 4.2.3.2-01），4 週間混餌投与後（8:00，14:00 及び 20:00 の 3 時点から AUC_{12h} を算出）。
[f] 報告書番号 2202/001（参考資料，資料番号 4.2.3.2-02），5 週間混餌投与後（AUC_{24h} を表示）。
[g] 報告書番号 12703（資料番号 4.2.3.5.2-09），12 日間強制経口投与後（妊娠 6 日目から 17 日目，AUC_{24h} を表示）。
[h] 報告書番号 BTT31-PD024（資料番号 4.2.3.5.2-10），13 日間強制経口投与後（妊娠 6 日目から 18 日目，AUC_{24h} を表示）。
[i] 報告書番号 12372（資料番号 4.2.3.2-17），4 週間強制経口投与後（ゼラチンカプセルに充填，AUC_{24h} を表示）。
[j] 報告書番号 TOX-103（参考資料，資料番号 4.2.3.2-18），52 週時強制経口投与後（ゼラチンカプセルに充填，64 mg/kg の雄 2 例の平均値，雌は報告書に記述無し）。
[k] 併合薬物動態解析（報告書番号 14019A：資料番号 5.3.3.5-02）によるナルメフェン 20 mg 反復投与後の解析データ。
BLQ：定量下限未満，NC：未算出

2.6.7.3-2　　トキシコキネティクス試験成績の一覧：ノルナルメフェンの C_{av} 及び C_{max}（ng/mL）

被験物質：ナルメフェン

投与量[a]（mg/kg）	C_{av} (ng/mL)		C_{max} (ng/mL)							
	ラット		マウス		ラット			イヌ		ヒト
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	妊娠雌（妊娠 17 日）	雄	雌	男性
20 mg										3.24[f]
4								BLQ[e]	BLQ[e]	
8								2.49[e]	1.50[e]	
16								2.36[e]	3.73[e]	
30	12.4[b]	8.90[b]			28.9[b]	12.7[b]				
50			3.10[c]	3.10[c]						
100	25.0[b]	32.7[b]	6.52[c]	1.28[c]	60.4[b]	73.9[b]				
200							1680[d]			
300	28.7[b]	39.2[b]			52.5[b]	84.4[b]				

2.6.7.3-2　　トキシコキネティクス試験成績の一覧：ノルナルメフェンの AUC_t（ng·h/mL）

被験物質：ナルメフェン

投与量[a]（mg/kg）	AUC_t (ng·h/mL)							
	マウス		ラット			イヌ		ヒト
	雄	雌	雄	雌	妊娠雌（妊娠 17 日）	雄	雌	男性
20 mg								33.3[f]
4						NC[e]	NC[e]	
8						NC[e]	NC[e]	
16						NC[e]	NC[e]	
30			299[b]	214[b]				
50	26.2[c]	23.9[c]						
100	59.1[c]	11.6[c]	600[b]	784[b]				
200					3910[d]			
300			689[b]	940[b]				

[a] 単位は 1 日量を表示；mg/kg 以外の単位は各欄に表示。

[b] 報告書番号 12662（資料番号 4.2.3.2-14），4 週間混餌投与後（16:00，20:00，00:00，04:00，08:00 及び 12:00 の 6 時点から C_{av} を推定し，AUC_{24h} を算出）。

[c] 報告書番号 13322（参考資料，資料番号 4.2.3.2-01），4 週間混餌投与後（8:00，14:00 及び 20:00 の 3 時点から AUC_{12h} を算出）。

[d] 報告書番号 12703（資料番号 4.2.3.5.2-09），12 日間強制経口投与後（妊娠 6 日目から 17 日目，AUC_{24h} を表示）。

[e] 報告書番号 12372（資料番号 4.2.3.2-17），4 週間強制経口投与後（ゼラチンカプセルに充填，定量下限：1.00 ng/mL，8 及び 16 mg/kg の C_{max} は 1 群各 3 例のうち，最も高い値を示した 1 群各 1 例の C_{max} を表示）。

[f] 併合薬物動態解析（14019A：資料番号 5.3.3.5-02）によるナルメフェン 20 mg 反復投与後の解析データ。

BLQ：定量下限未満，NC：未算出

2.6.7.3-3 トキシコキネティクス試験成績の一覧：ナルメフェン抱合体（ナルメフェングルクロニドとナルメフェンスルファートの合計）[a] の C_{av} 及び C_{max} （ng/mL）

被験物質：ナルメフェン

投与量[b] (mg/kg)	C_{av} (ng/mL)		C_{max} (ng/mL)				
	ラット		ラット		イヌ		ヒト
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	男性
20 mg							186[h]
4					2860[f]	1620[f]	
					1370[g]	1000[g]	
8					4880[f]	5570[f]	
16					11300[f]	10900[f]	
					7100[g]	14400[g]	
20	59[c]	198[c]					
30	122[d]	233[d]	349[d]	660[d]			
	488[e]	513[e]					
64					20950[g]	34250[g]	
100	1300[d]	832[d]	3020[d]	1940[d]			
	3443[c]	1734[c]					
	1946[e]	3147[e]					
300	5400[d]	4090[d]	9480[d]	8580[d]			
	12646[e]	9024[e]					
500	17187[c]	14177[c]					

2.6.7.3-3　トキシコキネティクス試験成績の一覧：ナルメフェン抱合体（ナルメフェングルクロニドとナルメフェンスルファートの合計）[a] の AUC_t（ng·h/mL）

被験物質：ナルメフェン

投与量 [b]（mg/kg）	AUC_t (ng·h/mL)				
	ラット		イヌ		ヒト
	雄	雌	雄	雌	男性
20 mg					915[h]
4			12900[f]	8940[f]	
			14400[g]	2960[g]	
8			24700[f]	21000[f]	
16			45600[f]	40700[f]	
			74800[g]	77900[g]	
30	2930[d]	5590[d]			
64			219500[g]	209500[g]	
100	31200[d]	20000[d]			
300	129000[d]	98200[d]			

[a] 解析時点ではナルメフェンスルファートの存在が知られておらず，ナルメフェン抱合体濃度は当初，ナルメフェングルクロニド濃度として報告された。

[b] 単位は 1 日量を表示；mg/kg 以外の単位は各欄に表示。

[c] 報告書番号 TOX-109（参考資料，資料番号 4.2.3.2-15），13 週間混餌投与後（定量下限：50 ng/mL，C_{av} は 1 時点の平均値）。

[d] 報告書番号 12662（資料番号 4.2.3.2-14），4 週間混餌投与後（16:00，20:00，00:00，04:00，08:00 及び 12:00 の 6 時点から C_{av} を推定し，AUC_{24h} を算出）。

[e] 報告書番号 TOX-113（参考資料，資料番号 4.2.3.2-16），52 週間混餌投与後（定量下限：12.5 ng/mL，C_{av} は 1 時点の平均値）。

[f] 報告書番号 12372（資料番号 4.2.3.2-17），4 週間強制経口投与後（ゼラチンカプセルに充填，AUC_{24h} を表示，）。

[g] 報告書番号 TOX-103（参考資料，資料番号 4.2.3.2-18），15 週間強制経口投与後（ゼラチンカプセルに充填，AUC_{24h} を表示，4 mg/kg 及び 16 mg/kg は各群 1 例，64 mg/kg は 2 例の平均値を表示）。

[h] 併合薬物動態解析（14019A：資料番号 5.3.3.5-02）によるナルメフェン 20 mg 反復投与後の解析データ。

2.6.7.3-4 トキシコキネティクス試験成績の一覧：ノルナルメフェン抱合体（ノルナルメフェングルクロニドとノルナルメフェンスルファートの合計）[a] の C_{av} 及び C_{max}（ng/mL）

被験物質：ナルメフェン

投与量[b]（mg/kg）	C_{av} (ng/mL)		C_{max} (ng/mL)				
	ラット		ラット		イヌ		ヒト
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	男性
20 mg							17.5[e]
4					BLQ[d]	BLQ[d]	
8					BLQ[d]	BLQ[d]	
16					BLQ[d]	92.7[d]	
30	367[c]	392[c]	827[c]	778[c]			
100	1130[c]	1410[c]	2040[c]	2460[c]			
300	1740[c]	2520[c]	3400[c]	6070[c]			

2.6.7.3-4 トキシコキネティクス試験成績の一覧：ノルナルメフェン抱合体（ノルナルメフェングルクロニドとノルナルメフェンスルファートの合計）[a] の AUC_t（ng·h/mL）

被験物質：ナルメフェン

投与量 [b] (mg/kg)	AUC_t (ng·h/mL)				
	ラット		イヌ		ヒト
	雄	雌	雄	雌	男性
20 mg					195[e]
4			NC[d]	NC[d]	
8			NC[d]	NC[d]	
16			NC[d]	NC[d]	
30	8820[c]	9410[c]			
100	27000[c]	33700[c]			
300	41800[c]	60500[c]			

[a] 解析時点ではノルナルメフェンスルファートの存在が知られていなかったため，ノルナルメフェン抱合体濃度は当初，ナルメフェングルクロニド濃度として報告された。

[b] 単位は 1 日量を表示；mg/kg 以外の単位は各欄に表示。

[c] 報告書番号 12662（資料番号 4.2.3.2-14），4 週間混餌投与後（16:00，20:00，00:00，04:00，08:00 及び 12:00 の 6 時点から C_{av} を推定し，AUC_{24h} を算出）。

[d] 報告書番号 12372（資料番号 4.2.3.2-17），4 週間強制経口投与後（ゼラチンカプセルに充填，定量下限：80.9 ng/mL，16 mg/kg の C_{max} は検出された 1 群各 3 例のうち，最も高い値を示した 1 群各 1 例の C_{max} を表示）。

[e] 併合薬物動態解析（14019A：資料番号 5.3.3.5-02）によるナルメフェン 20 mg 反復投与後の解析データ。

BLQ：定量下限未満，NC：未算出

2.6.7.4　毒性試験：　被験物質一覧

2.6.7.4　毒性試験　使用ロット（1）　被験物質：ナルメフェン

バッチ番号	純度(%)	報告書番号	試験の種類
[redacted]	ND	5/8110	細菌を用いた復帰突然変異試験
[redacted]	98	KP5/JF-1	マウス単回静脈内投与毒性試験
		KP2/JF-1	ラット単回皮下投与毒性試験
		KP3/JF-1	マウス単回皮下投与毒性試験
		KP4/JF-1	ラット単回静脈内投与毒性試験
		KP6/JF-1	ウサギ単回静脈内投与毒性試験
		KP9R/JF-1 及び KP10M/JF-1	ラット 7 日間及び 30 日間反復静脈内投与毒性試験
		KP8R/JF-1 及び KP11M/JF-1	イヌ 7 日間及び 30 日間反復静脈内投与毒性試験
[redacted]	94.5	KP7/JF-1	ウサギ単回皮下投与毒性試験
[redacted]	99	KP9R/JF-1 及び KP10M/JF-1	ラット 7 日間及び 30 日間反復静脈内投与毒性試験
		KP8R/JF-1 及び KP11M/JF-1	イヌ 7 日間及び 30 日間反復静脈内投与毒性試験
[redacted]	99	KP3/JF-1	マウス単回皮下投与毒性試験
		KP2/JF-1	ラット単回皮下投与毒性試験
		KP8R/JF-1 及び KP11M/JF-1	イヌ 7 日間及び 30 日間反復静脈内投与毒性試験
[redacted]	97.7	KP7/JF-1	ウサギ単回皮下投与毒性試験
[redacted]	96	KP14/JF-1	妊娠ラット静脈内投与用量設定試験
		KP17/JF-1	マウス単回経口投与毒性試験
		KP18/JF-1	ラット単回経口投与毒性試験
[redacted]	96	KP17/JF-1	マウス単回経口投与毒性試験
		KP18/JF-1	ラット単回経口投与毒性試験
		KP16/JF-1	妊娠ウサギ静脈内投与用量設定試験

2.6.7.4　　毒性試験　　使用ロット（2）　　被験物質：ナルメフェン

バッチ番号	純度(%)	報告書番号	試験の種類
[redacted]	99	KP19/JF-1	ラット催奇形性試験 1
		KP20/JF-1	ウサギ催奇形性試験 1
[redacted]	98.5	KP21/JF-1	ウサギ単回経口投与毒性試験
[redacted]	ND [a]	KP1/JF-1	ラット 14 日間反復皮下投与毒性試験
[redacted]	99.2	KPC/1/84	イヌ 28 日間反復経口投与用量設定試験
[redacted]	97.4	KPC/1/84	イヌ 28 日間反復経口投与用量設定試験
[redacted]	95.5 (95.4) [b]	KPC/15/C 及び TOX-113	ラット 52 週間反復経口投与毒性試験
		KPC/7/87	ラット 104 週間投与がん原性試験
		KPC/8/C	マウス 80 週間投与がん原性試験
		184/8601	ウサギ皮下投与刺激性試験
		185/8601	ウサギ動脈内投与刺激性試験
		271/8510	モルモット皮膚感作性試験
[redacted]	95.5	KPC/5/C 及び TOX-109	ラット 13 週間反復経口投与毒性試験
		KPC/6/C 及び TOX-103	イヌ 52 週間反復経口投与毒性試験
		KPC/7/87	ラット 104 週間投与がん原性試験
		KPC/8/C	マウス 80 週間投与がん原性試験
		KPC/12/84	ラット出生前及び出生後の発生に関する試験
		KPC/16/85	幼若ラット毒性試験

2.6.7.4　　毒性試験　　使用ロット（3）　　被験物質：ナルメフェン

バッチ番号	純度(%)	報告書番号	試験の種類
[redacted]	95.3 (94.8) [c]	KPC/6/C 及び TOX-103	イヌ 52 週間反復経口投与毒性試験
		KPC/15/C 及び TOX-113	ラット 52 週間反復経口投与毒性試験
		27/8601	マウス骨髄小核試験
		72/8506	ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験
		73/8506	ラット骨髄染色体異常試験
		123/8405	マウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異試験
		KPC/7/87	ラット 104 週間投与がん原性試験
		KPC/8/C	マウス 80 週間投与がん原性試験
		Study 10	サル身体依存性試験
[redacted]	94.2	KPC/4/C	イヌ 13 週間反復経口投与毒性試験
		KPC/2/84	ラット 28 日間反復経口投与用量設定試験
		KPC/9/84	ラット交配前，妊娠及び授乳期投与試験
		KPC/10/84	ラット催奇形性試験 2
		KPC/11/84	ウサギ催奇形性試験 2
		KPC/13/84	ラット 14 日間反復経口投与用量設定試験
		KPC/14/84	ウサギ反復経口投与毒性用量設定試験
		KPC/3/84	マウス 42 日間反復経口投与用量設定試験
		Study 10	サル身体依存性試験

2.6.7.4　　毒性試験　　使用ロット（4）　　被験物質：ナルメフェン

バッチ番号	純度(%)	報告書番号	試験の種類
[redacted]	99.7	1101-001	ウサギ静脈内投与催奇形性試験
[redacted]	ND [d]	530-036	ウサギ単回血管周囲及び静脈内投与刺激性試験
[redacted]	ND [e]	KP12/JF-1	ウサギ筋肉内投与刺激性試験
		KP13/JF-1	*In vitro* 溶血性試験
[redacted]	99.7	BTT31-PD023	細菌を用いた復帰突然変異試験
		13322	マウス 28 日間混餌投与毒性試験
		2202/001	マウス 5 週間混餌投与毒性試験
[redacted]	ND	71301	マウス皮膚感作性試験
[redacted]	99.9	12662	ラット 4 週間反復経口投与 TK 試験
		12372	イヌ 4 週間反復経口投与 TK 試験
		12701	ラット経口投与受胎能及び初期胚発生試験
		12703	妊娠ラット経口投与 TK 試験

[a] 高速液体クロマトグラフィー分析では 2 ヵ月間安定（>95%），分解生成物は未検出。

[b] 2 回分析実施，1 回目：19[redacted]年[redacted]月，2 回目（括弧内）：19[redacted]年[redacted]月。

[c] 2 回分析実施，1 回目：19[redacted]年[redacted]月，2 回目（括弧内）：19[redacted]年[redacted]月。

[d] 1 mg/mL ナルメフェン溶液（バッチ番号[redacted]から調製して供給）。

[e] 1 mg/mL ナルメフェン溶液。

ND：純度不明

2.6.7.5　単回投与毒性試験

2.6.7.5　単回投与毒性試験　重要な試験以外の試験（1）　被験物質：ナルメフェン

動物種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与量 (mg/kg)	性別及び一群の動物数	最大非致死量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	特記すべき所見	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
マウス/CD-1	強制経口（滅菌蒸留水に溶解）	雄：200，230，260，300 雌：200，300，350，400	雄 8，雌 8	雄：230 雌：＜200	雄：260 雌：200	雄 260 及び 300 mg/kg でそれぞれ 3 及び 7 例が，雌 200，300，350 及び 400 mg/kg でそれぞれ 1，3，6 及び 7 例がは投与後 15 分以内に死亡。 雄 200 及び 230 mg/kg と雌 200 及び 300 mg/kg で振戦，不安定歩行，円背及び自発運動の低下がみられ，雄 260 及び 300 mg/kg，と雌 350 及び 400 mg/kg では痙攣，虚脱及び平衡失調/正向反射の消失がみられたが，投与後 2 時間以内に回復。	KP17/JF-1	4.2.3.1-01（参考資料）
マウス/CD-1	静脈内（滅菌蒸留水に溶解）	雄：15，30，40，50，75 雌：15，30，50，75	雄 8，雌 8	雌雄：15	雌雄：30	雄 30，40，50 及び 75 mg/kg でそれぞれ 1，3，7 及び 8 例が，雌 30，50 及び 75 mg/kg でそれぞれ 1，3 及び 8 例が投与後 5 分以内に死亡。 不安定歩行，振戦，痙攣，努力性呼吸，跳び上がり，平衡失調，自発運動の低下及び傾眠：用量増加とともに重症度が上昇し，持続期間が延長したが，投与翌日にはすべて回復。	KP5/JF-1	4.2.3.1-02（参考資料）

2.6.7.5　　単回投与毒性試験　　重要な試験以外の試験（2）　　被験物質：ナルメフェン

動物種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与量 (mg/kg)	性別及び一群の動物数	最大非致死量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	特記すべき所見	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
マウス/CD-1	皮下（滅菌蒸留水に溶解）	雄：250，355，500，700 雌：250，398，563，631，981，1000	雄 8，雌 8	雄：355 雌：398	雄：500 雌：563	雄 500 及び 700 mg/kg でそれぞれ 4 及び 6 例が，雌 563，631，981 及び 1000 mg/kg でそれぞれ 6，4，8 及び 8 例が投与後 5～60 分以内に死亡。 振戦，痙攣及び平衡失調：用量増加とともに重症度が上昇し，持続期間が延長。 投与部位には浮腫及び皮下出血（死亡例）と脱毛を伴う痂皮形成（計画屠殺例）。	KP3/JF-1	4.2.3.1-03（参考資料）
ラット/SD	強制経口（滅菌蒸留水に溶解）	雄：300，375，450，620 雌：150，250，450，620	雄 8，雌 8	雄：＜300 雌：150	雄：300 雌：250	雄 300，375，450 及び 620 mg/kg でそれぞれ 1, 1, 4 及び 6 例が, 雌 250, 450 及び 620 mg/kg でそれぞれ 4，7 及び 6 例が投与後 4 時間以内に死亡（投与翌日に死亡が確認された雌 250 mg/kg の 1 例除く）。 振戦，痙攣，不安定歩行，虚脱，円背，流涎及び平衡失調：用量増加とともに重症度が上昇し, 持続期間が延長したが, 450 mg/kg 未満では 4 時間以内に，450 mg/kg 以上では投与翌日には回復。	KP18/JF-1	4.2.3.1-04（参考資料）

2.6.7.5　　単回投与毒性試験　　重要な試験以外の試験（3）　　被験物質：ナルメフェン

動物種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与量 (mg/kg)	性別及び一群の動物数	最大非致死量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	特記すべき所見	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
ラット/SD	静脈内（滅菌蒸留水に溶解）	25，40，45，48，60，75	雄 8，雌 8	雌雄：40	雌雄：45	雄 45，48，60 及び 75 mg/kg でそれぞれ 5，5，8 及び 7 例が，雌 45，48，60 及び 75 mg/kg でそれぞれ 2，3，8 及び 8 例が投与後 5 分以内に死亡。 振戦，痙攣，不安定歩行，虚脱，跳び上がり，苦悶，努力性呼吸，平衡失調，流涎，及び自発運動の低下：用量増加とともに重症度が上昇し，持続期間が延長したが，投与翌日には回復。	KP4/JF-1	4.2.3.1-05（参考資料）
ラット/SD	皮下（滅菌蒸留水に溶解）	雄：560，800，1100，1600 雌：910，1239，1350，1800	雄 8，雌 8	雄：560 雌：＜910	雄：800 雌：910	雄 800，1100 及び 1600 mg/kg でそれぞれ 1，4 及び 8 例が，雌 910，1239，1350 及び 1800 mg/kg でそれぞれ 2，4，6 及び 8 例が，投与後 15 分から投与後 6 日目以内に死亡。 振戦，痙攣，不安定歩行，努力性呼吸，平衡失調，流涎，開帳肢，虚脱，被毛状態の異常及び自発運動の低下：用量増加とともに重症度が上昇し，持続期間が延長。 注射部位には，浮腫及び皮下出血（投与後 6 日目死亡例除く死亡例）と脱毛を伴う痂皮形成(投与後 6 日目死亡例及び計画屠殺例)。	KP2/JF-1	4.2.3.1-06（参考資料）

2.6.7.5　　単回投与毒性試験　　重要な試験以外の試験（4）　　被験物質：ナルメフェン

動物種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与量 (mg/kg)	性別及び一群の動物数	最大非致死量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	特記すべき所見	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
ウサギ/ダッチベルテッド	強制経口（滅菌蒸留水に溶解）	225，330，420，500，700	雄 5，雌 5（420 mg/kg 投与の雌 1 例は投与後胎児流産のため除外し，計 4 例で評価）	雄：＜225 雌：225	雄：225 雌：330	雄 225，330，500 及び 700 mg/kg でそれぞれ 1，2，3 及び 4 例が，雌 330，420，500 及び 700 mg/kg でそれぞれ 1，1，2 及び 5 例が投与後 30 分以内に死亡。 振戦，痙攣，苦悶，不安定歩行，円背，努力性呼吸，洗口行動，麻痺性歩行及び平衡失調：用量増加とともに重症度が上昇し，持続期間が延長したが，投与翌日には回復（投与日翌日以降，一部のウサギで散発的に下痢がみられた）。	KP21/JF-1	4.2.3.1-07（参考資料）
ウサギ/ダッチベルテッド	静脈内投与（滅菌蒸留水に溶解）	雄：12，14，15，17，20，24 雌：12，14，15，17	雄 5，雌 5	雄：14 雌：12	雄：15 雌：14	雄 15，17，20 及び 24 mg/kg でそれぞれ 1，2，2 及び 5 例が，雌 14，15 及び 17 mg/kg でそれぞれ 2，2 及び 4 例が投与後 5 分以内に死亡。 振戦，痙攣，跳び上がり，努力性呼吸，異常発声及び虚脱：用量増加とともに重症度が上昇し，持続期間が延長したが，投与翌日には回復。	KP6/JF-1	4.2.3.1-08（参考資料）

2.6.7.5　　単回投与毒性試験　　重要な試験以外の試験（5）　　被験物質：ナルメフェン

動物種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与量（mg/kg）	性別及び一群の動物数	最大非致死量（mg/kg）	概略の致死量（mg/kg）	特記すべき所見	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
ウサギ/ダッチベルテッド	皮下投与（滅菌蒸留水に溶解）	125，150，180，210	雄 5，雌 5	雌雄：< 125	雌雄：125	雄 125，150，180 及び 210 mg/kg でそれぞれ 1，2，3 及び 5 例が，雌 125，150，180 及び 210 mg/kg でそれぞれ 1，1，4 及び 4 例が投与後 90 分以内に死亡。 振戦，痙攣，努力性呼吸，平衡失調，苦悶，不安定歩行，虚脱及び自発運動の低下：用量増加とともに重症度が上昇し，持続期間が延長したが，殆どの症状は投与翌日には回復（痙攣発作の持続に伴う前眼部の損傷が一部のウサギにみられた）。	KP7/JF-1	4.2.3.1-09（参考資料）

2.6.7.6　反復投与毒性試験：　重要な試験以外の試験

2.6.7.6　反復投与毒性試験　重要な試験以外の試験（1）　被験物質：ナルメフェン

動物種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与期間	投与量[a] (mg/kg)	性別及び一群の動物数	無毒性量	特記すべき所見	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
マウス/ B6.129-*Trp*53^{tml} N5-W 野生型	混餌投与	28 日間	0, 50, 100	雄 6，雌 6	推定せず	100 mg/kg/日（雌）：肝絶対及び相対重量増加（それぞれ 19%及び 13%増加）。	13322	4.2.3.2-01（参考資料）
マウス/ B6.129-*Trp*53^{tml} N5-W 野生型	混餌投与	5 週間	0, 300, 600, 900, 1500	雄 6，雌 6	推定せず	雌 300 mg/kg/日以外の全用量（雌雄）：体重減少 600 mg/kg/日以上（雄），600 及び 900 mg/kg/日（雌）：摂餌量増加。 全用量（雌雄）：肝相対重量増加（雄：36%～69%，雌：33%～66%増加），門脈周辺性の肝細胞肥大，極軽度の単細胞壊死又は軽度の巣状壊死。 1500 mg/kg/日（雄）：副腎に皮質の肥大/好酸性化。 1500 mg/kg/日（雌）：卵巣に黄体の少数化/小型化，子宮に発情前期のステージの増加。	2202/ 001	4.2.3.2-02（参考資料）
マウス/ CD-1	混餌投与	42 日間	0, 50→400（28 日目以降） 100, 200	雄 5，雌 5	推定せず	200 mg/kg/日（雄）：体重及び摂餌量の軽度増加。 50 及び 400 mg/kg/日（雌）：4-6 週目に摂餌量増加。	KPC/ 3/84	4.2.3.2-03（参考資料）

2.6.7.6　反復投与毒性試験　重要な試験以外の試験（2）　被験物質：ナルメフェン

動物種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与期間	投与量[a] (mg/kg)	性別及び一群の動物数	無毒性量	特記すべき所見	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
ラット/SD	強制経口（蒸留水に溶解）	14 日間	0, 50, 100, 200	雄 5，雌 5	推定せず	全用量（雄）：体重増加抑制。 全用量（雌雄）摂餌量減少。 200 mg/kg/日（雌）：体重増加抑制。	KP/13/84	4.2.3.2-04（参考資料）
ラット/SD	混餌投与	28 日間	0, 50, 100, 200, 400	雄 5，雌 5	推定せず	全用量（雄），100 及び 400 mg/kg/日（雌）：体重増加抑制。 全用量（雄），50 mg/kg/日以外の用量（雌）：摂餌量減少。	KPC/2/84	4.2.3.2-05（参考資料）
ラット/SD	静脈内投与（滅菌蒸留水に溶解）	7 日間	0, 5, 10, 15, 25	雄 5，雌 5	推定せず	25 mg/kg/日：痙攣，振戦，開帳肢跳び上がり，平衡/正向反射の消失，異常発声，高血糖。 25 mg/kg/日（雌）：赤血球数減少，ヘマトクリット低下，尿素窒素低下。 15 mg/kg/日：痙攣，振戦，跳び上がり，活動性の低下，努力性又は速い呼吸，円背，虚脱，不安定歩行。 10 mg/kg/日：振戦，跳び上がり，開帳肢。 5 mg/kg/日：振戦。	KP9R/JF-1	4.2.3.2-08（参考資料）

2.6.7.6　反復投与毒性試験　重要な試験以外の試験（3）　被験物質：ナルメフェン

動物種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与期間	投与量[a] (mg/kg)	性別及び一群の動物数	無毒性量	特記すべき所見	報告書番号	CTDの記載箇所（資料番号）
ラット/SD	静脈内投与（生理食塩液に溶解）	30日間	0, 5, 11, 25	雄15，雌15	推定せず	25 mg/kg/日：振戦及び/又は痙攣後の死亡（雄5例，雌1例），跳び上がり，開帳肢，正向反射の消失。 25 mg/kg/日（雄）：摂餌量増加，軽度の痙攣，振戦，流涎，尿潜血及び沈渣中赤血球の増加，アルカリホスファターゼ低下，脳絶対及び相対重量の増加。 25 mg/kg/日（雌）：体重及び摂餌量増加，ヘモグロビン増加。 11 mg/kg/日：軽度の痙攣，振戦，流涎，跳び上がり。 11 mg/kg/日（雄）：アルカリホスファターゼ低下。 11 mg/kg/日（雌）：体重及び摂餌量増加。 痙攣発現により静脈内投与の代替経路として，11及び25 mg/kg/日群の一部の個体には皮下投与し，投与部位には腫脹がみられた。	KP10M/JF-1	4.2.3.2-08（参考資料）
ラット/SD	皮下投与（生理食塩液に溶解）	14日間	0, 0.8	雄5，雌5	推定せず	特記すべき所見なし。	KP1/JF-1	4.2.3.2-09（参考資料）

2.6.7.6　　反復投与毒性試験　　重要な試験以外の試験（4）　　被験物質：ナルメフェン

動物種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与期間	投与量[a] (mg/kg)	性別及び一群の動物数	無毒性量	特記すべき所見	報告書番号	CTDの記載箇所（資料番号）
イヌ/ビーグル	強制経口（ゼラチンカプセル）	28日間	0, 50, 100, 200	雄1，雌1	推定せず	200 mg/kg/日：軽度から強直性痙攣，自発運動の亢進及び流涎，死亡（雄：投与20日目，雌：投与28日目），剖検で胃消化管及び肺に赤色領域又は筋状痕。 200 mg/kg日（雄）：肝臓の絶対及び相対重量の増加（対照群の動物と比べて，絶対及び相対重量それぞれ34%及び40%増加）。 200 mg/kg/日（雌）：体重減少。 100 mg/kg/日（雄）：流涎。	KPC/1/84	4.2.3.2-10（参考資料）
イヌ/ビーグル	静脈内投与（滅菌水に溶解）	7日間	0, 1.5→8（3日目以降）, 3, 6	雄1，雌1	推定せず	8 mg/kg/日：中程度から重度の強直性痙攣，苦悶，振戦，流涎，不安定歩行，平衡/正向反射の消失，活動性低下。 6 mg/kg/日：強直性痙攣及び苦悶（投与2日目まで），軽度の振戦，不安定歩行，流涎及び活動性低下（3日目以降）。 3 mg/kg/日：軽度の振戦，流涎，活動性低下。	KP8R/JF-1	4.2.3.2-13（参考資料）
イヌ/ビーグル	静脈内投与（生理食塩液に溶解）	30日間	0, 3, 4.6, 8	雄3，雌3	推定せず	8 mg/kg/日：強直性伸展痙攣，異常発声，流涎，運動失調及び開帳肢，尿沈渣に顆粒性円柱と白血球の出現頻度の増加。 4.6 mg/kg/日：運動失調，平衡感覚の消失，流涎，脱糞/排尿及び自発運動の低下。 3 mg/kg/日：不安定歩行，軽度の運動失調，流涎，嘔吐及び自発運動の亢進。	KP11M/JF-1	4.2.3.2-13（参考資料）

2.6.7.7　反復投与毒性試験：　重要な試験

2.6.7.7.1　ラットの 13 週間反復経口投与毒性試験　　被験物物質：ナルメフェン

報告書の題名：　Rat - 13Week Oral Toxicity Study (Main Study)

動物種/系統：	ラット/SD	投与期間：	13 週間	報告書番号：	KPC/5/C
投与開始週齢：	4～5 週齢	休薬期間：	なし	CTD における記載箇所（資料番号）：	4.2.3.2-06
初回投与年月日：	19[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日	投与方法：	混餌投与	GLP 適用：	適
		溶媒/投与形態：	混餌		

特記事項：各群雌雄各 6 例を別途追加して採血を行い，得た血漿を用いてトキシコキネティクスを実施（参考資料，報告書番号 TOX-109）。

無毒性量：　100 mg/kg/日 [a]

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		20		100		500	
動物数	雄 15	雌 15	雄 15	雌 15	雄 15	雌 15	雄 15	雌 15
未変化体血漿中濃度								
C_{av}（ng/mL）　投与 4 週 [b]					10.1	11.0		
AUC_{24h}（ng·h/mL）　投与 4 週 [b]					242	263		
C_{av}（ng/mL）　投与 13 週 [c]			< 50	< 50	< 50	< 50	136	220
死亡又は切迫屠殺数	2	1	0	0	0	0	0	0
投与期間終了時の計画屠殺数	13	14	15	15	15	15	15	15
一般状態	-	-	-	-	-	-	-	-
体重（%）[d,e,f]　投与 6 週	372 g	216 g	−3.0	−0.5	−7.3	−5.1	−12.1**	−7.4**
投与 13 週	463 g	244 g	−4.1	+0.4	−9.3**	−4.5[e]	−16.6***	−8.6*
摂餌量（%）[d,g]　投与 1～13 週合計	2334 g	1691 g	−5.1	−0.3	−10.5	−5.3	−16.6	−10.2
ナルメフェン摂取量（%）[g,h]			100	95	98	99	98	98

（続く）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		20		100		500	
動物数	雄 15	雌 15	雄 15	雌 15	雄 15	雌 15	雄 15	雌 15
摂水量 [g]	-	-	-	-	-	-	-	-
眼科学的検査	-	-	未実施	未実施	未実施	未実施	-	-
血液学的検査 [e]								
投与 4 週時								
ヘモグロビン（g%）	15.5	15.3	15.7	14.8	16.0*	14.9	15.8	14.6*
赤血球数（×10^6/μL）	7.17	7.05	7.35	6.91	7.57*	7.01	7.45	6.98
平均赤血球ヘモグロビン濃度(g%)	36.0	37.4	36.1	36.8*	35.8	36.6	35.8	37.1
白血球分画								
リンパ球比（%）	79	83	84	83	85*	82	84	78
プロトロンビン時間（秒）	14.3	15.6	14.2	14.9	14.2	14.4**	14.2	13.4***
投与 12 週時								
平均赤血球容積(μm^3)	57	57	56	56	56	56*	56	55**
平均赤血球ヘモグロビン濃度(g%)	37.9	37.5	39.0***	38.4*	38.2	37.6	38.0	37.6
総白血球数（×10^3/μL）	14.5	7.9	10.7**	9.1	13.1	6.8	12.4	5.8*
白血球分画								
好中球比（%）	20	18	20	19	18	21	21	24*
リンパ球比（%）	78	81	79	79	79	76	77	73**
プロトロンビン時間（秒）	14.5	15.1	14.4	14.7	14.3	14.2	14.6	14.0*
部分トロンボプラスチン時間(秒)	15.0	15.7	15.4	14.6	16.0*	14.8	15.8*	13.0***

（続く）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		20		100		500	
動物数	雄 15	雌 15	雄 15	雌 15	雄 15	雌 15	雄 15	雌 15
血液生化学的検査 [e]								
投与 4 週時								
血中尿素窒素（mg%）	12.3	18.3	10.9	16.9	10.3*	15.6*	10.0**	17.8
アルカリホスファターゼ（U/L）	373	237	329*	208	354	236	365	193*
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（U/L）	70	70	64	68	60	68	58	52**
アラニンアミノトランスフェラーゼ（U/L）	48	48	44	43	46	40*	41	32***
蛋白電気泳動								
β グロブリン（g%）	0.9	1.2	0.9	1.1	0.9	1.1*	0.9	1.2
γ グロブリン（g%）	0.3	0.3	0.2	0.4	0.2	0.3	0.2*	0.3
ナトリウム（mEq/L）	143	143	145	144	143	143	144	142*
カリウム（mEq/L）	4.3	4.3	4.4	4.3	4.6	4.4	4.7*	4.4
投与 12 週時								
血中尿素窒素（mg%）	16.2	17.7	16.2	17.1	15.7	17.2	14.5***	17.4
総蛋白（mg%）	7.2	7.1	7.0**	7.1	6.9**	7.2	7.1	7.3
蛋白電気泳動								
α1 グロブリン（g%）	1.5	0.9	1.4	1.0	1.5	1.1**	1.6	1.2**
β グロブリン（g%）	1.3	1.2	1.2	1.2	1.2**	1.2	1.3	1.2
γ グロブリン（g%）	0.4	0.4	0.5**	0.5**	0.4	0.5**	0.4	0.4
ナトリウム（mEq/L）	144	140	144	142	143	141	143	142*
尿検査 [e]	-	-	-	-	-	-	-	-

（続く）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		20		100		500	
動物数	雄 15	雌 15	雄 15	雌 15	雄 15	雌 15	雄 15	雌 15
器官重量（%）[d,e]								
絶対重量								
心臓	1.56 g	0.92 g	−9**	−1	−13***	−2	−17***	−8*
肝臓	18.03 g	9.68 g	−9*	−5	−12*	−2	−15**	−4
肺	1.94 g	1.21 g	−10*	+3	−17***	+2	−20***	−2
脾臓	0.82 g	0.55 g	−2	+5	−12**	−2	−20**	−7
甲状腺	27 mg	20 mg	−11	−10	−22*	+5	−7	+5
相対重量								
副腎	12.26mg%	27.09mg%	+1	−3	+17*	+9	+9	+13
脳	0.44%	0.77%	+7*	0	+11***	+5	+20***	+12**
腎臓	0.68%	0.79%	+10**	+4	+13***	+11**	+16***	+14***
肝臓	3.79%	3.90%	−4	−5*	−2	+3	+2	+7*
肺	0.40%	0.49%	−3	+2	−5	+8**	0	+8*
下垂体	2.83mg%	5.78mg%	+6	+2	+10	+5	+13	+21*
剖検所見	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-

[a] 報告書に無毒性量は記載されていない。みられた体重増加抑制の程度に基づいて，ルンドベック社が欧州承認申請時に 100 mg/kg/日と推定した。

[b] 100 mg/kg/日群の成績は，報告書番号 12662 から記載した。

[c] 各用量群の成績は報告書番号 TOX-109（参考資料）から記載した。

[d] 対照群は平均値を示し，投与群は対照群との差を%で示す。

[e] 有意差検定は実測値に基づいて行った。

[f] 9 週目から 12 週目にかけては有意に体重増加抑制した。

[g] 統計検定実施せず。

[h] 各用量群の投与 1〜13 週の平均ナルメフェン摂取量を目標用量に対する%で示した。

-：特記すべき所見なし，Student's t 検定：*p < 0.05，**p < 0.01，***p < 0.001

2.6.7.7.2　ラットの 52 週間反復経口投与毒性試験　　被験物物質：ナルメフェン

報告書の題名：52 Week Dietary Study in the Rat

動物種/系統：ラット/SD　　投与期間：52 週間　　報告書番号：KPC/15/C

投与開始週齢：4～5 週齢　　休薬期間：なし　　CTD における記載箇所（資料番号）：4.2.3.2-07

初回投与年月日：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　投与方法：混餌投与　　GLP 適用：適

溶媒/投与形態：混餌

特記事項：各用量群の雌雄各 3 例から投与期間終了時に得た血漿検体を用い，トキシコキネティクス試験（参考資料，報告書番号 TOX-113）を実施。

無毒性量：300 mg/kg/日 [a]

投与量（mg/kg/日）	0		30		100		300	
動物数	雄 25	雌 25	雄 25	雌 25	雄 25	雌 25	雄 25	雌 25
未変化体血漿中濃度								
C_{av}（ng/mL）　投与 4 週 [b]			2.22	2.46	10.1	11.0	48.8	16.9
AUC_{24h}（ng·h/mL）　投与 4 週 [b]			53.3	59.0	242	263	1170	406
C_{av}（ng/mL）　投与 52 週 [c]			< 12.5	< 12.5	69	18	57	58
死亡又は切迫屠殺数 [d]	1	2	0	0	0	2	1	1
投与期間終了時の計画屠殺数	24	23	25	25	25	23	24	24
一般状態	-	-	-	-	-	-	-	-
体重（%）[e,f]　投与 26 週	576 g	291 g	−4.3	−4.1	−12.3	−0.7	−19.4***	−8.2
投与 52 週	635 g	344 g	−2.8	−3.5	−12.8***	−7.6	−19.5***	−18.0
摂餌量（%）[e,g]　投与 1～52 週合計	9777 g	7415 g	−3.8	−5.5	−7.0	−5.9	−9.9	−6.4
ナルメフェン摂取量（%）[g,h]			100	97	99	97	99	96
摂水量 [g]	-	-	-	-	-	-	-	-
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-

（続く）

投与量（mg/kg/日）	0		30		100		300	
動物数	雄 25	雌 25	雄 25	雌 25	雄 25	雌 25	雄 25	雌 25
血液学的検査 [f]								
投与 4 週時								
平均赤血球ヘモグロビン濃度（g%）	34.6	32.3	34.3	33.1	34.0	32.0	33.3**	32.8
投与 12 週時								
平均赤血球ヘモグロビン濃度（g%）	33.5	35.2	34.9***	35.0	34.5**	34.6	34.2*	34.9
総白血球数（×10^3/μL）	15.8	8.8	13.5*	7.2	14.6	7.7	13.3*	6.3*
白血球分画								
単球比（%）	2	2	1	1*	1	1	1	2
好酸球比（%）	0	1	1*	2	1	1	1	1
部分トロンボプラスチン時間（秒）	15.8	16.7	17.1**	13.0	14.8	12.9	18.6***	18.5
投与 24 週時								
ヘモグロビン（g%）	14.6	14.7	14.7	14.3*	15.1	14.1*	14.9	14.1
赤血球数（×10^6/μL）	7.61	6.79	7.7	6.58*	7.92*	7.21**	7.56	7.11*
ヘマトクリット（%）	42.9	39.8	43.6	38.7*	45.4**	42.1***	43.3	41.1
ヘモグロビン（g%）	14.6	14.7	14.7	14.3*	15.1	14.1*	14.9	14.1
平均赤血球ヘモグロビン濃度（g%）	34.1	36.9	33.7	37.0	33.3*	33.6***	34.4	34.4***
総白血球数（×10^3/μL）	13.5	6.5	11.4	4.7**	10.8*	4.5**	9.1***	4.6**
白血球分画								
好中球比（%）	20	18	20	19	19	20	20	25*
リンパ球比（%）	76	80	78	79	78	76	77	71*
好酸球比（%）	2	1	0*	1	1	2	1	2
部分トロンボプラスチン時間（秒）	12.6	12.4	11.7*	12.1	12.1	12.4	12.4	13.0

（続く）

投与量（mg/kg/日）	0		30		100		300	
動物数	雄 25	雌 25	雄 25	雌 25	雄 25	雌 25	雄 25	雌 25
血液学的検査（続き）								
投与 50 週時								
平均赤血球ヘモグロビン濃度(g%)	34.6	35.2	34.6	34.9	33.3**	34.9	33.7*	34.8
白血球分画								
好中球比（%）	26	23	22	29	26	32	23	37**
リンパ球比（%）	71	72	74	67	71	63	74	57***
好酸球比（%）	1	2	2	2	1	1*	0*	2
プロトロンビン時間（秒）	13.9	13.0	13.3	12.5	13.8	12.6	13.3	12.2*
部分トロンボプラスチン時間（秒）	13.2	16.9	15.2**	16.5	15.6***	16.6	15.8***	17.1
血液生化学的検査 [f]								
投与 4 週時								
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（U/L）	62	60	65	56	61	57	57	52*
アラニンアミノトランスフェラーゼ（U/L）	56	49	51	44	49*	42**	42***	38**
蛋白電気泳動								
アルブミン（g%）	3.8	3.9	3.8	3.9	3.6*	4.0	3.8	4.0
α1 グロブリン（g%）	1.0	0.9	0.8	0.8	1.0	0.7**	0.9	0.7*
α2 グロブリン（g %）	0.4	0.4	0.4	0.4	0.5**	0.4	0.4	0.5
β グロブリン（g%）	1.1	1.0	1.1	1.0*	1.0	1.1*	1.0	1.1
γ グロブリン（g%）	0.2	0.2	0.3*	0.2	0.2	0.3**	0.2	0.2
ナトリウム（mEq/L）	145	144	147**	141**	143	142*	144	144

（続く）

投与量（mg/kg/日）	0		30		100		300	
動物数	雄 25	雌 25	雄 25	雌 25	雄 25	雌 25	雄 25	雌 25
血液生化学的検査（続き）								
投与 12 週時								
アルカリホスファターゼ（U/L）	219	141	189	111	217	140	199	106*
総蛋白（mg%）	7.2	7.4	6.8*	7.4	6.9	7.3	6.8***	7.7*
蛋白電気泳動								
α1 グロブリン（g%）	1.2	0.9	1.1*	0.8	1.1**	0.9	1.1*	1.0
β グロブリン（g%）	1.4	1.2	1.2***	1.2	1.3*	1.2	1.2**	1.4*
ナトリウム（mEq/L）	141	143	143**	143	145***	141**	143***	142
カリウム（mEq/L）	4.5	3.7	4.2	3.9	4.0**	3.9	4.2	3.0
投与 24 週時								
血中尿素窒素（mg%）	18.5	14.4	17.9	14.6	16.4***	15.3	16.5*	14.4
血糖（mg%）	168	123	143*	137*	147*	133	152	130
アルカリホスファターゼ（U/L）	167	143	160	96**	178	108*	144	90***
総蛋白（mg%）	6.9	7.5	6.8	7.8	6.9	7.6	6.7	7.9*
蛋白電気泳動								
アルブミン（g%）	3.5	4.6	3.2	4.7	3.6*	4.7	3.3	4.9*
α2 グロブリン（g%）	0.5	0.5	0.6	0.5	0.4	0.5	0.7**	0.5
β グロブリン（g%）	1.3	1.3	1.4	1.4*	1.3	1.3	1.3	1.4*
ナトリウム（mEq/L）	143	143	145*	145*	147***	146*	146**	145

（続く）

投与量（mg/kg/日）	0		30		100		300	
動物数	雄 25	雌 25	雄 25	雌 25	雄 25	雌 25	雄 25	雌 25
血液生化学的検査（続き）								
投与 50 週時								
アルカリホスファターゼ（U/L）	132	90	127	56*	106	39**	107	53*
総蛋白（mg%）	6.8	7.4	6.6*	7.3	6.7	6.7**	6.7	7.3
蛋白電気泳動								
アルブミン（g%）	3.7	4.5	3.4*	4.2	3.6	3.8***	3.6	4.2
α1 グロブリン（g%）	0.8	0.7	1.0*	0.7	0.9	0.6	0.7	0.9*
γ グロブリン（g%）	0.4	0.5	0.4	0.6	0.4	0.6	0.4	0.6*
ナトリウム（mEq/L）	141	141	144**	143*	143*	146***	143*	142
カリウム（mEq/L）	4.1	3.7	3.8*	4.0	4.0	3.8	3.8*	3.9
尿検査 [f]	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量（%） [e,f]								
絶対重量								
心臓	1.76 g	1.15 g	−4	−6*	−7*	−6*	−8**	−12***
肝臓	23.38 g	12.23 g	+2	+7	−10***	+2	−17***	−4
脾臓	1.13 g	0.59g	+3	−5	−11	+8	−21**	0
甲状腺	23.87 mg	17.91 mg	+19	+26**	+8**	+53***	+10	+43***
生殖腺（精巣/卵巣）	3.68 g	76.96 mg	+3	−17*	+1	−12	+6	−9
子宮	該当せず	0.94 g	該当せず	−14*	該当せず	−20**	該当せず	−22**
相対重量								
副腎	10.85mg%	21.07 mg%	−3	+5	−4	+5	+15*	+8
脳	0.35%	0.60%	+3	−2	+14***	+7	+26***	+15***
心臓	0.28%	0.35%	0	−6	+7*	−3	+18***	+3

（続く）

投与量（mg/kg/日）	0		30		100		300	
動物数	雄 25	雌 25	雄 25	雌 25	雄 25	雌 25	雄 25	雌 25
相対重量（続き）								
腎臓	0.68%	0.73%	+1	+3	+12***	+7	+16***	+15***
肝臓	3.69%	3.63%	+6	+9**	+3	+10**	+4	+14***
肺	0.35%	0.48%	0	+6	+11**	+10*	+20***	+17***
下垂体	2.08mg%	5.61mg%	+16*	−13	+28***	−10	+18*	−1
脾臓	0.18%	0.18%	+6	−6	+6	+17*	0	+17*
甲状腺	3.77mg%	5.40mg%	+22**	+27*	+25***	+64***	+40***	+72***
生殖腺（精巣/卵巣）	0.59%	23.1mg%	+5	−16	+17**	+4	+34***	+5
剖検所見	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査								
検査動物数	25	25	0	0	0	23	25	25
腎石灰沈着	2	2	0	0	0	3	1	7
検査動物数	25	25	25	25	25	23	25	25
副腎皮質過形成	2	1	3	2	7	7	0	6

[a] 報告書に無毒性量は記載されていない。ルンドベック社が欧州承認申請時，100 及び 300 mg/kg/日群で摂餌量の低下に伴う体重増加抑制がみられたが，1 年に及ぶ投与期間を通じて体重は増加傾向にあり，被験物質投与に関連した死亡及び一般状態の異常はなく，体重及び摂餌量を除くいずれの検査でも毒性変化はみられなかったことを踏まえ，300 mg/kg/日と推定した。

[b] 各用量群の成績は，報告書番号 12662 から記載した。

[c] 各用量群の成績は，報告書番号 TOX-113（参考資料）から記載した（C_{av} は 1 時点の平均値）。

[d] 死因は，採血手技（対照群の雌 1 例，100 mg/kg 群の雌 1 例，300 mg/kg 群の雌雄各 1 例），ケージに挟む作業ミス（対照群の雄 1 例），頭蓋腫瘤による摂食障害（対照群の雌 1 例）及び不明（100 mg/kg の雌 1 例）であった。

[e] 対照群は平均値を示し，投与群は対照群との差を%で示した。

[f] 有意差検定は実測値に基づいて行った。

[g] 統計検定実施せず。

[h] 各用量群の投与 1〜52 週の平均ナルメフェン摂取量を目標用量に対する%で示した。

−：特記すべき所見なし，Student’s t 検定：*p < 0.05，**p < 0.01，***p < 0.001

2.6.7.7.3　イヌの 13 週間反復経口投与毒性試験　　被験物物質：ナルメフェン

報告書の題名：13 Week Oral Toxicity Study in the Dog

動物種/系統：イヌ/ビーグル　　投与期間：13 週間　　報告書番号：KPC/4/C

投与開始週齢：約 6 ヵ月　　休薬期間：なし　　CTD における記載箇所（資料番号）：4.2.3.2-11

初回投与年月日：19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　投与方法：強制経口投与　　GLP 適用：適

溶媒/投与形態：ゼラチンカプセル

特記事項：トキシコキネティクスは未実施。

無毒性量：20 mg/kg/日 [a]

投与量（mg/kg/日）	0		4		20		100	
動物数	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3
トキシコキネティクス	実施せず							
死亡又は切迫屠殺数 [b]	0	0	0	0	0	0	2	1
投与期間試験終了時の計画屠殺数	3	3	3	3	3	3	1	2
一般状態								
流涎	-	-	-	-	-	-	+	+
痙攣	-	-	-	-	-	-	+	+
体重（%）[c,d] 投与 6 週	9.1 kg	8.6 kg	+7.7	0.0	−3.3	0.0	+5.5	−8.1
投与 13 週	10.9 kg	10.5 kg	+10.1	−8.6	−0.9	−8.6	+14.7	−8.6
摂餌量（%）[c,e] 投与 1～13 週合計	36400 g	36285 g	0.0	−9.9	0.0	−5.8	0.0	−0.77
摂水量 [e]	-	-	-	-	-	-	-	-
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
心電図	実施せず							

（続く）

投与量（mg/kg/日）	0		4		20		100	
動物数	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3
血液学的検査 [d]								
投与 4 週時								
平均赤血球容積（μm^3）	69	67	67	69	68	68	66*	66
平均赤血球ヘモグロビン濃度（g%）	36.3	35.3	35.4*	35.6	35.4*	34.9	34.9*	34.7
血小板数（×10^3/μL）	308	395	369	216*	298	343	306	361
投与 12 週時								
平均赤血球容積（μm^3）	71	68	69	70**	71	69	68	67
血液生化学的検査 [d]								
投与 4 週時								
蛋白電気泳動								
β グロブリン分画（g%）	1.2	1.5	1.7	1.6	1.2	1.2	1.6*	1.5
ナトリウム（mEq/L）	146	150	147*	147**	150*	145***	148*	146*
尿検査 [d]	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量 [d]	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検所見	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-

[a] 報告書に無毒性量は記載されていないが，痙攣に伴う死亡発現に基づき，20 mg/kg/日に設定可能である。

[b] 最高用量群で痙攣発現により投与 6 週に雄 1 例が，投与 11 週には雌 1 例が死亡し，投与 9 週には別の雄 1 例が瀕死状態となり切迫屠殺した。

[c] 対照群は平均値を示し，投与群は対照群との差を%で示した。

[d] 有意差検定は実測値に基づいて行った。

[e] 統計検定実施せず。

-：特記すべき所見なし，+：所見あり（一般状態），Student's t 検定：*p < 0.05，**p < 0.01，***p < 0.001

2.6.7.7.4　イヌの 52 週間反復経口投与毒性試験　　被験物物質：ナルメフェン

報告書の題名：52 Week Oral Toxicity Study in the Dog

動物種/系統：イヌ/ビーグル　　投与期間：52 週間　　報告書番号：KPC/6/C

投与開始週齢：4～6 ヵ月　　休薬期間：なし　　CTD における記載箇所（資料番号）：4.2.3.2-12

初回投与年月日：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　投与方法：強制経口投与　　GLP 適用：適

溶媒/投与形態：ゼラチンカプセル

特記事項：雌雄各群全例から採血を行い，得た血漿検体を用いてトキシコキネティクス試験を実施（報告書番号 TOX-103，参考資料）。

無毒性量：雄：4 mg/kg/日 [a]　　雌：16 mg/kg/日 [a]

投与量（mg/kg/日）	0		4		16		64	
動物数	雄 5	雌 5	雄 5	雌 5	雄 5	雌 5	雄 5	雌 5
未変化体血漿中濃度								
C_{max}（ng/mL）　投与 4 週 [b]			1.03	1.29	4.32	5.20		
AUC_{24h}（ng·h/mL）　投与 4 週 [b]			10.6	12.7	34.5	39.8		
C_{max}（ng/mL）　投与 52 週 [c]							465	
死亡又は切迫屠殺数	0	0	0	0	0	0	0	0
投与期間終了時の計画屠殺数	5	5	5	5	5	5	5	5
一般状態								
流涎	-	-	-	-	+	-	+	+
振戦	-	-	-	-	-	-	+	−
痙攣	-	-	-	-	+	-	+	+
自発運動の低下	-	-	-	-	-	+	-	+
体重（%）[d,e]　投与 26 週	13.68 kg	11.62 kg	−8.0	−2.9	−7.0	−5.5	−3.1	−1.4
投与 52 週	14.04 kg	12.14 kg	−8.3	−4.9	−8.4	−5.3	−2.6	−1.0
摂餌量（%）[d,f]　投与 1～52 週合計	145273 g	144043 g	+0.1	−1.5	+0.2	−1.6	−0.3	−1.0
摂水量 [f]	-	-	-	-	-	-	-	-

（続く）

投与量（mg/kg/日）	0		4		16		64	
動物数	雄 5	雌 5	雄 5	雌 5	雄 5	雌 5	雄 5	雌 5
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
心電図	実施せず							
血液学的検査[e]								
投与 4 週時								
総白血球数（×10^3/μL）	16.3	14.7	19	12.5*	15.3	15	13.7	17.4
白血球分画								
好中球比（%）	59	62	49	62	57	53*	65	59
血小板数（×10^3/μL）	337	308	252*	275	305	246	290	242*
投与 12 週時								
ヘモグロビン（g%）	14.3	15.7	14.5	15.5	14.1	15.1	15.3*	16.3
血小板数（×10^3/μL）	441	273	297**	255	322	326	265*	334
投与 26 週時								
血小板数（×10^3/μL）	273	319	250	223**	276	231**	271	340
投与 50 週時								
ヘモグロビン（g%）	15.9	15.8	16.1	16.7	15.6	15.7	17.2	17.7*
平均赤血球ヘモグロビン濃度(g%)	33.4	33.2	33.7	33.5	33.7	33.9	33.8	35.2***
白血球分画								
好酸球比（%）	1	2	1	1**	2	1*	0	1

（続く）

投与量（mg/kg/日）	0		4		16		64	
動物数	雄 5	雌 5	雄 5	雌 5	雄 5	雌 5	雄 5	雌 5
血液生化学的検査 [e]								
投与 4 週時								
血糖（mg%）	103	107	107	107	112*	107	111*	112
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(U/L)	30	24	27	26	20	19	22	17*
蛋白電気泳動								
β グロブリン（g%）	1.1	1.1	1.1	1.2	1.2	1.1	1.2*	1.1
ナトリウム（mEq/L）	146	145	146	147	146	146	147	146*
投与 12 週時								
血糖（mg%）	102	103	105	106	106	103	107	115*
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(U/L)	26	21	20*	23	24	18	23	18
蛋白電気泳動								
α2 グロブリン（g%）	0.8	0.7	0.6***	0.6	0.7*	0.7	0.6*	0.7
β グロブリン（g%）	1.0	1.1	1.0	1.0	1.1	1.0	1.1*	1.1
γ グロブリン（g%）	0.3	0.4	0.4	0.4	0.3	0.3	0.5**	0.3
ナトリウム（mEq/L）	144	146	145	147	145	146	146	148*
投与 26 週時								
血糖（mg%）	109	104	108	107	132	109	105	114**
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(U/L)	31	20	23*	19	25	18	28	18*
アラニンアミノトランスフェラーゼ(U/L)	61	28	29*	27	32*	24	41	29
蛋白電気泳動								
α1 グロブリン（g%）	0.6	1.0	0.8*	0.8	0.8*	0.8*	0.9***	0.8
β グロブリン（g%）	1.3	1.3	1.5*	1.2	1.4	1.2	1.3	1.3
ナトリウム（mEq/L）	145	144	144	146	140**	144	145	146

（続く）

投与量（mg/kg/日）	0		4		16		64	
動物数	雄 5	雌 5	雄 5	雌 5	雄 5	雌 5	雄 5	雌 5
血液生化学的検査（続き）								
投与 50 週時								
血糖（mg%）	94	97	97	100	104	99	101	113***
蛋白電気泳動								
アルブミン（g%）	2.9	2.9	2.9	3.0	3.0	3.2	3.1	3.5**
α1 グロブリン（g%）	0.7	0.7	0.7	0.8	0.7	0.7	0.7	0.5**
γ グロブリン（g%）	0.5	0.4	0.4*	0.3	0.3**	0.4	0.3*	0.3
ナトリウム（mEq/L）	147	147	148	149*	147	147	149	147
カリウム（mEq/L）	4.3	4.1	4.4	3.8*	4.3	4.2	4.2	3.8*
尿検査 [e]	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量（%） [d,e]								
絶対重量	-	-	-	-	-	-	-	-
相対重量								
生殖腺（精巣/卵巣）	0.14%	14.11mg%	+14	+11	+43*	−4	0	−8
剖検所見	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-

[a] 報告書に無毒性量は記載されていないが，痙攣発現に基づき，雄は 4 mg/kg/日に，雌は 16 mg/kg/日に設定可能である。

[b] 4 及び 16 mg/kg 群の成績は，報告書番号 12372 から記載した。

[c] 最高用量群の雄の成績は，報告書番号 TOX-103（参考資料）から記載した（ゼラチンカプセルに充填，雄 2 例の平均値，最高用量の雌は報告書に記述無し）。

[d] 対照群は平均値を示し，投与群は対照群との差を%で示す。有意差検定は実測値に基づいて行った。

[e] 統計検定実施せず。

-：特記すべき所見なし，+：所見あり（一般状態），Student's t 検定：*p < 0.05，**p < 0.01，***p < 0.001

2.6.7.8 *In Vitro* 遺伝毒性試験

2.6.7.8.1 重要な試験以外の試験 被験物質：ナルメフェン

試験の種類	菌株	曝露時間	用量 （μg/plate）	特記すべき所見	報告書番号	CTD の記載箇所 （資料番号）
細菌を用いた復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 （TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538）	±S9: 48 時間	実験 1 0，0.4，2，10，50，250，1250 実験 2 0，2，10，50，250，1250，6250	変異性なし	5/8110	4.2.3.3.1-01

2.6.7.8.2　**報告書の題名**：Nalmefene hydrochloride: reverse mutation in five histidine-requiring strains of Salmonella typhimurium

被験物質：ナルメフェン

試験の種類：細菌を用いた復帰突然変異試験
菌株：ネズミチフス菌（TA98，TA100，TA1535，TA1537，TA102）
代謝活性化系：アロクロール誘導ラット肝 S9，10%v/v
被験物質の媒体：精製水
独立して実施した試験数：2
培養系列数：3（陰性対照：5）
分析細胞数/培養：報告書に記載なし
陽性対照の媒体：DMSO
報告書番号：BTT31-PD023
CTD における記載箇所（資料番号）：4.2.3.3.1-02
GLP 適用：適
処理：実験 1 及び実験 2 の S9 非存在下はプレート法で 3 日間，実験 2 の S9 存在下はプレインキュベーション法（37°C，1 時間）で 3 日間
細胞毒性：第 1 及び 2 実験の特定の菌株では，800 µg/plate 以上の用量で背景細菌叢が減少又は消失した。
遺伝毒性：なし
処理年月：　20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

代謝活性化	被験物質	用量（µg/plate）	実験 1: 復帰コロニー数（平均値±標準偏差）				
			TA1535	TA1537	TA100	TA102	TA98
代謝活性化なし	水（媒体）	（100 µL/plate）	20 ± 6	13 ± 4	118 ± 15	280 ± 18	29 ± 4
	ナルメフェン	0.32	17 ± 8	13 ± 7	NT	272 ± 16	30 ± 6
		1.6	19 ± 4	12 ± 3	128 ± 3	297 ± 9	24 ± 2
		8	18 ± 4	16 ± 3	132 ± 15	293 ± 21	27 ± 5
		40	18 ± 1	18 ± 2	123 ± 9	279 ± 29	21 ± 10
		200	21 ± 7	11 ± 3	110 ± 19	306 ± 23	28 ± 4
		1000	18 ± 4	15 ± 5	92 ± 24	274 ± 4[a]	25 ± 6
		5000	17 ± 5	9 ± 2[a]	[b]	147 ± 3[a]	19 ± 5[a]
	2-ニトロフルオレン	5					873 ± 97
	アジ化ナトリウム	2	409 ± 41		556 ± 23		
	9-アミノアクリジン	50		145 ± 41			
	グルタルアルデヒド	25				428 ± 7	

（続く）

代謝活性化	被験物質	用量（μg/plate）	実験 1: 復帰コロニー数（平均値±標準偏差）				
			TA1535	TA1537	TA100	TA102	TA98
代謝活性化あり	水（媒体）	（100 μL/plate）	16 ± 3	18 ± 2	121 ± 22	240 ± 9	37 ± 8
	ナルメフェン	0.32	17 ± 8	11 ± 4	NT	171 ± 2	30 ± 4
		1.6	8 ± 2	16 ± 2	112 ± 12	233 ± 14	33 ± 5
		8	10 ± 2	10 ± 5	116 ± 6	246 ± 46	28 ± 4
		40	8 ± 1	15 ± 3	113 ± 5	214 ± 6	28 ± 5
		200	12 ± 2	12 ± 3	95 ± 8	212 ± 2	26 ± 7
		1000	15 ± 1	10 ± 2	102 ± 23	175 ± 3[a]	33 ± 7
		5000	14 ± 3	7 ± 2[a]	[b]	64 ± 6[a]	19 ± 5[a]
	ベンゾ[a]ピレン	10					385 ± 67
	2-アミノアントラセン	5	254 ± 58	220 ± 18	735 ± 64		
		20				746 ± 80	

代謝活性化	被験物質	用量（μg/plate）	実験 2: 復帰コロニー数（平均値±標準偏差）				
			TA1535	TA1537	TA100	TA102	TA98
代謝活性化なし	水（媒体）	（100 μL/plate）	21 ± 4	9 ± 2	130 ± 6	392 ± 8	26 ± 3
	ナルメフェン	8.192	NT	NT	NT	438 ± 101	NT
		20.48	15 ± 5	9 ± 3	142 ± 11	377 ± 4	20 ± 5
		51.2	16 ± 3	11 ± 6	128 ± 11	343 ± 11	32 ± 2
		128	25 ± 8	10 ± 4	142 ± 15	348 ± 4	28 ± 9
		320	17 ± 6	7 ± 1	138 ± 15	371 ± 5	27 ± 10
		800	13 ± 2	9 ± 3	131 ± 6	368 ± 13	27 ± 9
		2000	23 ± 9	6 ± 3	97 ± 10[a]	314 ± 12[a]	24 ± 9
		5000	17 ± 6	4 ± 3[a]	39 ± 13[a]	NT	21 ± 10[a]
	2-ニトロフルオレン	5					1024 ± 185
	アジ化ナトリウム	2	596 ± 79		564 ± 51		

（続く）

代謝活性化	被験物質	用量（µg/plate）	実験 2: 復帰コロニー数（平均値±標準偏差）				
			TA1535	TA1537	TA100	TA102	TA98
代謝活性化なし	9-アミノアクリジン	50		1384 ± 528			
	グルタルアルデヒド	25				647 ± 30	
代謝活性化	**被験物質**	**用量（µg/plate）**	**実験 2: 復帰コロニー数（平均値±標準偏差）**				
			TA1535	TA1537	TA100	TA102	TA98
代謝活性化あり	水（媒体）	（100 µL/plate）	16 ± 4	17 ± 6	102 ± 15	377 ± 51	37 ± 4
	ナルメフェン	8.192	NT	NT	NT	278 ± 92	NT
		20.48	11 ± 4	16 ± 2	95 ± 16	371 ± 8	43 ± 9
		51.2	19 ± 4	11 ± 2	108 ± 36	404 ± 30	48 ± 5
		128	15 ± 1	16 ± 5	105 ± 7	374 ± 28	38 ± 5
		320	17 ± 2	11 ± 4	161 ± 20***	344 ± 18	34 ± 8
		800	22 ± 1	11 ± 8	89 ± 7	280 ± 22[a]	38 ± 2
		2000	22 ± 3	18 ± 7	76 ± 4	230 ± 16[a]	32 ± 7
		5000	16 ± 5	7 ± 3[a]	7 ± 4[a]	NT	31 ± 7[a]
	ベンゾ[a]ピレン	10					298 ± 12
	2-アミノアントラセン	5	111 ± 23	94 ± 32	303 ± 126		
		20				1384 ± 196	

[a] 背景細菌叢が低密度となるか消失した。

[b] 細胞毒性のため復帰コロニーなし。

NT：実施せず，Dunnett の t 検定：***p < 0.005

2.6.7.8.3　報告書の題名：Nalmefene gene mutation in L5178Y mouse lymphoma cells

被験物質：ナルメフェン

試験の種類：哺乳類細胞を用いた前進突然変異試験
細胞種：マウスリンパ腫細胞 L5178Y
代謝活性化系：アロクロール誘導ラット肝 S9, 10%v/v
被験物質の媒体：DMSO

独立して実施した試験数：2
培養系列数：1
分析細胞数/培養：2～4× 10^6（ウアバイン），1～2× 10^6（6-チオグアニン）
陽性対照の媒体：DMSO

報告書番号：123/8405
CTD における記載箇所（資料番号）：4.2.3.3.1-03
GLP 適用：適

処理：被験物質を S9 存在下及び非存在下で 2 時間処理し，発現培養させた後，選択培地に播種した。[a]
細胞毒性：用量設定試験では，10，100 及び 1000 µg/mL での生存率は，S9 非存在下でそれぞれ 100%，22%及び 2%，S9 存在下でそれぞれ 80%，22%及び 7%であった。
遺伝毒性：なし

処理年月：　19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月

代謝活性化	被験物質	用量（µg/mL）	実験 1				
			相対生存率 [b]	遺伝子変異頻度（/10^6 生存細胞）			
				ウアバイン		6-チオグアニン	
				4 日目 [a]	5 日目 [a]	7 日目 [a]	8 日目 [a]
代謝活性化なし	DMSO（媒体）	（100 µL/well）	1.00	0	0	5.9	9.0
	ナルメフェン	6.25	1.12	0	0	3.3	15.2
		25	1.03	0	0	10.6	13.1
		100	0.27	0	0	7.9	16.5
	メタンスルホン酸エチル	8 mmol/L	0.42	46.1***	40.1***	113.8***	116.1***
代謝活性化あり	DMSO（媒体）	（100 µL/well）	1.00	0	0.48	11.9	10.4
	ナルメフェン	6.25	1.15	0	0	12.2	7.4
		25	1.03	0	0.95	10.9	11.9
		100	0.31	0	0	4.1	18.8
	ベンゾ[a]ピレン	2	0.45	47.2***	33.0***	137.1***	91.3***

（続く）

代謝活性化	被験物質	用量（μg/mL）	実験 2				
			相対生存率 [b]	遺伝子変異頻度（/10^6 生存細胞）			
				ウアバイン		6-チオグアニン	
				6 日目 [a]	7 日目 [a]	12 日目 [a]	13 日目 [a]
代謝活性化なし	DMSO（媒体）	（100 μL/well）	ND	0	0.79	5.39	8.14
	ナルメフェン	6.25	ND	0.86	0	14.16	12.31
		25	ND	1.04	0.58	7.02	7.69
		100	ND	1.78	0	8.63	4.91
	メタンスルホン酸エチル	8 mmol/L	ND	41.6***	53.4***	49.54***	35.98***
代謝活性化あり	DMSO（媒体）	（100 μL/well）	ND	0.97	0	5.64	11.79
	ナルメフェン	6.25	ND	0.85	0.77	7.84	10.01
		25	ND	0	0.89	13.30	6.38
		100	ND	2.76	0.81	7.84	9.72
	ベンゾ[a]ピレン	2	ND	47.7***	37.6***	76.26***	52.97***

[a] ウアバイン用の細胞はインキュベーション後 4 及び 5 日目（第 1 実験）と 6 及び 7 日目（第 2 実験）に播種し，6-チオグアニン用の細胞は 7 及び 8 日目（第 1 実験）と 12 及び 13 日目（第 2 実験）に播種した。第 2 実験ではインキュベーションで過失があり，細胞増殖が緩徐になったため，播種が遅延した。

[b] 処理終了時における被験物質処理群のコロニー形成率/陰性対照群のコロニー形成率

ND：測定せず，カイ二乗検定：***$p < 0.001$

2.6.7.8.4　報告書の題名：Nalmefene metaphase analysis of human lymphocytes　被験物質：ナルメフェン

試験の種類：哺乳類細胞を用いた染色体異常試験
細胞種：ヒトリンパ球，ドナー2 名
代謝活性化系：アロクロール誘導ラット肝 S9, 10%v/v
被験物質の媒体：無血清培地
独立して実施した試験数：1
培養系列数：2
分析細胞数/培養：100[a]
陽性対照の媒体：報告書に記載なし
報告書番号：72/8506
CTD における記載箇所（資料番号）：4.2.3.3.1-04
GLP 適用：適

処理：血液培養をフィトヘマグルチニンで 44 時間刺激し，S9 存在下及び非存在下で被験物質とともに 3 時間処理し，21 時間後中期で分裂を停止させ，25 時間後，染色体異常を顕微鏡で解析するために，細胞を膨化させ，固定，染色した。

細胞毒性：細胞毒性試験では，分裂指数に対する 50%阻害用量は S9 存在下で 3 mg/mL，非存在下で 6 mg/mL と推定された。最終実験では，S9 存在下及び非存在下で，3 mg/mL によって分裂指数が 50%低下した。

遺伝毒性：S9 非存在下で，ギャップ及び構造異常の数が用量相関的に増加したが，S9 存在下では構造異常数の増加は認められなかった。いずれの実験でも倍数体細胞は認められなかった。

処理年月：　19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月

代謝活性化	被験物質	用量（mg/mL）	分裂指数（対照に対する%）	異常の総数（平均 / 細胞 100 個）		異常細胞の割合%（平均 / 細胞 100 個）	
				+ gap	− gap	+ gap	− gap
代謝活性化なし	陰性対照			6	2	6	2
	ナルメフェン	0.75	141	6.5	2	5.5	2
		1.5	90	9.5	4.5	9	4.5
		3	55	25.8**	12.3***	21.5	12.9
		6	2.6	0	0	0	0
	MMS	25[b]		84	68***	62	54
代謝活性化あり	陰性対照			8	3	6	3
	ナルメフェン	0.375	111	6.5	5	4	2.5
		0.75	56	8	3	8	3
		1.5	108	6.5	4	6.5	4
		3	50	6.5	2.5	6	2.5
	CPA	25[b]		34	18***	32	18

代謝活性化なし															
被験物質	用量	プレート	分析細胞数（個）	異常数 / 細胞 100 個							異常の総数（平均 / 細胞 100 個）		異常細胞の割合%（平均 / 細胞 100 個）		分裂指数（%）
				gap	染色体型		染色分体型		分体同部位切断	その他	+ gap	− gap	+ gap	− gap	
					切断	交換	切断	交換							
陰性対照		A	100	3	0	0	0	0	0	0	3	0	4	1	4.41
		B	100	5	0	1	2	0	1	0	9	4	9	4	9.95
		平均 / 細胞 100 個		4	0	0.5	1	0	0.5	0	6	2	6	2	7.18
ナルメフェン	0.75 mg/mL	A	100	4	0	0	2	0	1	0	7	3	5	3	8.18
		B	100	5	0	0	0	0	1	0	6	1	6	1	12.10
		平均 / 細胞 100 個		4.5	0	0	1	0	1	0	6.5	2	5.5	2	10.14
	1.5 mg/mL	A	100	4	1	0	2	0	0	0	7	3	7	3	3.99
		B	100	6	1	0	2	2	1	0	12	6	11	6	8.98
		平均 / 細胞 100 個		5	1	0	2	1	0.5	0	9.5	4.5	9	4.5	6.485
	3.0 mg/mL	A	63	14.3	0	0	7.9	1.6	4.8	0	28.6	14.3	23.8	14.3	2.52
		B	100	12	3	0	8	1	0	0	24.0	11.0	20	12	5.41
		平均 / 細胞 100 個		12.9	1.8	0	8	1.2	1.8	0	25.8**	12.3***	21.5	12.9	3.965
	6.0[c] mg/mL	A	0	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.19
		B	0	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.18
		平均 / 細胞 100 個		NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	0.185
MMS	25 µg/mL	A	25	8	4	0	12	24	0	0	48	40	40	32	
		B	25	24	20	4	32	36	4	0	120	96	84	76	
		平均 / 細胞 100 個		16	12	2	22	30	2	0	84	68***	62	54	

代謝活性化あり															
被験物質	用量	プレート	分析細胞数（個）	異常数 / 細胞 100 個							異常の総数（平均 / 細胞 100 個）		異常細胞の割合%（平均 / 細胞 100 個）		分裂指数（%）
				gap	染色体型		染色分体型		分体同部位切断	その他	+ gap	− gap	+ gap	− gap	
					切断	交換	切断	交換							
陰性対照		A	100	2	0	0	2	0	0	0	4	2	4	2	4.30
		B	100	8	1	0	1	1	1	0	12	4	8	4	10.12
		平均 / 細胞 100 個		5	0.5	0	1.5	0.5	0.5	0	8	3	6	3	7.21
ナルメフェン	0.375 mg/mL	A	100	3	0	0	1	0	2	0	6	3	5	2	5.20
		B	100	0	0	1	0	1	5	0	7	7	3	3	10.76
		平均 / 細胞 100 個		1.5	0	0.5	0.5	0.5	3.5	0	6.5	5	4	2.5	7.98
	0.75 mg/mL	A	100	4	0	0	2	1	1	0	8	4	8	4	3.21
		B	100	6	0	0	2	0	0	0	8	2	8	2	4.91
		平均 / 細胞 100 個		5	0	0	2	0.5	0.5	0	8	3	8	3	4.06
	1.5 mg/mL	A	100	3	2	0	1	0	1	0	7	4	7	4	5.23
		B	100	2	0	0	3	1	0	0	6	4	6	4	10.32
		平均 / 細胞 100 個		2.5	1	0	2	0.5	0.5	0	6.5	4	6.5	4	7.775
	3.0 mg/mL	A	100	4	0	0	2	0	0	0	6	2	6	2	1.75
		B	100	4	0	0	2	0	1	0	7	3	6	3	5.39
		平均 / 細胞 100 個		4	0	0	2	0	0.5	0	6.5	2.5	6	2.5	3.57
CPA	25 µg/mL	A	25	16	0	0	16	4	0	0	36	20	32	20	
		B	25	16	0	0	12	4	0	0	32	16	32	16	
		平均 / 細胞 100 個		16	0	0	14	4	0	0	34	18***	32	18	

[a] 分裂指数を決定するために，1 培養当たり細胞 500 個をカウントした。

[b] µg/mL

[c] 陰性対照に対する相対分裂指数はプレート A 及び B が各々4.31%及び 1.8%（平均 2.58%）であり，50%をはるかに下回る強い細胞毒性がみられたため，分析対象である分裂中期細胞の観察はできなかった。

MMS：メタンスルホン酸メチル
CPA：シクロホスファミド
ND：測定せず，NC：算出せず，カイ二乗検定：**$p < 0.01$，***$p < 0.001$

2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験

2.6.7.9.1 報告書の題名：Nalmefene mouse micronucleus test　　被験物質：ナルメフェン

試験の種類：マウスを用いた骨髄小核試験
動物種/系統：CFLP マウス
投与開始週齢：若年成熟マウス
評価した細胞：多染性赤血球（PCE）
分析細胞数/動物：1000 個超
特記事項： なし
毒性/細胞毒性：なし
遺伝毒性： なし
曝露証明：なし

投与期間：24 時間間隔で 2 回投与 [a]
骨髄採取時間：最終投与 18，42 及び 66 時間後

投与方法：強制経口投与
媒体/投与形態：脱イオン水（被験物質）

報告書番号：27/8601
CTD における記載箇所（資料番号）：4.2.3.3.2-01
GLP 適用：適

投与年月：19[redacted] 年 [redacted] 月～19[redacted] 年 [redacted] 月

被験物質	用量（mg/kg/日）	動物数	18 時間後		42 時間後		66 時間後	
			PCE/NCE	MN-PCE（%）	PCE/NCE	MN-PCE（%）	PCE/NCE	MN-PCE（%）
脱イオン水（媒体）	（20 mL/kg）	雄 15[b]	0.68	0.34	0.86	0.36	0.48	0.26
		雌 15[b]	0.34	0.04	0.67	0.06	0.76	0.12
ナルメフェン	55	雄 15[b]	0.59	0.32	0.91	0.43	0.69	0.20
		雌 15[b]	0.50	0.24	0.82	0.06	0.93	0.16
	110	雄 15[b]	0.48	0.46	0.79	0.21	0.65	0.08*
		雌 15[b]	0.33	0.06	0.77	0.08	0.91	0.22
	220	雄 15[b]	0.59	0.36	0.77	0.26	0.81	0.32
		雌 15[b]	0.41	0.12	0.73	0.00	1.01	0.24
シクロホスファミド	40	雄 5	0.42	0.91*				
		雌 5	0.29	0.84**				

[a] 2 日目に陽性対照を投与した。
[b] 各時点で 5 匹
PCE：多染性赤血球　　NCE：正染性赤血球　　MN-PCE：小核を持つ多染性赤血球
Mann-Whitney U 検定：*p < 0.05，**p < 0.01

2.6.7.9.2　**報告書の題名**：Nalmefene rat bone marrow cytogenetics　**被験物質**：**ナルメフェン**

試験の種類：ラットを用いた染色体異常試験
動物種/系統：SD ラット
投与開始週齢：報告書に記載なし
評価した細胞：骨髄細胞
分析細胞数/動物：50 個

投与期間：単回投与；屠殺 1 時間前にデメコルシンを投与
骨髄採取時間：投与 6，24 及び 48 時間後
投与方法：強制経口投与（陽性対照は腹腔内投与）
媒体/投与形態：脱イオン水（被験物質，陽性対照）

報告書番号：73/8506
CTD における記載箇所（資料番号）：4.2.3.3.2-02
GLP 適用：適
投与年月日：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日

特記事項：なし
毒性/細胞毒性：死亡なし/分裂指数は測定していない
遺伝毒性：なし
曝露証明：なし

被験物質	用量（mg/kg）	動物数	6 時間後		24 時間後		48 時間後	
			異常の総数[a]（細胞 100 個）	異常細胞の割合[a]（%）	異常の総数[a]（細胞 100 個）	異常細胞の割合[a]（%）	異常の総数[a]（細胞 100 個）	異常細胞の割合[a]（%）
脱イオン水（媒体）	（10 mL/kg）	雄 15[b]	1.2	1.2	0.5	0.5	0.9	0.9
		雌 15[b]	0	0	0	0	0.8	0.8
ナルメフェン	62	雄 15[b]	0.5	0.5	0.8	0.8	0.4	0.4
		雌 15[b]	1.2	1.2	1.2	1.2	0.4	0.4
	124	雄 15[b]	0	0	1.2	1.2	0.9	0.9
		雌 15[b]	0	0	0.4	0.4	1.3	1.3
	248	雄 15[b]	0.4	0.4	1.2	1.2	0	0
		雌 15[b]	0.4	0.4	0	0	0.8	0.8
メタンスルホン酸メチル	100	雄 5			4.8*	4.8		
		雌 5			5.6**	4.4		

骨髄採取時間		投与 6 時間後											
被験物質	用量（mg/kg）	動物数	分析細胞数（個）	異常数 / 細胞 100 個							異常の総数（平均 / 細胞 100 個）		異常細胞の割合%（平均 / 細胞 100 個）	
				gap	染色体型		染色分体型		分体同部位切断	その他	+ gap	− gap	+ gap	− gap
					切断	交換	切断	交換						
脱イオン水（媒体）	(10 mL/kg)	雄 5	250	1.2	0	0	0.8	0	0	0.4	2.4	1.2	2.4	1.2
		雌 5	247	2.4	0	0	0	0	0	0	2.4	0	2.4	0
		平均 / 細胞 497 個		1.8	0	0	0.4	0	0	0.2	2.4	0.6	2.4	0.6
ナルメフェン	62	雄 5	217	2.3	0	0	0.5	0	0	0	2.8	0.5	2.8	0.5
		雌 5	250	2.4	0	0	0	0	0.4	0.8	3.6	1.2	2.8	1.2
		平均 / 細胞 467 個		2.4	0	0	0.2	0	0.2	0.4	3.2	0.9	2.8	0.9
	124	雄 5	238	2.1	0	0	0	0	0	0	2.1	0	2.1	0
		雌 5	243	4.1	0	0	0	0	0	0	4.1	0	4.1	0
		平均 / 細胞 481 個		3.1	0	0	0	0	0	0	3.1	0	3.1	0
	248	雄 5	236	3.0	0	0	0.4	0	0	0	3.4	0.4	3.4	0.4
		雌 5	250	2.0	0	0	0.4	0	0	0	2.4	0.4	2.4	0.4
		平均 / 細胞 486 個		2.5	0	0	0.4	0	0	0	2.9	0.4	2.9	0.4

骨髄採取時間		投与 24 時間後											
被験物質	用量（mg/kg）	動物数	分析細胞数（個）	異常数 / 細胞 100 個							異常の総数（平均 / 細胞 100 個）		異常細胞の割合%（平均 / 細胞 100 個）	
				gap	染色体型		染色分体型		分体同部位切断	その他	+ gap	− gap	+ gap	− gap
					切断	交換	切断	交換						
脱イオン水（媒体）	(10 mL/kg)	雄 5	217	0.5	0	0	0	0	0	0.5	1.0	0.5	1.0	0.5
		雌 5	242	1.7	0	0	0	0	0	0	1.7	0	1.7	0
		平均 / 細胞 459 個		1.1	0	0	0	0	0	0.2	1.3	0.2	1.3	0.2
ナルメフェン	62	雄 5	240	0.8	0	0	0	0	0	0.8	1.7	0.8	1.7	0.8
		雌 5	250	2.0	0.4	0	0.8	0	0	0	3.2	1.2	2.4	1.2
		平均 / 細胞 490 個		1.4	0.2	0	0.4	0	0	0.4	2.4	1.0	2.0	1.0
	124	雄 5	250	0.4	0	0	0.8	0	0	0.4	1.6	1.2	1.6	1.2
		雌 5	250	2.4	0	0	0.4	0	0	0	2.8	0.4	2.8	0.4
		平均 / 細胞 500 個		1.4	0	0	0.6	0	0	0.2	2.2	0.8	2.2	0.8
	248	雄 5	243	1.2	0	0	0	0	0	1.2	2.5	1.2	2.5	1.2
		雌 5	203	1.0	0	0	0	0	0	0	1.0	0	1.0	0
		平均 / 細胞 446 個		1.1	0	0	0	0	0	0.6	1.8	0.7	1.8	0.7
メタンスルホン酸メチル	100	雄 5	248	3.6	0	0	2.8	0	0.8	1.2	8.5	4.8*	6.9	4.8
		雌 5	250	8.0	0	0	4.8	0.8	0	0	13.6	5.6**	9.6	4.4
		平均 / 細胞 498 個		5.8	0	0	3.8	0.4	0.4	0.6	11.0	5.2**	8.3	4.6

骨髄採取時間		投与 48 時間後											
被験物質	用量（mg/kg）	動物数	分析細胞数（個）	異常数 / 細胞 100 個							異常の総数（平均 / 細胞 100 個）		異常細胞の割合%（平均 / 細胞 100 個）	
				gap	染色体型		染色分体型		分体同部位切断	その他	+ gap	− gap	+ gap	− gap
					切断	交換	切断	交換						
脱イオン水（媒体）	(10 mL/kg)	雄 5	224	0.9	0	0	0.4	0	0	0.4	1.8	0.9	1.8	0.9
		雌 5	248	2.0	0	0	0.4	0	0	0.4	2.8	0.8	2.8	0.8
		平均 / 細胞 472 個		1.5	0	0	0.4	0	0	0.4	2.3	0.8	2.3	0.8
ナルメフェン	62	雄 5	250	0.8	0	0	0.4	0	0	0	1.2	0.4	1.2	0.4
		雌 5	250	2.0	0	0	0	0	0	0.4	2.4	0.4	2.4	0.4
		平均 / 細胞 500 個		1.4	0	0	0.2	0	0	0.2	1.8	0.4	1.8	0.4
	124	雄 5	219	1.4	0	0	0	0	0.5	0.5	2.3	0.9	2.3	0.9
		雌 5	230	1.7	0	0	0.4	0	0	0.9	3.0	1.3	3.0	1.3
		平均 / 細胞 449 個		1.6	0	0	0.2	0	0.2	0.7	2.7	1.2	2.7	1.1
	248	雄 5	217	0.9	0	0	0	0	0	0	0.9	0	0.9	0
		雌 5	250	2.4	0	0	0.8	0	0	0	3.2	0.8	3.2	0.8
		平均 / 細胞 467 個		1.7	0	0	0.4	0	0	0	2.1	0.4	2.1	0.4

[a] ギャップは含まない

[b] 各時点で 5 匹

カイ二乗検定：*p < 0.02，**p < 0.001

2.6.7.10　がん原性試験：　重要な試験

2.6.7.10.1　マウスの 80 週間混餌投与がん原性試験　　被験物質：ナルメフェン

報告書の題名：80 Week Carcinogenicity in the Mouse
動物種/系統：　マウス/CD-1　　投与期間：80 週間　　報告書番号：KPC/8/C
試験開始週齢：約 5～6 週齢　　投与方法：混餌投与　　CTD における記載箇所（資料番号）：4.2.3.4.1-01
初回投与年月日：19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　溶媒/投与形態：混餌　　GLP 適用：適
対照群の処理
高用量の設定根拠：CD-1 マウスの 42 日間混餌投与試験（報告書番号 KPC/3/84，参考資料）では，400 mg/kg/日まで毒性変化及び混餌に対する嗜好性の低下はなく，高用量 100 mg/kg/日の設定根拠は明らかではない。但し，80 週間混餌投与により，100 mg/kg/日群で体重増加抑制が確認されている。
特記事項：トキシコキネティクスは未実施。

投与量（mg/kg/日）		0		4		20		100	
動物数		雄 50	雌 50	雄 50	雌 50	雄 50	雌 50	雄 50	雌 50
未変化体血漿中濃度[a]									
C_{av}（ng/mL）	投与 4 週							57.4	103.8
AUC_{24h}（ng·h/mL）	投与 4 週							405.3	694.2
死亡又は切迫屠殺数		7	8	6	5	12	13	11	3
投与期間終了時の計画屠殺数		43	42	44	45	38	37	39	47
生存率（%）		86	84	88	90	76	74	78	94
一般状態		-	-	-	-	-	-	-	-
体重（%）[b]	投与 28 週	41.3 g	32.1 g	0	+1	+2	−2	−1	−5*
	投与80週	47.3 g	39.2 g	−4	−2	−4	−5	−6*	−11**
摂餌量（%）[b, c]	投与 1～80 週合計	2939 g	2739 g	−6	0	−1	−1	+1	−6
ナルメフェン摂取量（%）[c, d]				100	100	100	100	102	94
摂水量[c]		-	-	-	-	-	-	↑[e]	-
血液学的検査		-	-	-	-	-	-	-	-
剖検所見		-	-	-	-	-	-	-	-
腫瘍性病変を有する動物数[f]									
検査動物数		雄 50	雌 50	雄 0	雌 0	雄 0	雌 0	雄 50	雌 50
皮膚，皮下織及び結合組織：線維肉腫		0	0					2	0

（続く）

投与量（mg/kg/日）	0		4		20		100	
動物数	雄 50	雌 50	雄 50	雌 50	雄 50	雌 50	雄 50	雌 50
腫瘍性病変を有する動物数 [f]（続き）								
皮膚，皮下織及び結合組織：脂肪腫	1	0					0	0
皮膚，皮下織及び結合組織：扁平上皮癌	1	0					0	0
肺：腺腫	6	3					10	5
肺：腺癌	3	0					0	2
肝臓：肝細胞腺腫	7	0					6	0
肝臓：肝細胞癌	4	0					7	0
副腎：副腎皮質腺腫	2	0					0	0
精嚢腺：腺腫	0	該当せず					1	該当せず
子宮：平滑筋腫	該当せず	2					該当せず	1
子宮：腺癌	該当せず	1					該当せず	0
子宮：内膜の間質肉腫	該当せず	1					該当せず	0
卵巣：平滑筋腫	該当せず	0					該当せず	1
細網系：細網肉腫	1	1					1	0
細網系：顆粒球性肉腫	0	0					1	0
細網系：悪性リンパ腫	0	9					1	9
血管系：血管腫	0	2					1	0
血管系：血管肉腫	0	0					1	0
合計	25	19					31	18
病理組織学的所見－非腫瘍性病変 [g]	-	-					-	-

[a] 最高用量群の成績は，報告書番号 13322（参考資料，資料番号 4.2.3.2-01）を引用した。

[b] 対照群は平均値を示し，投与群は対照群との差を%で示す。有意差検定は実測値に基づいて行った。

[c] 統計検定実施せず。

[d] 各用量群の投与 1～80 週の平均ナルメフェン摂取量を目標用量に対する%で示す。

[e] 対照群と比較して試験期間中を通じ増加（10%～35%）がみられた。

[f] カイ二乗検定を用いて統計解析を行った結果，比較的発生例数が高かった肺腺腫及び肝細胞癌についも有意な差はみられなかった。

[g] ナルメフェン投与との関連が疑われる毒性学的意義のある変化はみられなかった。

-：特記すべき所見なし，Student's t 検定：*$p < 0.05$，**$p < 0.01$

2.6.7.10.2　ラットの 104 週間混餌投与がん原性試験　　被験物質：ナルメフェン

報告書の題名：104 Week Carcinogenicity in the Rat
動物種/系統：　ラット/SD
試験開始週齢：約 6 週齢
初回投与年月日：19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
投与期間：104 週間
投与方法：混餌投与
溶媒/投与形態：混餌
対照群の処理
報告書番号：KPC/7/87
CTD における記載箇所（資料番号）：4.2.3.4.1-02
GLP 適用：適

最高用量の設定根拠：SD ラットにナルメフェンを 13 週間混餌投与したところ，100 mg/kg/日以上で体重増加抑制がみられことから（報告書番号 KPC/5/C, CTD 2.6.7.7.1），最高用量として 100 mg/kg を選択した。
特記事項：トキシコキネティクスは未実施。

投与量（mg/kg/日）		0		4		20		100	
動物数		雄 50	雌 50	雄 50	雌 50	雄 50	雌 50	雄 50	雌 50
未変化体血漿中濃度									
C_{av}（ng/mL）	投与 4 週 [a]							10.1	11.0
AUC_{24h}（ng·h/mL）	投与 4 週 [a]							242	263
C_{av}（ng/mL）	投与 52 週 [b]							69	18
死亡又は切迫屠殺数		18	22	23	19	17	22	8	24
投与期間終了時の計画屠殺数		32	28	27	31	33	28	42	26
生存率（%）		64	56	54	62	66	56	84	52
一般状態		-	-	-	-	-	-	-	-
体重（%） [c]	投与 28 週	599 g	335 g	−3	−4	−6**	−8***	−13 ***	−11***
	投与 104 週	770 g	540 g	−9	−6*	−5	−21***	−19 ***	−26 ***
摂餌量（%） [c, d]	投与 1～104 週合計	17878 g	14174 g	−2	−6	−5	−8	−8	−11
ナルメフェン摂取量（%） [d, e]				100	100	95	95	95	93
摂水量 [d]		-	-	-	-	-	↓ [f]	↓ [f]	↓ [f]

（続く）

投与量（mg/kg/日）	0		4		20		100	
動物数	雄 50	雌 50	雄 50	雌 50	雄 50	雌 50	雄 50	雌 50
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液塗沫標本検査 [d]								
検査動物数 [g]	39	44	40	41	42	40	47	39
多染性赤血球の発現例数	15	18	16	17	19	14	25	11
多染性赤血球の出現率（%）	38	41	40	41	45	35	53	28
剖検所見	-	-	-	-	-	-	-	-
投与期間終了時の腫瘤数（総数/群） [d]								
検査動物数	32	28	27	31	33	28	42	26
腹外側	18	40	12	35	17	25	23	29
背側	6	0	10	0	10	0	10	0
その他の部位	4	2	4	0	6	3	11	3
腫瘍性病変を有する動物数／全用量群評価								
検査動物数	雄 50	雌 50	雄 50	雌 50	雄 50	雌 50	雄 50	雌 50
甲状腺：傍濾胞細胞腺腫	2	5	8 [#]	2	5	4	5	2
甲状腺：傍濾胞細胞癌	0	1	0	0	0	0	0	0
甲状腺：濾胞細胞腺腫	4	1	2	1	1	1	6	2
甲状腺：濾胞細胞癌	0	0	1	0	0	0	0	0
甲状腺：副甲状腺腺腫	0	0	0	1	0	0	0	0
精巣：間質細胞腫	3	該当せず	6	該当せず	4	該当せず	9	該当せず
精巣：線維肉腫	0	該当せず	1	該当せず	0	該当せず	0	該当せず
その他の腫瘍性病変を有する動物数／対照群及び高用量群評価								
検査動物数	雄 50	雌 50	雄 0	雌 0	雄 0	雌 0	雄 50	雌 50
副腎：皮質腺腫	3	8					0	7
副腎：褐色細胞腫	8	1					11	0
膵臓，外分泌部：膵外分泌腺腫	1	0					0	0
膵臓，膵島：膵島細胞腺腫	1	1					1	3

（続く）

投与量（mg/kg/日）	0		4		20		100	
動物数	雄 50	雌 50	雄 50	雌 50	雄 50	雌 50	雄 50	雌 50
その他の腫瘍性病変を有する動物数／対照群及び高用量群評価（続き）								
検査動物数	雄 50	雌 50	雄 0	雌 0	雄 0	雌 0	雄 50	雌 50
下垂体：腺腫	21	36					19	39
下垂体：癌	1	1					0	0
皮膚，皮下織及び結合組織：線維腫	8	0					9	5
皮膚，皮下織及び結合組織：線維肉腫	4	0					5	0
皮膚，皮下織及び結合組織：脂肪腫	1	0					0	0
皮膚，皮下織及び結合組織：悪性神経鞘腫	1	0					0	0
皮膚，皮下織及び結合組織：扁平上皮乳頭腫	1	0					4	1
皮膚，皮下織及び結合組織：内反性乳頭腫	3	0					4	1
皮膚，皮下織及び結合組織：基底細胞乳頭腫	0	0					1	0
皮膚，皮下織及び結合組織：ケラトアカントーマ	1	0					3	0
皮膚，皮下織及び結合組織：扁平上皮癌	3	1					3	1
乳腺：線維腺腫	2	28					0	20
乳腺：腺癌	0	3					0	3
盲腸：嚢胞状腺癌	1	0					0	0
細網系：悪性リンパ腫	0	1					0	0
細網系：細網肉腫	0	1					0	0
細網系：骨髄性白血病	1	0	1[h]				0	0
肺：腺腫	1	0					0	0
肝臓：肝細胞腺腫	0	0					1	0
腎臓：移行上皮腫瘍	0	0					1	0
脳：星状膠細胞腫	0	1					0	0
血管：血管腫	0	0					1	0
その他：中皮腫	0	2					0	0
病理組織学的所見－非腫瘍性病変[i]	-	-					-	-

[a] 100 mg/kg/日群の成績は，報告書番号 12662 を引用した。

[b] 100 mg/kg/日群の成績は，報告書番号 TOX-113（参考資料）を引用した（C_{av} は 1 時点の平均値）。

[c] 対照群は平均値を示し，投与群は対照群との差を%で示す。有意差検定は実測値に基づいて行った。

[d] 統計検定実施せず。

[e] 各用量群の投与 1～104 週の平均ナルメフェン摂取量を目標用量に対する%で示す。
[f] 対照群と比較して試験期間中を通じ低下（3%～27%）がみられた。
[g] 計画屠殺前に死亡した個体を含む。
[h] 投与 65 週時死亡例（全例評価対象臓器である甲状腺及び精巣で骨髄性白血病であると判断された）。
[i] 対照群及び高用量群でみられた非腫瘍性病変は加齢性の自然発生病変であり，ナルメフェン投与との関連が疑われる変化はみられなかった。
-：特記すべき所見なし，Student’s t 検定：*$p < 0.05$，**$p < 0.01$，Log rank 検定（片側）：$^{\#}p < 0.05$

2.6.7.11　生殖発生毒性試験：　重要な試験以外の試験

2.6.7.11　　生殖発生毒性試験　　重要な試験以外の試験（1）　　被験物質：ナルメフェン

動物種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与期間	投与量 (mg/kg)	一群の動物数	特記すべき所見	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
ラット/SD	静脈内投与（滅菌蒸留水に溶解）	妊娠 6 - 15 日	0, 3.0, 4.5, 7.0	交尾成立 雌 5	母動物において 3.0 及び 4,5 mg/kg/日群で軽度の振戦及び歩行異常が，7.0 mg/kg/日群で軽度の痙攣，軽度～中等度の振戦，歩行異常，異常発声及び自発運動亢進が認められた。 黄体数，着床数，生存胎児数，着床前及び着床後胚死亡率に関して投与に関連すると考えられる群間差は明確ではなかった。胎児の外形には投与に関連すると考えられる異常は認められなかった。	KP14/JF-1	4.2.3.5.2-03（参考資料）
ウサギ/ダッチベルテッド	強制経口（蒸留水に溶解）	低用量から順に各用量 5 日間（300 mg/kg は 3 日間）	50, 100, 200, 300	雌 5	300 mg/kg/日群では振戦等がみられ，投与 3 日目に 1 例で重度な反応（振戦，自発運動亢進及び後肢麻痺）がみられたため，翌日に全例の剖検を実施したところ，肺に暗赤色巣が 1 例でみられ，後肢が麻痺した例では脊椎骨折が認められた。その他の群には投与に関連すると考えられる異常は認められなかった。	KPC/14/84	4.2.3.5.2-04（参考資料）
ウサギ/ダッチベルテッド	静脈内投与（滅菌蒸留水に溶解）	妊娠 6 - 18 日	0, 2.0, 3.65, 7.0	交尾成立 雌 5	母動物において 2.0 mg/kg/日群で軽度の振戦が，3.65 mg/kg/日群で軽度～中等度の振戦，歩行異常及び軽度の強直性伸展痙攣が，7.0 mg/kg/日群で軽度～重度の痙攣，振戦，歩行異常，苦悶，虚脱が認められ，1 例で妊娠 18 日目に吸収胚 5 個と胎児 1 匹が娩出された。剖検において 7.0 mg/kg/日群の 1 例で右卵巣の嚢胞が認められた。 母動物の体重に影響は認められなかったが，用量依存的な摂餌量の減少傾向が認められた。胎児の外形検査では投与に関連すると考えられる異常は検出されなかった。	KP16/JF-1	4.2.3.5.2-07（参考資料）

（続く）

2.6.7.11　　生殖発生毒性試験　　重要な試験以外の試験（2）　　被験物質：ナルメフェン

動物種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与期間	投与量 (mg/kg)	一群の動物数	特記すべき所見	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
ラット/SD	皮下投与（滅菌蒸留水に溶解）	生後 1 - 20 日	0, 2, 10, 50	妊娠雌 10 例からの出生児（可能な限り雌雄 4 例/腹に調整）	児の体重，生存率，哺育率及び累積生存率に対する影響は認められなかった。また，授乳期間中に観察した新生児の発達パラメータ（耳介の開展，眼瞼開裂，切歯萌出，毛生，正向反射及び驚愕反射）に対して投与に関連した影響は認められなかった。 生後 21 日目の剖検で，投与に関連した所見は認められなかった。臓器重量（脳，心臓，肝臓，腎臓，精巣/子宮）に有意差はなく，病理組織学的検査においても投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。	KPC/16/85	4.2.3.5.4-01（参考資料）

参考資料であるラット及びウサギ催奇形性試験（報告書番号：KP19/JF-1 及び KP20/JF-1）結果については，別途実施された重要な試験であるラット及びウサギ催奇形性試験（報告書番号 KPC/10/84 及び KPC/11/84）とともに，その詳細を 2.6.7.13.1 及び 2.6.7.13.2 に収載した。

2.6.7.12　生殖発生毒性試験：　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

2.6.7.12.1　生殖発生毒性試験：　ラットにおける受胎能及び一般生殖能試験

被験物質：ナルメフェン

報告書の題名：Nalmefene - Rat Fertility and General Reproductive Performance Study

試験計画：
ICH 4.1.1 及び 4.1.2[a] に準拠

投与期間：　雄：交配前 60 日から交配終了後約 1 週間まで
雌：交配前 14 日から分娩後 21 日まで

報告書番号：KPC/9/84

動物種/系統：　ラット/SD

交尾成立日：妊娠 0 日

CTD における記載箇所（資料番号）：4.2.3.5.1-01

試験開始週齢：　雄：6 週齢
雌：4 週齢

帝王切開日：妊娠 13 日

GLP 適用：適

投与方法：強制経口投与

初回投与年月日：　雄：19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
雌：19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

溶媒/投与形態：蒸留水に溶解

特記事項：トキシコキネティクスは未実施。

無毒性量：

F_0 雄	：20 mg/kg/日（一般毒性学的影響），100 mg/kg/日（生殖）
F_0 雌	：20 mg/kg/日（一般毒性学的影響），100 mg/kg/日（生殖：受胎能及び妊娠の維持），20 mg/kg/日（生殖：分娩及び哺育）
F_1 胎児	：100 mg/kg/日（初期胚発生）
F_1 出生児	：20 mg/kg/日

（続く）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）	2	20	200→100[b]
F0 雄				
未変化体血漿中濃度	測定せず			
評価した動物の数	30	30	30	30
死亡又は切迫屠殺数	0	0	0	0
一般状態	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-
投与 29 日目の体重（%）[c]	391 g	+0.3	−1.5	−7.7***
投与 78 日目の体重（%）[c]	494 g	1.2	−2.0	−9.5***
投与期間を通した各群の総摂餌量（%）[d]	1671 g	+0.4	−2.9	−8.0
交尾に要した平均日数	3.2	3.3	2.6	3.1
交尾した雄の数	29	29	29	27
雄の交尾率（%）	96.7	96.7	96.7	90.0

（続く）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）	2	20	200→100[b]
F0 雌				
未変化体血漿中濃度				
C_{max}（ng/mL）　妊娠 6 日[e]				3800
C_{max}（ng/mL）　妊娠 17 日[e]				2500
評価した動物の数[f]	15+15	15+15	15+15	15+15
死亡又は切迫屠殺数	0	0	0	1
一般状態				
痙攣	0	0	0	5
剖検	-	-	-	-
交配前の体重（妊娠−1 日）（%）[c]	241 g	+1.2	+2.5	+0.4
妊娠期間の体重（妊娠 20 日）（%）[c]	370 g	−1.4	−2.7	+1.6
授乳期間の体重（分娩後 21 日）（%）[c]	308 g	+2.3	+1.3	−2.3
交配前の総摂餌量（%）[g]	240 g	+0.8	−3.8	−10.0
妊娠期間の総摂餌量（%）[g]	523 g	−1.0	−3.3	+2.3
授乳期間の総摂餌量（%）[g]	906 g	+2.3	+4.5	−7.2
平均発情周期数（/14 日間）	測定せず			
交尾に要した平均日数	3.2	3.3	2.6	3.1
妊娠した雌の数	29	28	29	29
交尾率：交尾した雌数/交配した雌数×100（%）	100	96.7	96.7	96.7
受胎率：妊娠した雌数/交尾した雌数×100（%）	96.7	96.6	100	100
総妊娠率：妊娠した雌数/交配した雌数×100（%）	96.7	93.3	96.7	96.7

（続く）

2.6.7.12.1　　生殖発生毒性試験　　ラットにおける交配前，妊娠及び授乳期投与試験　　報告書番号：KPC/9/84（続き 3）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）	2	20	200→100[b]
F_0 雌				
妊娠 13 日の帝王切開で評価した母動物数	15	13	14	13
平均黄体数[h]	15.8	15.5	16.6	16.8
平均着床数[h]	14.6	14.7	16.4*	16.5*
平均着床前胚死亡率（%）[h]	7.5	5.5	1.8	2.2
平均吸収胚数[h]	0.47	0.77	0.36	0.64
平均死亡胎児数[h]	0.53	0.23	0.14	0.21
平均着床後胚死亡率（%）[h]	7.2	7.2	2.8	5.6
全胚吸収であった母動物数[h]	0	1	1	2
平均生存胎児数[h]	13.6	13.7	15.9**	15.5*
分娩・授乳で評価した母動物数	14	15	15	14
平均妊娠期間（日）	22.0	22.0	22.1	22.0
平均分娩時間（時間）	1.8	2.1	1.6	2.0
流産	0	0	0	0
異常分娩	0	0	0	0

（続く）

2.6.7.12.1　　生殖発生毒性試験　　ラットにおける交配前，妊娠及び授乳期投与試験　　報告書番号：KPC/9/84（続き 4）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）	2	20	200→100[b]
F_1 出生児（離乳前）				
分娩させて評価した母動物数	14	15	15	14
平均着床数	測定せず			
平均出産児数[i]	14.8	13.8	12.8	15.4
平均出生児数	14.7	13.6	12.8	14.3
死産児がいた母動物数	1	1	0	6
生後 4 日生存率（%）	92.0	84.2	93.3	58.3[j]
離乳率（%）	86.2	77.8	85.0	51.0
すべての出生児が死亡した母動物数	0	1	1	6
児の体重の平均変化量（%）[c]	41.0 g	+1.7	+2.2	−11.2
児の性比（雄/雌）	1.0	1.0	0.9	1.0
児の外形	-	-	-	-
児の剖検	-	-	-	-
耳介開展平均達成日	3.8	3.8	3.8	4.1
眼瞼開裂平均達成日	14.6	14.5	14.3	14.6
生後 5 日の正向反射陽性率（%）	77.0	64.9	70.5	68.8
生後 15 日の驚愕反射陽性率（%）	59.0	56.7	56.8	65.2

（続く）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）	2	20	200→100[b]
F1 雄（離乳後）				
母動物当たりの評価した児の数[k]	全例又は 15	全例又は 15	全例又は 15	全例又は 15
死亡又は切迫屠殺数	0	0	0	0
一般状態	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-
体重（12 週齢）（%）[c]	417 g	+2.6	+2.4	−4.3[l]
摂餌量	測定せず			
包皮分離	検査せず			
眼科学的検査	-	-	-	-
聴覚検査	-	-	-	-
自発運動量（オープンフィールド）	-	-	-	-
学習及び記憶（E-maze）	-	-	-	-
交尾に要した平均日数	2.4	3.1	3.8	2.7
交尾した雄の数	14	15	14	14[m]
雄の交尾率（%）	93.3	100	93.3	100

（続く）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）	2	20	200→100[b]
F_1 雌（離乳後）				
評価した動物の数[n]	全例又は 15	全例又は 15	全例又は 15	全例又は 15[o]
死亡又は切迫屠殺数	0	0	0	0
一般状態	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-
交配前の体重変化（%）[c]	116 g	−1.7	−8.6	−14.7
妊娠期間の体重変化（%）[c]	110 g	+10.9	+1.8	+8.2
授乳期間の体重変化（%）[c]	36 g	−5.6	+36.1	+8.3
交配前の摂餌量（g）	測定せず			
妊娠期間の摂餌量（g）	測定せず			
膣開口の平均週齢	検査せず			
眼科学的検査	-	-	-	-
聴覚検査	-	-	-	-
自発運動量（オープンフィールド）	-	-	-	-
学習及び記憶（E-maze）	-	-	-	-
交尾に要した平均日数	2.4	3.1	3.8	2.7
妊娠した雌の数	13	14	15	13
交尾率：交尾した雌数/交配した雌数×100（%）	93.3	100	100	100
受胎率：妊娠した雌数/交尾した雌数×100（%）	92.9	93.3	100	92.9
総妊娠率：妊娠した雌数/交配した雌数×100（%）	86.7	93.3	100	92.9
平均妊娠期間（日）	21.8	21.8	22.0	22.0
流産	0	0	0	0
異常分娩	検査せず			

（続く）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）	2	20	200→100[b]
F_2 胎児/出生児				
評価した母動物数	13	14	15	13
平均着床数	測定せず			
平均出産児数	13.5	13.8	14.1	13.3
平均出生児数	13.0	13.6	13.8	12.7
死産児がいた母動物数	2	3	3	2
児の体重の平均変化量（%）[c]	39.8 g	+8.8	+11.1	+3.0
生後 4 日生存率（%）	89.4	86.6	99.2	96.2
離乳率（%）	87.0	79.1	96.7	89.8
すべての出生児が死亡した母動物数	1	1	0	1
児の性比（雄/雌）	1.1	1.1	1.0	0.9
児の外形	-	-	-	-
児の剖検	-	-	-	-
耳介開展平均達成日	3.3	3.3	3.0	3.1
眼瞼開裂平均達成日	14.8	14.3	14.0	14.4
生後 5 日の正向反射陽性率（%）	76.5	71.6	71.4	75.1
生後 15 日の驚愕反射陽性率（%）	69.6	57.5	47.8	60.9

[a] すべての雄と雌 30 匹中 15 匹は ICH 4.1.1 に従って検査を実施した。但し，精子解析は受胎能に影響がなかったため実施しなかった。残りの雌 15 匹は分娩・哺育させ，分娩後 21 日目に安楽死させた。投与は全ての母動物に対して ICH 4.1.2 にある期間を含め試験期間を通して行った。ICH 4.1.2 に従って，選択した出生児の行動異常及び生殖能（F1 × F1）を評価し，F1 母動物と F2 出生児は離乳時に安楽死させた。

[b] 200 mg/kg/日群の雌において痙攣が複数回発現し，投与 82 日目に 1 例が死亡したことから，投与 83 日目にこの群の用量を 100 mg/kg/日に減量した

[c] 対照群は平均値を示し，投与群は対照群との差を%で示す。有意差検定は実測値に基づいて行った。

[d] 対照群は平均値を示し，投与群は対照群との差を%で示す。総摂餌量については統計検定を実施していないが，高用量群では投与各週で統計学的（Student's t 検定）に有意な低下を示した（資料番号 4.2.3.5.1-01：表 3 参照）。

[e] 報告書番号 12703（資料番号 4.2.3.5.2-09）から記載した。200 mg/kg を妊娠 6～17 日に連日強制経口投与した妊娠ラットにおけるナルメフェンの最高血漿中濃度を示す。

[f] 母動物 15 匹を妊娠 13 日に，15 匹を分娩後 21 日に安楽死させた。結果は，評価項目に応じて一緒に又は別個に示す。

[g] 対照群は平均値を示し，投与群は対照群との差を%で示す。総摂餌量については統計検定を実施していない。高用量群で交配前 2 週間の投与 1 週時にのみ統計学的（Student's

t 検定）に有意な低下を示した（資料番号 4.2.3.5.1-01：表 4 参照）。
[h] 妊娠 13 日に安楽死させた 15 匹の結果
[i] 分娩日に同腹児を 8 匹（可能な限り雌雄各 4 匹）に調整した。
[j] Kruskal-Wallis 検定で $p < 0.05$
[k] 眼科学的検査及び聴覚検査はすべての児について行った。行動，学習及び生殖能については雄 15 匹（可能な限り各同腹児から 1 匹）を選択して評価した。
[l] Student’s t 検定で有意差なし
[m] 雌 1 匹が行方不明となったため，14 匹のみを交配させた。
[n] 眼科学的検査及び聴覚検査はすべての児について行った。行動，学習及び生殖能については雄 15 匹（可能な限り各同腹児から 1 匹）を選択して評価した。
[o] 7 週目に雌 1 匹が行方不明となった。
-：特記事項なし，Student’s t 検定：*$p < 0.05$，**$p < 0.01$，***$p < 0.001$

2.6.7.12.2　生殖発生毒性試験：　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（1）

被験物質：ナルメフェン

報告書の題名：Lu AA36143: Oral (Gavage) Fertility and Early Embryonic Development Study in the Rat

試験計画：ICH 4.1.1 に準拠

投与期間：　雄：交配前 60 日間
雌：交配 14 日前から妊娠 6 日まで

報告書番号：12701

動物種/系統：　ラット/SD

交尾成立日：妊娠 0 日

CTD における記載箇所（資料番号）：4.2.3.5.1-02

試験開始週齢：　雄：6～7 週齢
雌：6～7 週齢

帝王切開日：妊娠 13 日

特徴：

初回投与年月日：　雄：　20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
雌：　20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

投与方法：強制経口投与

溶媒/投与形態：精製水に溶解

GLP 適用：適

特記事項：トキシコキネティクスは未実施。

無毒性量：

F_0 雄：　20 mg/kg/日（一般毒性学的影響及び生殖）

F_0 雌：　20 mg/kg/日（一般毒性学的影響及び生殖）

F_1 胎児：　20 mg/kg/日

（続く）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）	2	20	200
F_0 雄				
未変化体血漿中濃度	測定せず			
評価した動物の数	20	20	20	20
死亡又は切迫屠殺数	0	0	0	3[a]
一般状態				
過度な流涎	0	0	0	1
投与 99 日目の体重（%）b	549.5 g	−1.4	−5.7	−10.9***
体重増加量（%）b ,c	273.2 g	−3.5	−11.4*	−22.1***
摂餌量（%）　投与 9～10 週目 b ,d	29.0 g	−2.8	−6.2	−11.0**
投与 10～11 週目 b ,d	29.2 g	−2.7	−5.5	−10.3*
剖検	-	-	-	-
精巣重量（%）[b]	3.58 g	+1.7	+2.0	+3.1
精巣上体重量（%）[b]	0.30 g	+0.0	+0.0	+10.0
精子運動性	-	-	-	-
精子数	-	-	-	-
精子形態	-	-	-	-
交尾に要した平均日数	3.0	3.1	2.7	2.8
交尾した雄の数	20	20	20	19[a]
雄の交尾率（%）	100	100	100	100
受胎率：妊娠させた雌数/交尾した雄数×100（%）	100	100	100	100

（続く）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）	2	20	200
F_0 雌				
未変化体血漿中濃度	測定せず			
評価した動物の数	20	20	20	20
死亡又は切迫屠殺数	0	0	0	1[e]
一般状態	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-
体重（%）　交配開始前　投与 1 日目 [b]	203.5 g	−0.1	−1.8	−1.4
投与 15 日目 [b]	232.6 g	−1.6	−2.1	−1.2
妊娠期間　妊娠 0 日 [b]	242.3 g	−2.2	−2.4	−3.1
妊娠 7 日 [b]	278.7 g	−3.8	−2.3	−2.6
妊娠 13 日 [b]	308.2 g	−3.5	−0.4	+0.0
体重増加量（%）　交配開始前　投与 1〜4 日目 [b]	10.4 g	−27.9	−7.7	−57.7***
投与 1〜15 日目 [b]	29.2 g	−12.3	−4.8	−1.7
妊娠期間　妊娠 0〜7 日 [b]	36.5 g	−15.1	−1.4	+0.3
妊娠 7〜13 日 [b]	29.5 g	+0.0	+17.3**	+24.4***
妊娠 0〜13 日 [b]	66.0 g	−8.5	+6.8	+11.2**
摂餌量（%）　交配開始前　投与 1〜2 週目 [b]	18.6 g	−3.2	−6.5*	−16.1***
投与 2〜3 週目 [b]	19.2 g	−4.2	−3.1	−8.3*
妊娠期間　妊娠 0〜7 日 [b]	24.0 g	−6.3	+2.1	−4.2
妊娠 7〜13 日 [b]	26.2 g	−3.1	+6.5	+9.2**
性周期検査	-	-	-	-
交尾に要した平均日数	3.0	3.1	2.7	2.8
交尾した雌の数	20	20	20	19[d]
交尾率：交尾した雌数/交配した雌数×100（%）	100	100	100	100
受胎率：妊娠した雌数/交尾した雌数×100（%）	100	100	100	100

（続く）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）	2	20	200
F_0 雌				
平均黄体数	15.9	15.5	15.7	15.8
平均着床数	14.0	14.1	15.1	14.9
平均着床前死亡率（%）	10.3	9.6	4.1	6.5
総吸収胚数	16	15	20	19
総死亡胎児数	0	0	0	0
平均着床後死亡率（%）	5.4	5.1	6.5	7.2
平均生存胎児数	13.2	13.4	14.1	13.9

[a] 2 例がそれぞれ投与 6 及び 42 日目に死亡した。他の 1 例は一般状態の異常（呼吸困難，歩行異常，頭部傾斜，痙攣，円背，振戦及び興奮）が認められ，投与 61 日目に切迫屠殺された。

[b] 対照群は平均値を示し，投与群は対照群との差を%で示す。有意差検定は実測値に基づいて行った。

[c] 投与 1 日目の体重と最終投与日との体重の差。表中に示さなかったが，200 mg/kg/日群の投与 1～8，8～15，15～22，22～29，29～36，36～43，57～64 及び 71～78 日目，20 mg/kg/日群の投与 29～36 及び 57～64 日目についても体重増加量は対照群と比べ統計学的（Williams' test）に有意な低値を示した。

[d] 表中に示さなかったが，200 mg/kg/日群の投与 1～2，3～4，4～5，5～6，6～7，7～8 及び 8～9 週目の摂餌量も対照群と比べ統計学的（Williams' test）に有意な低値を示した。

[e] 1 例が投与 2 日目に死亡した。

-：特記事項なし，Williams' test：*$p < 0.05$，**$p < 0.01$，***$p < 0.001$

2.6.7.13　生殖発生毒性試験：　胚・胎児発生に関する試験

2.6.7.13.1　生殖発生毒性試験　　胚・胎児発生に関する試験（1）　　被験物質：ナルメフェン

報告書の題名：Rat Teratology Studies
試験計画：ICH4.1.3 に準拠

動物種/系統：ラット/SD
試験（交配）開始週齢：報告書に記載なし
　初回投与年月日：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日（KP19/JF-1）
　　19[redacted]年[redacted]月[redacted]日（KPC/10/84）

投与期間：　妊娠 6～15 日
交尾成立日：妊娠 0 日
帝王切開日：妊娠 20 日
投与方法：強制経口投与

溶媒/投与形態：蒸留水に溶解

報告書番号：KP19/JF-1（参考資料）及び KPC/10/84

CTD における記載箇所（資料番号）：4.2.3.5.2-01, 02

GLP 適用：適

特記事項：トキシコキネティクスは未実施。
無毒性量：
　F_0 雌：　10 mg/kg/日（一般毒性学的影響及び生殖）
　F_1 胎児　200 mg/kg/日

（続く）

投与量（mg/kg/日）	0 (KP19/JF-1)	0 (KPC/10/84)	1 (KP19/JF-1)	10 (KP19/JF-1)	200 (KPC/10/84)
母動物/雌					
未変化体血漿中濃度[a]					
C_{max}（ng/mL）　妊娠 6 日					3800
$AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL）　妊娠 6 日					4910
C_{max}（ng/mL）　妊娠 17 日					2500
$AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL）　妊娠 17 日					4190
評価した母動物数	19	19	16	19	20
死亡又は切迫屠殺数	0	0	0	0	0
流産又は全胚吸収	0	0	0	0	0
一般状態					
痙攣	0	0	0	0	1
剖検	-	-	-	-	-
妊娠 6 日の体重（%）[b]	220 g	265 g	−1.8	−1.8	+2.3
妊娠 9 日の体重（%）[b]		271 g			−0.4
妊娠 15 日の体重（%）[b]	280 g	300 g	−1.8	+0.0	+1.7
妊娠 6～15 日の摂餌量（%）[b]	228 g	224 g	−0.4	+3.9	−4.5***
妊娠 15～20 日の摂餌量（%）[b]	141 g	137 g	+2.1	+7.1*	+9.5***
平均黄体数	13.5	16.2	13.1	13.3	16.5
平均着床数	11.5	13.3	12.3	10.3	14.2
平均着床前胚死亡率（%）	13.7	17.0	6.2	22.2	14.0

（続く）

投与量（mg/kg/日）	0 (KP19/JF-1)	0 (KPC/10/84)	1 (KP19/JF-1)	10 (KP19/JF-1)	200 (KPC/10/84)
胎児					
評価した母動物数	19	19	16	19	20
平均生存胎児数	10.7	12.6	11.7	9.8	13.6
平均吸収胚数	0.8	0.7	0.6	0.5	0.6
死亡胎児のいた母動物数	0	0	0	0	0
平均着床後胚死亡率（%）	6.8	6.0	4.4	6.4	4.3
平均胎児重量（%）[b]	3.4 g	3.25 g	+5.9[c]	+5.9[c]	+0.9
胎児の性比（雄/雌）	0.9	0.9	0.9	1.1	0.8
胎児の異常：					
外形異常					
検査実施胎児数	203	239	187	186	271
皮下血腫 [異常児数 (平均 %)]	1 (0.5)	5 (2.1)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.7)
局所性皮下浮腫 [異常児数 (平均 %)]	0	0	0	0	1 (1.7)
無尾 [異常児数 (平均 %)]	0	1 (0.6)	0	0	0
内部器官異常					
検査実施胎児数 [d]	203	239	187	186	271
側脳室拡張 [異常児数 (平均 %)]	0	1 (1.8)	0	0	0
無眼球及び小眼球 [異常児数 (平均 %)]	0	0	1 (0.6)[e]	0	0
食道拡張 [異常児数 (平均 %)]	0	0	0	0	1 (1.3)
内蔵逆位 [異常児数 (平均 %)]	0	0	0	2 (0.9)	0
腎盂拡張 [異常児数 (平均 %)]	1 (0.4)	2 (2.1)	5 (2.5)	8 (3.7)	1 (1.3)
水尿管 [異常児数 (平均 %)]	0	0	0	0	1 (1.3)
精巣位置異常 [異常児数 (平均 %)]	0	1 (0.9)	0	0	0
腹腔内出血 [異常児数 (平均 %)]	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0	1 (0.4)

投与量（mg/kg/日）	0 (KP19/JF-1)	0 (KPC/10/84)	1 (KP19/JF-1)	10 (KP19/JF-1)	200 (KPC/10/84)
骨格異常					
検査実施児数	133	158	124	124	181
頸椎数 6 及び形態異常 [異常児数 (平均 %)]	0	0	1 (0.9)	0	0
胸椎体ダンベル状骨化 [異常児数 (平均 %)]	15 (12.4)	54 (36.1)	9 (7.0)	6 (3.9)	58 (31.4)
胸椎体二分骨化 [異常児数 (平均 %)]	2 (1.5)	2 (1.2)	2 (1.8)	0	2 (0.9)
胸椎形態異常 [異常児数 (平均 %)]	0	0	1 (0.9)	0	0
腰椎体ダンベル状骨化 [異常児数 (平均 %)]	0	1 (0.7)	0	0	0
尾椎欠損 [異常児数 (平均 %)]	0	1 (0.9)	0	0	0
痕跡状第 13 肋骨 [異常児数 (平均 %)]	4 (3.0)	0	6 (4.7)	9 (5.7)	0
肋骨形態異常 [異常児数 (平均 %)]	1 (0.8)	0	0	2 (2.5)	0
短小過剰肋骨 [異常児数 (平均 %)]	0	2 (1.1)	2 (1.8)	0	4 (1.9)
肋骨形態異常及び完全過剰肋骨 [異常児数 (平均 %)]	0	0	1 (0.9)	0	0
胸骨分節の異常 [異常児数 (平均 %)]	13 (9.3)	1 (0.9)	13 (10.6)	12 (10.7)	3 (1.6)
骨化進行度	-	-	-	-	-

[a] 報告書番号 12703（資料番号 4.2.3.5.2-09）から記載した。

[b] 対照群は平均値を示し，投与群は対照群との差を%で示す。有意差検定は実測値に基づいて行った。

[c] Dunnett's t 検定で $p < 0.05$

[d] 頭部のみ Wilson 法で検査を実施した胎児は，0（KP19/JF-1），0（KPC/10/84），1（KP19/JF-1），10（KP19/JF-1）及び 200（KPC/10/84）mg/kg 群で，各々70，81，63，62 及び 90 例。

[e] 右・無眼球，左・小眼球

-：特記事項なし，Student's t 検定：*$p < 0.05$，**$p < 0.01$，***$p < 0.001$

2.6.7.13.2　生殖発生毒性試験　　胚・胎児発生に関する試験（2）　　被験物質：ナルメフェン

報告書の題名：Rabbit Teratology Studies
試験計画：ICH4.1.3 に準拠　　投与期間：　妊娠 6～18 日　　報告書番号：KP20/JF-1（参考資料）及び KPC/11/84

動物種/系統：ウサギ/ダッチベルテッド　　交尾成立日：妊娠 0 日　　CTD における記載箇所（資料番号）：4.2.3.5.2-05, 06
試験（交配）開始月齢：6 ヵ月（KP20/JF-1）　　帝王切開日：妊娠 28 日
5 ヵ月（KPC/11/84）
初回投与年月日：19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（KP20/JF-1）　　投与方法：強制経口投与　　GLP 適用：適
19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（KPC/11/84）
溶媒/投与形態：蒸留水に溶解

特記事項：トキシコキネティクスは未実施。
無毒性量：
F_0 雌：　10 mg/kg/日（一般毒性学的影響），200 mg/kg/日（生殖）
F_1 胎児：　10 mg/kg/日

（続く）

投与量（mg/kg/日）[a]	0 (KP20/JF-1)	0 (KPC/11/84)	1 (KP20/JF-1)	10 (KP20/JF-1)	200 (KPC/11/84)
母動物/雌					
未変化体血漿中濃度[b]：					
C_{max}（ng/mL）　妊娠 6 日/妊娠 18 日			2.41/1.04[c]	20.3/4.23	1810/1450
$AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL）　妊娠 6 日/妊娠 18 日			13.03/6.74[c,d]	35.29/39.46	1542/1462
評価した母動物数	12	12	9	10	14
死亡又は切迫屠殺数	1	0	0	0	0
流産又は全胚吸収	0	0	1	0	0
一般状態	-	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-	-
妊娠 18 日の体重（%）[e]	2.38 kg	2.25 kg	+0.0	−3.4	−4.4
妊娠 6～20 日の総摂餌量（%）[f]		806 g			−6.9
平均黄体数	7.8	7.5	7.2	8.0	8.8
平均着床数	7.3	6.4	6.9	7.4	7.8
平均着床前胚死亡率（%）	7.3	13.3	4.6	7.2	10.5

（続く）

投与量（mg/kg/日）[a]	0 (KP20/JF-1)	0 (KPC/11/84)	1 (KP20/JF-1)	10 (KP20/JF-1)	200 (KPC/11/84)
胎児					
評価した母動物数	12	12	9	10	14
平均生存胎児数	6.5	5.9	4.8	6.6	7.4
平均吸収胚数	0.9	0.5	2.1	0.4	0.4
死亡胎児のいた母動物数	0	0	0	1	0
平均着床後胚死亡率（%）	12.0	9.7	29.5	10.5	3.9
平均胎児重量（%）[e]	30.9 g	33.3 g	−1.3	−5.2	−14.1***
胎児の性比（雄/雌）	0.9	1.0	0.7	1.1	0.9
胎児の異常[g]：					
外形異常					
検査実施胎児数	71	71	43	66	104
複合大奇形 [異常児数 (平均 %)]	1 (1.1)[i]	0	0	1 (1.7)[j]	0
屈曲肢 [異常児数 (平均 %)]	2 (2.9)	0	0	0	0
内部器官異常					
検査実施胎児数[h]	71	71	43	66	104
鼻咽頭及び気管内に出血 [異常児数 (平均 %)]	0	0	0	0	1 (0.9)
胸腺欠損 [異常児数 (平均 %)]	0	0	0	0	1 (0.6)
肺葉欠損 [異常児数 (平均 %)]	0	0	0	0	1 (0.9)
肝葉に嚢胞形成 [異常児数 (平均 %)]	0	0	0	1 (1.1)	0
胆嚢大型 [異常児数 (平均 %)]	0	1 (0.9)	0	0	0
脾臓大型 [異常児数 (平均 %)]	0	1 (0.8)	0	0	0
脾臓小型 [異常児数 (平均 %)]	0	0	0	0	2 (1.9)
腎盂拡張 [異常児数 (平均 %)]	0	0	0	0	1 (0.9)
生殖器欠損 [異常児数 (平均 %)]	1 (1.1)[k]	0	0	0	0
精巣位置異常 [異常児数 (平均 %)]	0	0	0	0	2 (1.7)

投与量（mg/kg/日）[a]	0 (KP20/JF-1)	0 (KPC/11/84)	1 (KP20/JF-1)	10 (KP20/JF-1)	200 (KPC/11/84)
骨格異常					
検査実施胎児数	47	50	29	44	69
頭蓋骨の異常 [異常児数 (平均 %)]	1 (1.8)[k]	0	0	1 (2.5)[l]	0
腰椎過剰(8 腰椎) [異常児数 (平均 %)]	0	1 (1.2)	0	0	1 (2.4)
尾椎体位置異常 [異常児数 (平均 %)]	1 (1.8)	0	0	1 (2.5)	0
尾椎体癒合 [異常児数 (平均 %)]	0	0	1 (12.5)	0	0
過剰肋骨					
短小単独型 [異常児数 (平均 %)]	2 (4.6)[m]	7 (10.6)	2 (5.2)	3 (6.7)[m]	14 (21.2)
完全単独型 [異常児数 (平均 %)]	5 (8.5)	4 (13.0)	2 (7.3)	0	15 (23.2)
短小・完全混合型 [異常児数 (平均 %)]	5 (16.8)[m]	4 (8.1)	1 (2.1)	1 (2.5)[m]	9 (11.9)
肋骨形態異常 [異常児数 (平均 %)]	1 (1.8)	0	0	0	0
胸骨分節形態異常あるいは配列異常 [異常児数 (平均 %)]	3 (12.4)	1 (4.2)	2 (8.3)	5 (14.2)	3 (3.6)
胸骨分節癒合 [異常児数 (平均 %)]	1 (1.8)	1 (1.2)	0	1 (3.3)	0
胸骨分節二分骨化核 [異常児数 (平均 %)]	0	0	0	0	1 (1.4)
胸骨分節過剰骨化核 [異常児数 (平均 %)]	0	1 (1.2)	0	0	6 (7.8)
骨化進行度	-	-	-	-	大腿骨遠位骨端の骨化遅延

[a] 遊離塩基に相当する用量。

[b] 報告書番号 BTT31-PD024（資料番号 4.2.3.5.2-10.）から記載した。妊娠 6～18 日に各群妊娠ウサギ 6 匹に連日強制経口投与した際のデータを示す。

[c] n = 3。妊娠 18 日に 2 mg/kg を投与されたウサギを含まないデータ。

[d] 欠測時点があるため，0.25～24 時間の時間枠で AUC を算出した。

[e] 対照群は平均値を示し，投与群は対照群との差を%で示す。有意差検定は実測値に基づいて行った。

[f] 対照群は平均値を示し，投与群は対照群との差を%で示す。総摂餌量については統計検定を実施していない。妊娠 6～8 日の摂餌量について統計学的に有意な低下（Student's t 検定）がみられた（資料番号 4.2.3.5.2- 06：表 2 参照）。

[g] 大腿骨遠位骨端の骨化遅延の発生頻度の増加が 200 mg/kg/日群でみられた（対照群：23.7%，200 mg/kg/日群：59.8%，Kruskal-Wallis 検定：***$p < 0.01$）。その他に対照群に比べて発生頻度に差のある異常は被験物質投与群で認められなかった。

[h] 頭部のみ Wilson 法で検査を実施した胎児は，0（KP20/JF-1），0（KPC/11/84），1（KP20/JF-1），10（KP20/JF-1）及び 200（KPC/11/84）mg/kg 群で，各々24，21，14，22 及び 35 例。
[i] 腹壁裂，外脳，眼開存，短指/趾の複合異常
[j] 外脳，皮下血腫，過屈曲肢の複合異常
[k] 外形複合大奇形（注釈 i）と同一個体
[l] 外形複合大奇形（注釈 j）と同一個体
[m] 浮遊肋骨を含む
-：特記事項なし，Student’s t 検定：***$p < 0.001$

2.6.7.13.3　生殖発生毒性試験　　胚・胎児発生に関する試験（3）　　被験物質：ナルメフェン

報告書の題名：Developmental Toxicity (Embryo-Fetal Toxicity and Teratogenic Potential) Study of Nalmefene Administered Intravenously to New Zealand White Rabbits

試験計画：ICH4.1.3 に準拠　　投与期間：　妊娠 6～18 日　　報告書番号：1101-001

動物種/系統：ウサギ/NZW　　交尾成立日：妊娠 0 日　　CTD における記載箇所（資料番号）：4.2.3.5.2-08

試験（交配）開始月齢：約 4 ヵ月　　帝王切開日：妊娠 29 日

初回投与年月日：19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　投与方法：静脈内投与　　GLP 適用：適

溶媒/投与形態：生理食塩液に溶解

特記事項：トキシコキネティクスは未実施。

無毒性量：

F_0 雌：　1.25 mg/kg/日（一般毒性学的影響），8 mg/kg/日（生殖）

F_1 胎児：　8 mg/kg/日

（続く）

投与量（mg/kg/日）	0	0.25	1.25	8
母動物/雌				
未変化体血漿中濃度	測定せず			
評価した母動物数	18	19	16	20
死亡又は切迫屠殺数	0	0	0	1 [a]
妊娠 29 日に帝王切開した母動物数	18	19	16	19
流産又は全胚吸収	0	1	1	2
一般状態	-	-	-	+ [b]
剖検				
腹水	0	0	1	1
妊娠 6～7 日の体重変化（kg）	+0.02	+0.03	+0.01	−0.01
妊娠 6～8 日の体重変化（kg）	+0.03	+0.06	+0.03	+0.00*
妊娠 19 日の体重（%）[c]	3.60 kg	+0.8	+1.7	+1.7
妊娠 6～7 日の摂餌量（%）[c]	164.5 g	+0.7	+0.1	−4.9
妊娠 15～19 日の摂餌量（%）[c]	168.4 g	+1.3	+5.0	−4.0
妊娠 24～29 日の摂餌量（%）[c]	112 g	+9.3	−15.5	−11.1
平均黄体数	9.5	9.3	8.9	9.6
平均着床数	7.4	6.6	7.2	7.5

（続く）

投与量（mg/kg/日）	0	0.25	1.25	8
生存胎児のいた母動物数	18	18	15	17
平均生存胎児数	7.1	6.2	6.7	7.0
平均吸収胚数	0.3	0.3	0.4	0.1
死亡胎児のいた母動物数	0	0	0	0
平均胎児重量（%）[a]	41.96 g	+5.4	+0.6	+3.2
性比：雄胎児数/総胎児数（%）	50.6	45.4	37.2	54.0
胎児の異常：				
外形異常				
検査実施胎児数	128	118	107	134
臍帯ヘルニア [異常児数 (%)]	0	2 (1.7)[d]	0	0
内反手 [異常児数 (%)]	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
内部器官異常				
検査実施胎児数	128	118	107	134
脳髄膜内出血 [異常児数 (%)]	0	0	0	1 (0.7)
胸腹部内臓逆位 [異常児数 (%)]	0	1 (0.8)	0	0
肺葉欠損 [異常児数 (%)]	4 (3.1)	2 (1.7)	0	0
胆嚢大型 [異常児数 (%)]	0	1 (0.8)	1 (0.9)	0
胆嚢小型 [異常児数 (%)]	0	0	2 (1.9)	0
胃内ガス充満 [異常児数 (%)]	0	1 (0.8)	0	0
副腎位置異常 [異常児数 (%)]	0	1 (0.8)	0	0
腸管内胎便なし [異常児数 (%)]	0	1 (0.8)	0	0

投与量（mg/kg/日）	0	0.25	1.25	8
骨格異常				
検査実施胎児数	128	118	107	134
鼻骨間に過剰骨化部位 [異常児数 (%)]	2 (1.6)	3 (2.5)	1 (0.9)	2 (1.5)
鼻骨に分離骨化部位 [異常児数 (%)]	1 (0.8)	2 (1.7)	1 (0.9)	0
鼻骨間縫合の正中線からの逸脱 [異常児数 (%)]	10 (7.8)	13 (11.0)	10 (9.3)	15 (11.2)
鼻骨 - 前頭骨縫合の不整 [異常児数 (%)]	3 (2.3)	1 (0.8)	1 (0.9)	0
鼻骨間縫合の不整 [異常児数 (%)]	2 (1.6)	1 (0.8)	0	3 (2.2)
鼻骨癒合 [異常児数 (%)]	0	1 (0.8)	0	0
鼻骨 - 前頭骨縫合の拡張 [異常児数 (%)]	0	1 (0.8)	0	0
前頭骨間に過剰骨化部位 [異常児数 (%)]	4 (3.1)	0	2 (1.9)	12 (9.0)##
前頭骨に分離骨化部位 [異常児数 (%)]	3 (2.3)	1 (0.8)	6 (5.6)	3 (2.2)
前頭骨間縫合の不整 [異常児数 (%)]	14 (10.9)	14 (11.9)	14 (13.1)	16 (11.9)
前頭骨癒合 [異常児数 (%)]	1 (0.8)	0	0	0
頭頂骨に分離骨化部位 [異常児数 (%)]	1 (0.8)	0	1 (0.9)	2 (1.5)
頭頂骨間縫合の不整 [異常児数 (%)]	0	1 (0.8)	1 (0.9)	0
下顎骨に小孔 [異常児数 (%)]	0	1 (0.8)	0	0
頭頂骨に小孔 [異常児数 (%)]	5 (3.9)	0	0	1 (0.7)
舌骨(翼)弯曲 [異常児数 (%)]	7 (5.5)	4 (3.4)	8 (7.5)	7 (5.2)
胸椎半脊椎 [異常児数 (%)]	0	1 (0.8)	0	0
胸椎体半椎体 [異常児数 (%)]	1 (0.8)	2 (1.7)	0	0
胸椎体非対称骨化 [異常児数 (%)]	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
胸椎弓小型 [異常児数 (%)]	0	1 (0.8)	0	0
腰椎体非対称骨化 [異常児数 (%)]	0	1 (0.8)	0	0
尾椎配列異常 [異常児数 (%)]	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (0.7)

投与量（mg/kg/日）	0	0.25	1.25	8
頸肋 [異常児数 (%)]	1 (0.8)	0	2 (1.9)	0
肋骨癒合 [異常児数 (%)]	0	1 (0.8)	0	0
肋骨分離 [異常児数 (%)]	1 (0.8)	2 (1.7)	0	1 (0.7)
波状肋骨 [異常児数 (%)]	0	1 (0.8)	0	0
肋骨菲薄 [異常児数 (%)]	1 (0.8)	0	0	0
肋骨短小 [異常児数 (%)]	0	1 (0.8)	0	0
胸骨分節癒合 [異常児数 (%)]	2 (1.6)	0	0	3 (2.2)
胸骨分節非対称骨化 [異常児数 (%)]	0	0	2 (1.9)	1 (0.7)
胸骨剣状突起重複 [異常児数 (%)]	0	1 (0.8)	0	0
肩甲骨(翼)弯曲 [異常児数 (%)]	1 (0.8)	0	0	0
肩甲骨(翼)形態異常 [異常児数 (%)]	0	1 (0.8)	0	0
上腕骨，橈骨，尺骨弯曲 [異常児数 (%)]	0	1 (0.8)	0	0
骨化進行度	-	-	-	-

[a] 自傷が認められ，縮瞳，振戦，噛みつき行為，急速な瞬目，運動失調などの一般状態の異常が発現したため，人道的観点から妊娠 26 日に安楽死のため切迫剖検した。

[b] 振戦，縮瞳，噛みつき行為，運動失調，頻呼吸が認められた。

[c] 対照群は平均値を示し，投与群は対照群との差を%で示す。有意差検定は実測値に基づいて行った。

[d] 内部器官検査で臍孔からの肝突出が確認されている。

-：特記事項なし，Dunnett's t 検定：*$p < 0.05$，Fisher の直接確率検定：##$p < 0.01$

2.6.7.14　生殖発生毒性試験：　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

被験物質：ナルメフェン

報告書の題名：Nalmefene – Rat Peri and Post Natal Study

試験計画：ICH 4.1.2 に一部準拠せず [a]	投与期間：　妊娠 15 日～分娩後 20 日	報告書番号：KPC/12/84
動物種/系統：ラット/SD	交尾成立日：妊娠 0 日	CTD における記載箇所（資料番号）：4.2.3.5.3-01
試験（交配）開始週齢：報告書に記載なし	投与方法：強制経口投与	
初回投与年月日：19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	溶媒/投与形態：蒸留水に溶解	GLP 適用：適
	同腹児数の調整：分娩後 0 日に 8 匹（可能な限り雌雄各 4 匹）に調整した。	

特記事項：トキシコキネティクスは未実施。

無毒性量：

F_0 雌：　15 mg/kg/日（一般毒性学的影響及び生殖）

F_1 出生児　15 mg/kg/日

（続く）

投与量（mg/kg/日）	0	2	15	100
母動物/雌				
未変化体血漿中濃度	測定せず			
評価した母動物数	20	20	20	20
死亡又は切迫屠殺数	0	0	0	1[b]
流産又は全胚吸収	1	0	0	0
一般状態	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-
妊娠 20 日の体重（%）[c]	332 g	+2. 4	−3.3	−8.1***
授乳 21 日の体重（%）[c]	297 g	+0.7	−4.4*	−4.7*
妊娠 15～20 日の摂餌量（%）[c]	125 g	+1.6	−6.4	−19.2***
授乳 0～19 日の総摂餌量（%）[d]	860 g	+4.8	+2.2	−4.4
平均妊娠期間（日）	22.1	22.1	22.2	22.2
平均分娩時間（時間）	1.8	1.8	1.7	1.8
異常分娩	-	-	-	-

（続く）

投与量（mg/kg/日）	0	2	15	100
出生児				
評価した母動物数	19	20	20	19
平均出産児数	11.2	11.7	12.2	10.8
平均出生児数	11.2	11.2	12.1	10.4
死産児がいた母動物数	0	2	2	4
出生児外形異常[e]				
皮下浮腫 [異常児数 (平均 %)]	0	0	0	1 (0.4)
生後 4 日生存率（%）	94.0	90.0	93.1	84.8
離乳率（%）	93.4	94.1	93.1	90.9
累積生存率（%）	87.4	83.8	85.7	77.5
すべての出生児が死亡した母動物数	0	1	0	2
児の体重（%）[c]				
出生日　雄	6.0 g	+0.0	−3.3	−1.7
出生日　雌	5.7 g	+0.0	−1.8	−1.8
生後 21 日　雄	44.0 g	+4.1	+0.2	−2.5
生後 21 日　雌	42.4 g	+4.5	+2.6	+3.1
児の性比（雄/雌）	0.9	1.1	1.0	1.0
児の発達				
耳介展開	-	-	-	-
眼瞼開裂	-	-	-	-
正向反射	-	-	-	-
驚愕反射	-	-	-	-
児の剖検	-	-	-	-

[a] 妊娠 6 日ではなく妊娠 15 日に母動物に投与を開始し，出生児（F1）は交配しなかった（F1 生殖機能検査は概要表 2.3.7.12.1 参照）。全動物を分娩後 21 日に安楽死させた。

[b] 妊娠 17 日から体重が減少し，嗜眠，円背，体温低下，鼻及び口周囲の血による汚れなどの一般状態の異常が認められていた。

[c] 対照群は平均値を示し，投与群は対照群との差を%で示す。有意差検定は実測値に基づいて行った。

[d] 対照群は平均値を示し，投与群は対照群との差を%で示す。総摂餌量については統計検定を実施していない。授乳 0～5 日に 2 mg/kg/日群の摂餌量についてのみ統計学的に有

意な低下（Student’s t 検定）がみられた（資料番号 4.2.3.5.3-01：表 2 参照）。

[e] その他出産児に皮下血腫が散見されたが（対照群：4.4%，2 mg/kg/日群：2.9%，15 mg/kg/日群：3.5%，100mg/kg/日群：7.2%），対照群と被験物質投与群で発生頻度に差は認められなかった。

-：特記事項なし，Student’s t 検定：*p < 0.05, ***p < 0.001

2.6.7.15　その他の毒性試験

2.6.7.15　その他の毒性試験　重要な試験以外の試験（1）　被験物質：ナルメフェン

動物種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与期間	投与量	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
局所刺激性試験							
ラット/SD 及びイヌ/ビーグル血液	*In vitro*（溶媒不明）	1 時間	血液 200 µL を 1mg/mL ナルメフェン溶液 200 µL と混合	ラット：雄 3 イヌ：雌 3	溶血性なし	KP13/JF-1	4.2.3.7.7-01（参考資料）
ウサギ/NZW	静脈内及び血管周囲（溶媒不明）	単回	静脈内：1 mg 血管周囲：0.25 mg	雄 6	刺激性なし	530-036	4.2.3.7.7-02（参考資料）
ウサギ/NZW	筋肉内（溶媒不明）	単回	0，1 mg	雌雄各 3	刺激性なし	KP12/JF-1	4.2.3.7.7-03（参考資料）
ウサギ/NZW	皮下（生理食塩液に溶解）	単回	0，2，4 mg	雌雄各 3	高用量群で 6 匹中 4 匹の注射部位に斑状出血が認められたが，低用量群では刺激性の徴候は認められなかった。	184/8601	4.2.3.7.7-04（参考資料）
ウサギ/NZW	動脈内（生理食塩液に溶解）	単回	0，1 mg	雌 3	3 匹中 1 匹に振戦が発現したが，2 分以内に回復した。そのほかの所見はみられず，刺激性なしと判断された。	185/8601	4.2.3.7.7-05（参考資料）

2.6.7.15　その他の毒性試験　重要な試験以外の試験（2）　被験物質：ナルメフェン

動物種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与期間	投与量	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
局所刺激性試験（続き）							
マウス/CBA/CaOlaHsd	局所塗布（DMSO に溶解）	3 日間	0，45，90，180 mg/mL（25 µL を耳の背面に塗布）	雌 4	ナルメフェン各調製液の刺激指数は 16.5，15.3 及び 17.6 であり皮膚感作性がみられたが（刺激指数が 3 以上を示すと皮膚感作性物質と分類），用量に伴う増加は示さないと考えられた。	71301	4.2.3.7.7-06（参考資料）
モルモット/Dunkin Hartley	一次感作：皮内（蒸留水に溶解） 二次感作：局所塗布（蒸留水に溶解） 誘発：局所塗布（蒸留水に溶解）	一次感作：単回 二次感作：48 時間 誘発：24 時間	一次感作：0，1%（アジュバンドとともに 0.1 mL を 2 回） 二次感作：0，20%（皮内投与した肩部位） 誘発：10%（右脇腹），20%（左脇腹）	雌 20	皮膚感作性なし	271/8510	4.2.3.7.7-07（参考資料）

動物種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg）	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
依存性試験－1：依存性徴候の検討							
アカゲザル	静脈内（溶媒不明）	単回	0.1	雌 3，雄 3	ナルメフェン投与直後から 6 時間観察し，さらに 12，18 及び 24 時間後にそれぞれ 15 分間観察し，オピオイド受容体作動による徴候及びその他の神経薬理学的徴候の有無を評価した。ナルメフェン投与後，凝視や中枢神経系の抑制などの軽度かつ一過性の徴候が散発し，軽度の振戦や散発性のミオクローヌス発作を伴ったが，いずれの徴候も重度ではなかった。凝視を除くほとんどの徴候は，薬物を投与していない状態やプラセボ投与後にも発現すると考えられた。	Study 8	4.2.3.7.4-01（参考資料）
依存性試験－2							
離脱症状抑制作用の検討						Study 10	4.2.3.7.4-02（参考資料）
アカゲザル	皮下（生理食塩液に溶解）	単回	0, 0.001, 0.008, 0.04	性別不明 3（0, 0.008 及び 0.04 mg/kg），1（0.001 mg/kg）	モルヒネ（6 時間ごとに 3 mg/kg）を反復皮下投与した後，モルヒネ投与を 14～15 時間中止して離脱症状を誘発した。その後各用量のナルメフェン又はモルヒネ（3 mg/kg，皮下投与，動物数：3）を投与した後の離脱症状についてスコア化した。ナルメフェンの各用量においてモルヒネ休薬による離脱症状が増強された。モルヒネ（3 mg/kg）を再投与した動物では離脱症状は抑制された。		
離脱症状増強作用の検討						Study 10	4.2.3.7.4-02（参考資料）
アカゲザル	皮下（生理食塩液に溶解）	単回	0, 0.0025, 0.01, 0.04, 0.16	性別不明 2（0.0025 及び 0.01 mg/kg），3（0.16 mg/kg），4（0.04 mg/kg），5（0 mg/kg）	モルヒネ（6 時間ごとに 3 mg/kg）を反復皮下投与した後，モルヒネの最終投与 2～3 時間後に各用量のナルメフェン又はオピオイド受容体拮抗薬であるナロキソン（0.05 mg/kg，皮下投与，動物数：5）を投与し，モルヒネ休薬による離脱症状についてスコア化した。ナルメフェンの離脱症状増強作用は 0.01 mg/kg ではナロキソン 0.05 mg/kg と同等で，0.04 及び 0.16 mg/kg では用量の増加に伴った作用増強がみられた。		

2.6.7.15　その他の毒性試験　重要な試験以外の試験（4）　被験物質：ナルメフェン

動物種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg）	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
依存性試験－2（続き）							
身体依存性の検討							
アカゲザル	皮下（生理食塩液に溶解）	計 28 日間（試験 1～16 日及び 18～29 日目に投与）	0.1, 0.2, 0.4, 0.8, 1.6, 3.2, 6.4, 9.6 1 日 4 又は 6 回（1 日あたりの投与量：0.6～38.4 mg/kg）	雄 2，雌 1	試験の 1～16 日目にナルメフェンを反復投与（1 日あたりの投与量；1 日目：0.6 mg/kg, 2 日目：1.2 mg/kg, 3 日目：2.4 mg/kg, 4 日目：4.8 mg/kg, 5 日目：9.6 mg/kg, 6～8 日目：6.4 mg/kg，9 及び 10 日目：19.2 mg/kg，11 及び 12 日目：38.4 mg/kg, 13～16 日目：25.6 mg/kg）した後，17 日目に投与を休止し，ナルメフェンによる離脱症状の有無を確認した。更に，18～29 日目にもナルメフェンを反復投与（18～22 及び 26～29 日目：1 日あたり 25.6 mg/kg，23～25 日目：38.4 mg/kg）し，30 日目に投与を休止するとともにナロキソン 1 mg/kg を皮下投与し，離脱症状の誘導を試みた。ナルメフェン投与を休止しても離脱症状は発現しなかったことから，ナルメフェンは身体依存性を有さないと考えられた。なお，試験 30 日目に雄 2 例が死亡し，剖検時には胸腔，腹腔及び消化管に体液貯留が認められた。	Study 10	4.2.3.7.4-02（参考資料）

2.6.7.15　その他の毒性試験　重要な試験以外の試験（5）　被験物質：ナルメフェン

動物種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg）	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
依存性試験－3：自己投与試験							
アカゲザル	静脈内（生理食塩液に溶解）	2 日間	0, 0.00032, 0.001, 0.0032, 0.01（漸増投与）	各群 3 匹以上（詳細匹数及び性別不明）	アカゲザルを一定条件のレバー押しでコデイン（投与当たり 0.32 mg/kg）を自己投与するよう条件付けした後，コデインを媒体（生理食塩液）又はナルメフェンに置き換えた。コデイン投与時の 1 秒当たりの平均レバー押し回数は 2.49 回/秒であったのに対し，媒体投与群では 0.06 回/秒，ナルメフェン投与群では 0.07 回/秒で，媒体群と比較して，ナルメフェン群ではいずれの用量でも自己投与の回数に差がなかった。この結果から，各用量のナルメフェンは精神依存性を有さないと考えられた。また，高用量ナルメフェン投与後にコデイン自己投与が抑制されたことから，ナルメフェンがオピオイド受容体拮抗作用を有すると考えられた。	Study 9	4.2.3.7.4-03（参考資料）