セリンクロ錠 10 mg

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

大塚製薬株式会社

目次

目次 2

略号一覧 3

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 5

2.7.1.1 背景及び概観 5

2.7.1.1.1 製剤開発の経緯 5

2.7.1.1.2 生物薬剤学に関する検討 5

2.7.1.1.3 *In vitro* 溶出同等性試験の試験条件及び分析バリデーション 7

2.7.1.1.4 ヒト血漿中薬物濃度の測定法バリデーション 8

2.7.1.2 個々の試験結果の要約 9

2.7.1.2.1 絶対的バイオアベイラビリティを検討した臨床試験 9

2.7.1.2.1.1 液剤の絶対的バイオアベイラビリティ試験（R7：資料番号 5.3.1.1-02） 9

2.7.1.2.2 相対的バイオアベイラビリティを検討した臨床試験 9

2.7.1.2.2.1 錠剤と液剤の相対的バイオアベイラビリティ試験（JF-1-121：資料番号 5.3.1.1-01） 9

2.7.1.2.3 食事の影響を検討した臨床試験 10

2.7.1.2.3.1 日本人及び白人を対象とした単回及び反復投与時の薬物動態試験（錠剤 20 mg，40 mg）（13505A：資料番号 5.3.3.3-01） 10

2.7.1.2.3.2 食事の影響試験（CPH-101-1302：資料番号 5.3.1.1-03） 11

2.7.1.2.4 *In vitro* 溶出同等性試験 13

2.7.1.2.4.1 治験薬 PCtab2-20 mg と治験薬 ITBM-20 mg（欧州市販製剤 20 mg 錠） 13

2.7.1.2.4.2 治験薬 ITBM-20 mg（欧州市販製剤 20 mg 錠）と治験薬 ITBM-10 mg（市販予定製剤と同一処方） 13

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 13

2.7.1.3.1 絶対的バイオアベイラビリティ 13

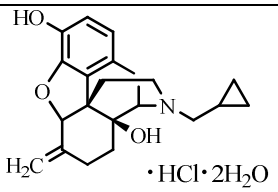
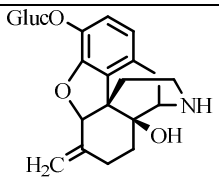
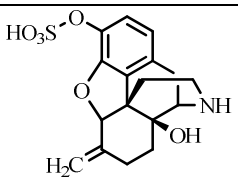
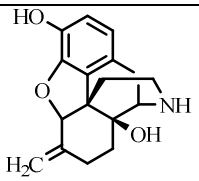
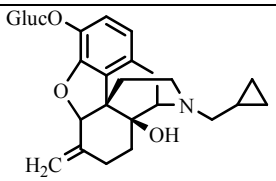
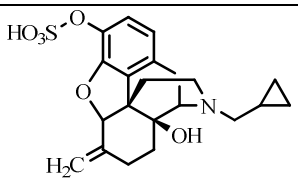
2.7.1.3.2 相対的バイオアベイラビリティ 13

2.7.1.3.3 食事の影響 14

2.7.1.4 付録 14

略号一覧

略号	省略していない表現
$AUC_{0\text{-}inf}$	area under the concentration-time curve from time zero to infinity 投与後 0 時間から∞時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	area under the concentration-time curve calculated to the last observable concentration at time t 投与後 0 時間から最終測定可能時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
CL/F	apparent clearance of drug from plasma after extravascular administration 血管外投与時の血漿全身クリアランス
C_{max}	maximum (peak) plasma concentration of the drug　最高血漿中濃度
F1	absolute bioavailability　絶対的バイオアベイラビリティ
k_a	absorption rate constant (first-order)　吸収速度定数
$t_{1/2}$	terminal-phase elimination half-life　最終相の血漿中消失半減期
t_{max}	time to maximum (peak) plasma concentration　最高血漿中濃度到達時間
V_Z/F	apparent volume of distribution during the terminal phase after extravascular administration　血管外投与時の最終相の分布容積

名称（由来）	構造式
ナルメフェン塩酸塩水和物（JAN） Lu AA36143	
ノルナルメフェン 3-O-グルクロニド Lu AF27193 （代謝物，M1）	
ノルナルメフェン 3-O-スルファート Lu AF33154 （代謝物，M2）	
ノルナルメフェン Lu AE67947 （代謝物，M3）	
ナルメフェン 3-O-グルクロニド Lu AE67945 （代謝物，M6）	
ナルメフェン 3-O-スルファート Lu AF33153 （代謝物，M8）	

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

2.7.1.1.1　製剤開発の経緯

セリンクロ錠 10 mg は 1 錠中にナルメフェン塩酸塩を 10 mg 含む円形の白色フィルムコーティング錠である。セリンクロ錠は欧州では 20 mg 錠のみ市販されているが，日本では 20 mg 錠と 10 mg 錠の 2 つの製剤を開発してきた。しかしながら，検証試験の結果に基づく推奨用量などを考慮して最終的に 10 mg 錠のみ申請することとした。本申請の臨床試験パッケージのうち，評価資料とした試験で使用された治験用製剤を表 2.7.1.1-1 に示す。各製剤の製剤処方は CTD 2.3.P.2.2.1(3)に示した。

表 2.7.1.1-1　本申請の評価資料とした試験で使用された治験用製剤

臨床試験	含量	製剤の略称	欧州市販製剤（20 mg）又は市販予定製剤（10 mg）との違い
13505A 試験	20 mg	PCtab2-20 mg	[redacted]：[redacted]（[redacted] mm） 内核錠：[redacted] フィルム層：[redacted]，[redacted]，[redacted]
検証試験（339-14-001）	10 mg	ITBM-10 mg	[redacted]：[redacted]（[redacted] mm）
	20 mg	ITBM-20 mg	同一
長期試験（339-14-002）	20 mg	ITBM-20 mg	同一
PK 試験（339-102-00003）	10 mg	ITBM-10 mg	[redacted]：[redacted]（[redacted] mm）

20 mg 錠は欧州市販製剤（20 mg）との比較，10 mg 錠は市販予定製剤（10 mg）との比較

2.7.1.1.2　生物薬剤学に関する検討

生物薬剤学の臨床試験として，海外で実施した 4 試験の一覧を表 2.7.1.1-2 に示した。このうち，13505A 試験は生物薬剤学及び臨床薬理のいずれの評価にも関係する試験デザインであることから，2.7.2 でも本項（2.7.1）でも引用した。また，試験の対象に日本人被験者を含む。R7 試験ではナルメフェン経口液剤の絶対的バイオアベイラビリティを求め，JF-1-121 試験では経口液剤に対する錠剤の相対的バイオアベイラビリティを求めた。ナルメフェン錠剤の薬物動態に対する食事の影響は，13505A 試験及び CPH-101-1302 試験により検討し，13505A 試験では日本人被験者を対象に検討を行った。なお，本申請製剤である 10 mg 錠（ITBM-10 mg）を用いた食事の影響試験は実施していないが，13505A 試験で用いた 20 mg 錠（PCtab2-20 mg）は，2 つの溶出試験により ITBM-10 mg との同等性が示されている（2.7.1.2.4.1 及び 2.7.1.2.4.2 参照）。

本概要（2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法）では，臨床試験での投与量をナルメフェン塩酸塩の量で表示するが，「塩酸塩」を省略して「ナルメフェン」と表記する。また，ナルメフェン及びその代謝物であるノルナルメフェンは，いずれもグルクロン酸抱合体（グルクロニド）

及び硫酸抱合体（スルファート）に代謝されるが，14020 試験（表 2.7.2.1-2 参照）でスルファートを同定する前に実施した CPH-101-1302 試験では両抱合体を識別定量できていないため, それぞれ「ナルメフェン抱合体」及び「ノルナルメフェン抱合体」と表記した。「抱合体」にはグルクロニドとスルファートの両方を含む。グルクロニドとスルファートを識別定量した 13505A 試験については，「ナルメフェン 3-O-グルクロニド」又は「ナルメフェン 3-O-スルファート」並びに「ノルナルメフェン 3-O-グルクロニド」又は「ノルナルメフェン 3-O-スルファート」を区別して表記する。

表 2.7.1.1-2　　生物薬剤学試験一覧表

試験略名 （試験番号） 添付資料番号 実施国 ［資料の取扱い］	試験デザイン	投与期間	投与量及び 投与方法 [a]	対象 [b]， 薬物動態解析対象例数，年齢（範囲）
液剤の絶対的バイオアベイラビリティ試験 （R7） 5.3.1.1-02 アイルランド ［参考］	単施設，無作為化，単盲検，プラセボ対照，各グループにつき 3 期（各期間中，最初に静脈内投与，2 日後に経口投与）	単回投与 6 回	グループ 1： NMF： • 0.5 mg 静脈内，2 mg 経口液剤 • 2 mg 静脈内，8 mg 経口液剤 • 2 mg 静脈内，32 mg 経口液剤 グループ 2： NMF： • 1 mg 静脈内，4 mg 経口液剤 • 2 mg 静脈内，16 mg 経口液剤 • 2 mg 静脈内，64 mg 経口液剤 グループ 1 及び 2： PBO：静脈内及び経口	男性 4 例 19～39 歳
錠剤と液剤の相対的バイオアベイラビリティ試験 （JF-1-121） 5.3.1.1-01 米国 ［参考］	単施設，無作為化，非盲検，2 期クロスオーバー	単回投与 2 回	NMF： 50 mg，錠剤 55.4 mg，経口液剤	男性 6 例 30～40 歳

NMF = ナルメフェン，PBO = プラセボ

[a]：特記のない限り，経口投与。ナルメフェンの投与量はナルメフェン塩酸塩として表す。ナルメフェン塩酸塩 20 mg はナルメフェンフリー体として 18.1 mg を含有。

[b]：4 試験とも健康成人対象

表 2.7.1.1-2　　生物薬剤学試験一覧表（続き）

試験略名 （試験番号） 添付資料番号 実施国 ［資料の取扱い］	試験デザイン	投与期間	投与量及び 投与方法[a]	対象[b]， 薬物動態解析対象例数，年齢（範囲）
日本人及び白人を対象とした単回及び反復投与時の薬物動態試験（錠剤 20 mg，40 mg） （13505A） 5.3.3.3-01 ドイツ ［評価］	単施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，単回投与（食事の影響）及び反復投与	パート A： 単回投与 2 回 パート B： 1 日 1 回 5 日間	パート A： NMF：20 mg，錠剤 空腹時又は食後 パート B： NMF：20 及び 40 mg，錠剤 PBO	パート A： 日本人男性 13 例 24～38 歳 パート B： 日本人男性 15 例 日本人女性 14 例 白人男性 14 例 白人女性 14 例 20～45 歳
食事の影響試験 （CPH-101-1302） 5.3.1.1-03 フィンランド ［参考］	単施設，無作為化，非盲検，2 期クロスオーバー	単回投与 2 回	NMF：20 mg，錠剤 空腹時又は食後	男性 8 例 女性 7 例 18～41 歳

NMF = ナルメフェン，PBO = プラセボ

[a]：特記のない限り，経口投与。ナルメフェンの投与量はナルメフェン塩酸塩として表す。ナルメフェン塩酸塩 20 mg はナルメフェンフリー体として 18.1 mg を含有。

[b]：4 試験とも健康成人対象

2.7.1.1.3　*In vitro* 溶出同等性試験の試験条件及び分析バリデーション

治験薬 PCtab2-20 mg と治験薬 ITBM-20 mg（欧州市販製剤 20 mg 錠）の生物学的同等性は，「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号「後発医薬品の生物学同等性試験ガイドライン等の一部改正について」）に準じて溶出同等性試験により検証した。また，治験薬 ITBM-20 mg と治験薬 ITBM-10 mg（市販予定製剤と同一処方）の生物学的同等性は，「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号「後発医薬品の生物学同等性試験ガイドライン等の一部改正について」）に準じて溶出同等性試験により検証した。

溶出同等性試験では，「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」）の第 3 章 A. V. に記載の試験条件を用いた。分析法バリデーションは，CTD 2.3.P.2.2.1(4) に示す。

2.7.1.1.4　　ヒト血漿中薬物濃度の測定法バリデーション

評価試験のヒト生体試料中における薬物濃度測定に用いた分析方法及び定量分析バリデーション試験成績の一覧を表 2.7.1.1-3 に示した。いずれの方法においても良好な成績を示した。

表 2.7.1.1-3　　分析法及び定量分析バリデーション試験の一覧

試料		血漿	血漿 [c]	血漿	血漿 [c]
分析物 [a]		1) NMF 2) NMF 3-O-glu 3) NN 4) NN 3-O-glu	1) NMF 2) NN	1) NMF 2) NMF 3-O-glu	1) NMF 2) NMF 3-O-glu
方法		LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
バリデーションパラメータ	標準曲線範囲	1), 3) 及び 4) 0.10-50.0 ng/mL 2) 0.40-200 ng/mL	1) 及び 2) 0.10-50.0 ng/mL	1) 0.100-50.0 ng/mL 2) 1.00-500 ng/mL	1) 0.100-50.0 ng/mL 2) 0.400-200 ng/mL 及び 1.00-500 ng/mL [e]
	回帰モデル [b]	Linear 重み付け：$1/X^2$	Quadratic 重み付け：$1/X^2$	Linear 重み付け：$1/X^2$	Linear 重み付け：$1/X^2$
	精度：CV%				
	日内	1) ≤12.4% 2) ≤11.5% 3) ≤12.1% 4) ≤12.7%	—	1) ≤6.7% 2) ≤5.0%	—
	日間	1) ≤12.7% 2) ≤8.9% 3) ≤11.2% 4) ≤11.5%	—	1) ≤5.3% 2) ≤3.3%	—
	真度：偏差%				
	日内	—	—	—	—
	日間	1) −0.8%～3% 2) −2.2%～1% 3) −0.8%～0% 4) −2.1%～5%	—	1) −3.8%～8% 2) −9.9%～−3.7%	—
安定性	室温	17 時間	—	46 時間	—
	凍結保存	—	24 ヵ月，−80°C 12 ヵ月 (ISS)[d]， −80°C	—	48 週間，−80°C
	凍結融解	4 サイクル， −80°C	—	3 サイクル， −80°C	—
報告書番号		13919	BTT31-AD097	16321	15802
治験計画番号		13505A, 15084A, 13513A	13505A	339-102-00003	15084A, 339-102-00003
試験報告書添付場所		5.3.1.4-01	5.3.1.4.-02	5.3.1.4.-03	5.3.1.4-04

LC-MS/MS = 液体クロマトグラフィ・タンデム質量分析法，CV = 変動係数，—：評価せず

[a]：NMF = ナルメフェン，NMF 3-O-glu = ナルメフェン 3-O-グルクロニド，NN = ノルナルメフェン，NN 3-O-glu

= ノルナルメフェン 3-O-グルクロニド
[b]：Linear = 直線回帰，Quadratic = 二次曲線回帰，X = 濃度
[c]：安定性試験
[d]：ISS = incurred sample stability
[e]：試料調製時は 0.400-200 ng/mL，長期保存安定性評価時は 1.00-500 ng/mL

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 絶対的バイオアベイラビリティを検討した臨床試験

2.7.1.2.1.1 液剤の絶対的バイオアベイラビリティ試験（R7：資料番号 5.3.1.1-02）

本試験は，8 例の健康成人男性を対象として，複数用量のナルメフェンを静脈内又は経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討した無作為化，単盲検，プラセボ対照試験である。本試験は時期 1～6 で構成された。被験者を無作為に 2 グループ（各 4 例，うち 1 例はプラセボ投与）に分けて以下のように治験薬を投与した。

	時期 1	時期 2	時期 3	時期 4	時期 5	時期 6
グループ 1	0.5 mg i.v. 2 mg p.o.	-	2 mg i.v. 8 mg p.o.	-	2 mg i.v. 32 mg p.o.	-
グループ 2	-	1 mg i.v. 4 mg p.o.	-	2 mg i.v. 16 mg p.o.	-	2 mg i.v. 64 mg p.o.

i.v. = 静脈内投与，p.o. = 経口投与
各時期において，先に i.v.を行い，その 2 日後に p.o.を行った（いずれも空腹時投与）。

血漿中ナルメフェン濃度測定用の採血は，グループごとに 2 例ずつを対象とし，2 mg の静脈内投与時（時期 3 又は 4）と 32 又は 64 mg の経口投与時（時期 5 又は 6）について投与後 24 時間まで行った。

本試験の結果，$AUC_{0\text{-}inf}$ より算出した経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは，いずれの被験者においても 50%を超えていた。被験者ごとの薬物動態パラメータは 2.7.6.2.2 に示した。

2.7.1.2.2 相対的バイオアベイラビリティを検討した臨床試験

2.7.1.2.2.1 錠剤と液剤の相対的バイオアベイラビリティ試験（JF-1-121：資料番号 5.3.1.1-01）

本試験は，6 例の健康成人男性を対象として，ナルメフェン錠［50 mg（10 mg 錠を 5 錠）］のバイオアベイラビリティをナルメフェン経口液剤［55.4 mg（11.08 mg/mL を 5 mL）］と比較した無作為化，非盲検，2 期クロスオーバー試験である。各期ではいずれかの製剤を空腹時に単回経口投与し，2 回の投与の間には 1 週間の休薬期間を設けた。血漿中ナルメフェン濃度測定用の採血は投与後 48 時間まで行った。

両剤を投与したときのナルメフェンの $AUC_{0\text{-}inf}$，C_{max} 及び t_{max} に有意差は認められず，錠剤と経口液剤のバイオアベイラビリティは同程度であると考えられた。これらの薬物動態パラメータ

の平均値は 2.7.6.2.1 に示した。

2.7.1.2.3　食事の影響を検討した臨床試験

2.7.1.2.3.1　日本人及び白人を対象とした単回及び反復投与時の薬物動態試験（錠剤 20 mg, 40 mg）（13505A：資料番号 5.3.3.3-01）

本試験は，食事の影響を検討したパート A と単回及び反復投与時の薬物動態を検討したパート B からなるが，本項ではパート A について記載する（パート B については，2.7.2.2.4.1 参照）。パート A では 13 例の日本人の健康成人男性を対象として，ナルメフェン 20 mg 錠 1 錠を単回経口投与したときのナルメフェンの薬物動態に対する食事の影響を無作為化，非盲検，2 期クロスオーバーにて検討した。各期ではナルメフェン 20 mg を空腹時又は食後（高脂肪食）に単回経口投与し，2 回の投与の間には，5 日間以上の休薬期間を設けた。ナルメフェン，ナルメフェン 3-O-グルクロニド，ノルナルメフェン及びノルナルメフェン 3-O-グルクロニドの血漿中濃度測定用の採血は投与後 96 時間まで行った。

ナルメフェンの薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-1 に，血漿中ナルメフェン濃度推移を図 2.7.1.2-1 に示した。ナルメフェンの $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び $AUC_{0\text{-}t}$ について，幾何平均比の 90%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲内であり，空腹時投与と食後投与との間で有意差はみられなかった。C_{max} の幾何平均比の 90%信頼区間の上限は 1.26 であった。$t_{1/2}$，CL/F 及び V_z/F の平均値と t_{max} 中央値は，空腹時投与と食後投与で同程度であった。

表 2.7.1.2-1　ナルメフェンの薬物動態パラメータ（算術平均値及び CV%）－13505A 試験

	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
空腹時 N = 13	156 (32.4)	152 (33.2)	25.4 (61.7)	1.00 (0.50, 3.00)	12.3 (23.6)	139 (27.8)	2427 (30.3)
食後 N = 12	159 (28.6)	155 (29.9)	27.0 (63.3)	1.50 (0.50, 6.00)	12.2 (16.9)	134 (26.2)	2293 (18.4)
食後/空腹時の幾何平均比（90% CI）	1.04 (0.989-1.10)	1.05 (0.988-1.11)	1.03 (0.835-1.26)	-	0.974 (0.906-1.05)	0.958 (0.908-1.01)	-

CV = 変動係数，N = 被験者数，CI = 信頼区間
薬物動態パラメータの値は算術平均値（CV%）を表す。ただし，t_{max} は中央値（最小値，最大値）を表す。
<資料番号 5.3.3.3-01：Panel 12 より引用>

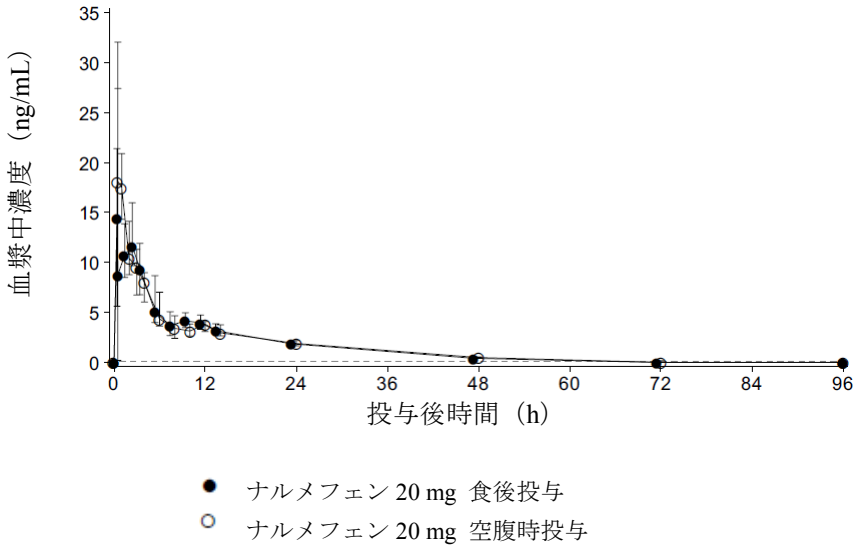


図 2.7.1.2-1　　ナルメフェン 20 mg を空腹時及び食後に単回経口投与したときの血漿中ナルメフェン濃度（中央値及び四分位）－13505A 試験

N = 被験者数
空腹時投与は N = 13
食後投与は N = 12（ただし，投与後 8 時間及び 72 時間は N = 11）
<資料番号 5.3.3.3-01：Panel 11 より引用>

代謝物については，ナルメフェン 3-O-グルクロニドの C_{max}，ノルナルメフェンの AUC_{0-t} 及び C_{max}，ノルナルメフェン 3-O-グルクロニドの AUC_{0-inf} 及び C_{max} で食後に 11.0%～51.8%の低下が認められた（2.7.6.3.7 参照）。

2.7.1.2.3.2　食事の影響試験（CPH-101-1302：資料番号 5.3.1.1-03）

本試験は，16 例の白人の健康成人男女を対象として，ナルメフェン 20 mg 錠 1 錠を単回経口投与したときのナルメフェンの薬物動態に対する食事の影響を検討した無作為化，非盲検，2 期クロスオーバー試験である。各期ではナルメフェン 20 mg を空腹時又は食後（高脂肪食）に単回経口投与し，2 回の投与の間には，7 日間以上，2 週間以下の休薬期間を設けた。ナルメフェン，ナルメフェン抱合体，ノルナルメフェン及びノルナルメフェン抱合体の血漿中濃度測定用の採血は投与後 72 時間まで行った。

治験完了例 15 例について，ナルメフェンの薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-2 に，血漿中ナルメフェン濃度推移を図 2.7.1.2-2 に示した。ナルメフェンの AUC_{0-inf} 及び C_{max} は，空腹時に比べて食後にそれぞれ 30%及び 50%高くなった（幾何平均比より）。

表 2.7.1.2-2　　ナルメフェンの薬物動態パラメータ（算術平均値及び SD）－CPH-101-1302 試験

	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
空腹時 N = 15	154 (34.6)	17.2 (5.2)	1.02 (0.75, 3.00)	11.2 (3.0)
食後 N = 15	199 (41.2)	26.5 (7.2)	1.50 (0.50, 3.00)	10.9 (2.8)
食後/空腹時の幾何平均比（90% CI）	1.309 (1.224-1.400)	1.531 (1.271-1.843)	-	-

SD = 標準偏差，N = 被験者数，CI = 信頼区間
薬物動態パラメータの値は算術平均値（SD）を表す。ただし，t_{max} は中央値（最小値，最大値）を表す。
<資料番号 5.3.1.1-03：Text Table 5 及び 11.4.1.1 より引用>

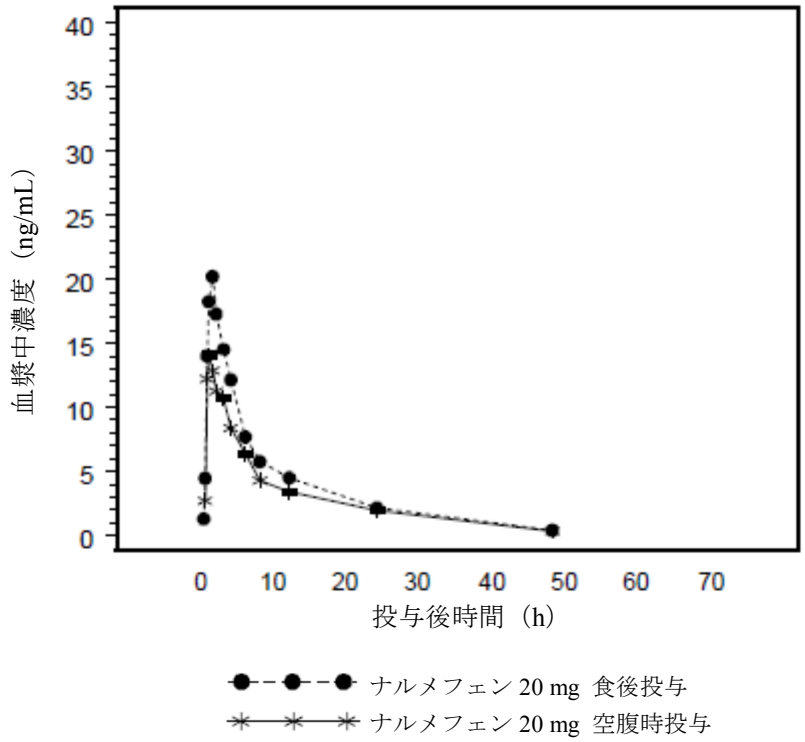


図 2.7.1.2-2　　ナルメフェン 20 mg を空腹時及び食後に単回経口投与したときの血漿中ナルメフェン濃度（幾何平均値）－CPH-101-1302 試験

N = 被験者数
空腹時及び食後投与とも N = 15
<資料番号 5.3.1.1-03：14.2.1.11 より引用>

代謝物については，ノルナルメフェンの $AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max}，ノルナルメフェン抱合体の C_{max} で食後に 22.0%～34.6%の低下が認められた（2.7.6.2.3 参照）。

2.7.1.2.4　*In vitro* 溶出同等性試験

2.7.1.2.4.1　治験薬 PCtab2-20 mg と治験薬 ITBM-20 mg（欧州市販製剤 20 mg 錠）

両製剤間の生物学的同等性は,「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号「後発医薬品の生物学同等性試験ガイドライン等の一部改正について」）に準じ，PCtab2-20 mg を標準製剤，ITBM-20 mg を試験製剤として溶出同等性試験により検証した。両製剤の処方変更の程度を表 2.3.P.2-3 に示す。内核錠の成分は実質的に同じであるが，フィルム層の処方変更水準が E 水準であることから，全体として処方変更水準は E 水準となった。そこで，上記のガイドラインに従い，ITBM-20 mg の内核錠を用いてフィルム層が溶出挙動へ与える影響について検証した。両製剤のフィルム層はいずれも溶出挙動に影響を与えず，両製剤の生物学的同等性は処方変更水準 B 水準で評価可能と判断した。また，上述した溶出試験結果は，B 水準での溶出挙動の同等性の判定基準に適合し，両製剤は生物学的に同等とみなされた。試験結果の詳細は CTD 2.3.P.2.2.1(3)(a)に示した。

2.7.1.2.4.2　治験薬 ITBM-20 mg（欧州市販製剤 20 mg 錠）と治験薬 ITBM-10 mg（市販予定製剤と同一処方）

両製剤間の生物学的同等性は，「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号「後発医薬品の生物学同等性試験ガイドライン等の一部改正について」）に準じ，ITBM-20 mg を標準製剤，ITBM-10 mg を試験製剤として溶出同等性試験により検証した。両製剤の処方変更水準は C 水準であった。C 水準に規定された同等性の判定基準に適合したことから，両製剤は生物学的に同等とみなされた。試験結果の詳細は CTD 2.3.P.2.2.1(3)(b)に示した。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1　絶対的バイオアベイラビリティ

R7 試験の健康被験者 4 例から得られたデータに基づく，ナルメフェン液剤を経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 50%を超えていた。

R7 試験のデータを含む健康被験者 243 例のデータを用いた母集団薬物動態解析（12735A 試験）によるナルメフェン経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティ（F1）は 41%であった（相対標準誤差：3.96%，2.7.2.2.10 参照）。

2.7.1.3.2　相対的バイオアベイラビリティ

JF-1-121 試験では，ナルメフェンの錠剤及び経口液剤をそれぞれ 50 及び 55.4 mg 単回投与したときのバイオアベイラビリティを比較した。ナルメフェンの製剤（錠剤及び経口液剤）が異なっても，バイオアベイラビリティ（$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max}）及び t_{max} に違いはなかった。

JF-1-121 試験のデータを含む母集団薬物動態解析（12735A 試験）の共変量解析（2.7.2.2.10 参照）で，製剤（錠剤及び経口液剤）を因子として k_a 及び F1 への影響を検討したところ，F1 は製剤の影響を受けなかった。一方，経口液剤の k_a（1.4/h）は錠剤（0.75/h）より高く，経口液剤の方が速く吸収されることが示された。

2.7.1.3.3　　食事の影響

ナルメフェン錠剤を経口投与したときのナルメフェンの薬物動態に対する食事（高脂肪食）の影響について，日本人被験者を対象とした 13505A 試験では影響は認められなかった。一方，白人被験者を対象とした CPH-101-1302 試験では, 食後投与したときのナルメフェンの曝露量が空腹時投与より有意に高く，$AUC_{0\text{-}inf}$ では 30%，C_{max} では 50%高かった。

母集団薬物動態解析（食事の影響試験のデータとして CPH-101-1302 試験のデータを含み，13505A 試験は含まない）の共変量解析（2.7.2.2.10 参照）で食事（空腹時及び食後）を因子として F1 への影響を検討したところ，空腹時投与の F1 は 41%であったのに対し，食後投与では 53%であり，食事により 30%上昇することが示された。

以上より，13505A 試験では食事の影響は認められなかったが，CPH-101-1302 試験及び母集団薬物動態解析からは食後にナルメフェンの曝露量が増加する可能性が示された。曝露量が増加した場合でも，40 mg を超える高用量を投与しても安全性上の懸念は認められなかった（2.7.4.5.5 参照）ことを考慮すると，臨床的に大きな問題はないと考えられた。

2.7.1.4　　付録

該当する資料なし。

セリンクロ錠 10 mg

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.2 臨床薬理試験

大塚製薬株式会社

目次

目次 2

略号一覧 5

2.7.2 臨床薬理試験 8

2.7.2.1 背景及び概観 8

2.7.2.1.1 ヒト生体試料試験 8

2.7.2.1.2 臨床試験 9

2.7.2.2 個々の試験結果の要約 15

2.7.2.2.1 ヒト生体試料試験 15

2.7.2.2.1.1 たん白結合（BTT31-AD036） 15

2.7.2.2.1.2 ナルメフェンの代謝酵素（13841，13839） 15

2.7.2.2.1.3 代謝酵素の阻害（13278，14244，13840） 15

2.7.2.2.1.4 代謝酵素の誘導（13284） 15

2.7.2.2.1.5 トランスポーター（13901） 16

2.7.2.2.1.6 アルコール脱水素酵素の阻害（16350） 16

2.7.2.2.1.7 ^{14}C-ナルメフェンを用いた薬物動態試験（12393A）から得たヒト生体試料を用いた試験（13081，17304，14020，13235） 16

2.7.2.2.2 臨床薬物動態及び初期忍容性試験 17

2.7.2.2.2.1 概要 17

2.7.2.2.2.2 単回投与時の薬物動態試験（錠剤 10 mg）（339-102-00003：資料番号 5.3.3.1-01） 17

2.7.2.2.2.3 単回投与時の最大耐用量の検討及び薬物動態試験（注射剤 2～24 mg）（JF-1-101-101A：資料番号 5.3.3.1-02） 17

2.7.2.2.2.4 単回投与時の薬物動態試験（注射剤 0.5～2 mg）（試験 09：資料番号 5.3.3.1-03） 18

2.7.2.2.2.5 高齢者を対象とした単回投与時の薬物動態試験（注射剤 0.5～2 mg）（試験 19：資料番号 5.3.3.1-04） 18

2.7.2.2.3 マスバランス試験 18

2.7.2.2.3.1 概要 18

2.7.2.2.3.2 ^{14}C-ナルメフェンを用いた薬物動態試験（液剤 20 mg）（12393A：資料番号 5.3.3.1-05） 18

2.7.2.2.3.3 ^{14}C-ナルメフェンを用いた薬物動態試験（注射剤 4.92 mg，液剤 198.7 mg）（JF-1-137：資料番号 5.3.3.1-06） 22

2.7.2.2.4 内因性要因の影響を検討した試験 22

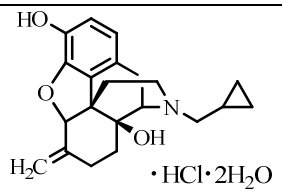
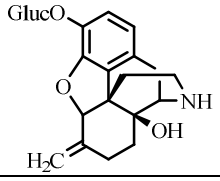
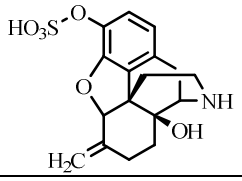
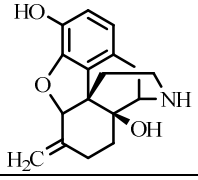
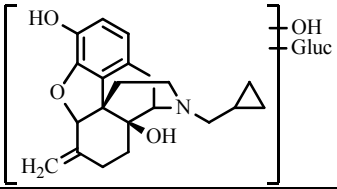
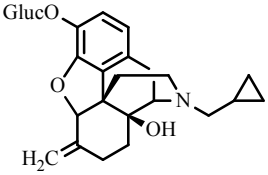
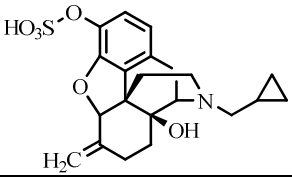
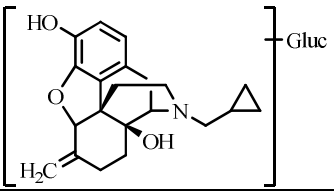
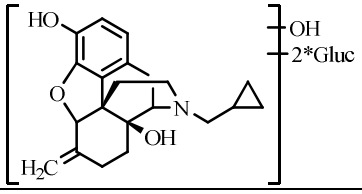
2.7.2.2.4.1 日本人及び白人を対象とした単回及び反復投与時の薬物動態試験（錠剤 20 mg，40 mg）（13505A：資料番号 5.3.3.3-01） 22
2.7.2.2.5 疾患の影響を検討した試験－肝機能障害 27
2.7.2.2.5.1 概要 27
2.7.2.2.5.2 肝機能障害患者を対象とした単回投与時の薬物動態試験（錠剤 20 mg）（12417A：資料番号 5.3.3.3-03） 28
2.7.2.2.5.3 肝機能障害患者を対象とした単回投与時の薬物動態試験（注射剤 2 mg）（試験 21：資料番号 5.3.3.3-04） 31
2.7.2.2.6 疾患の影響を検討した試験－腎機能障害 31
2.7.2.2.6.1 概要 31
2.7.2.2.6.2 腎機能障害患者を対象とした単回投与時の薬物動態試験（錠剤 20 mg）（15084A：資料番号 5.3.3.3-02） 32
2.7.2.2.6.3 腎機能障害患者を対象とした単回投与時の薬物動態試験（注射剤 1 mg）（試験 22：資料番号 5.3.3.3-05） 34
2.7.2.2.7 アルコールとの薬物相互作用試験（13513A：資料番号 5.3.3.4-01） 35
2.7.2.2.8 PET 試験（CPH-101-0902：資料番号 5.3.4.1-02） 38
2.7.2.2.9 QTc 評価試験（BTT31-CD005：資料番号 5.3.4.1-01） 40
2.7.2.2.10 母集団薬物動態解析（12735A：資料番号 5.3.3.5-01） 42
2.7.2.2.11 併合薬物動態解析（14019A：資料番号 5.3.3.5-02） 45
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 48
2.7.2.3.1 薬物動態 48
2.7.2.3.1.1 吸収 48
2.7.2.3.1.2 分布 48
2.7.2.3.1.3 たん白結合 48
2.7.2.3.1.4 代謝 48
2.7.2.3.1.5 排泄 49
2.7.2.3.1.6 代謝物の薬物動態 49
2.7.2.3.1.7 反復投与時の薬物動態 50
2.7.2.3.1.8 用量比例性 50
2.7.2.3.1.9 個体間変動及び個体内変動 51
2.7.2.3.2 内因性要因の影響 51
2.7.2.3.2.1 年齢の影響 51
2.7.2.3.2.2 性別の影響 52
2.7.2.3.2.3 人種の影響 53
2.7.2.3.3 疾患の影響 54

2.7.2.3.3.1 肝機能障害 54
2.7.2.3.3.2 腎機能障害 55
2.7.2.3.4 薬物相互作用 56
2.7.2.3.4.1 相互作用薬としての検討 56
2.7.2.3.4.2 被相互作用薬としての検討 56
2.7.2.3.4.3 アルコールとの相互作用 57
2.7.2.3.5 薬力学的作用 57
2.7.2.3.5.1 アルコールとの相互作用 57
2.7.2.3.5.2 μ-オピオイド受容体占有率 58
2.7.2.3.6 QTc への影響 58
2.7.2.4 特別な試験 59
2.7.2.5 付録 60
2.7.2.6 参考文献 66

略号一覧

略号	省略していない表現
ADH	alcohol dehydrogenase　アルコール脱水素酵素
AUC	area under the concentration-time curve　血漿中濃度 - 時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24h}$	area under the concentration-time curve from time zero to 24 hours 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
$AUC_{0\text{-}inf}$	area under the concentration-time curve from time zero to infinity 投与後 0 時間から∞時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	area under the concentration-time curve calculated to the last observable concentration at time t 投与後 0 時間から最終測定可能時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}tau}$	area under the concentration-time curve during a dosage interval (τ) at steady-state 定常状態時の投与間隔（τ）の血漿中濃度 - 時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein　乳癌耐性たん白質
BMI	body mass index　体格指数（肥満指数）
BSEP	bile salt export pump　胆汁酸塩排出ポンプ
CL	total body clearance of drug from the plasma　血漿全身クリアランス
CL/F	apparent clearance of drug from plasma after extravascular administration 血管外投与時の血漿全身クリアランス
CL_R	renal clearance of drug from the plasma　血漿腎クリアランス
C_{max}	maximum (peak) plasma concentration of the drug　最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450　チトクローム P450
eGFR	estimated glomerular filtration rate　推算糸球体濾過量
EMA	European medicines agency　欧州医薬品庁
E_{max}	maximum effect a drug produces　最大効果
ESRD	end-stage renal disease　末期腎臓病
F1	absolute bioavailability　絶対的バイオアベイラビリティ
FDA	Food and Drug Administration (United States)　米国食品医薬品局
I	concentration of inhibitor　阻害剤の濃度
IC_{50}	concentration of drug producing 50% inhibition　50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use　医薬品規制調和国際会議
k_a	absorption rate constant (first-order)　吸収速度定数
LBM	lean body mass　除脂肪体重
MDR1	multidrug resistance 1　多剤耐性たん白質 1
mRNA	messenger ribonucleic acid　メッセンジャーリボ核酸
MRP2	multidrug resistance-associated protein 2　多剤耐性関連たん白質 2
NADPH	reduced form of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate 還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド 2’-リン酸
OAT1	organic anion transporter 1　有機アニオントランスポーター1
OAT3	organic anion transporter 3　有機アニオントランスポーター3
OATP1B1	organic anion transporting polypeptide 1B1 有機アニオントランスポーターポリペプチド 1B1
OATP1B3	organic anion transporting polypeptide 1B3 有機アニオントランスポーターポリペプチド 1B3
OCT1	organic cation transporter 1　有機カチオントランスポーター1
OCT2	organic cation transporter 2　有機カチオントランスポーター2
PET	positron emission tomography　陽電子放出断層撮影
Q	inter-compartment clearance　コンパートメント間クリアランス
QT	QT interval　QT 間隔

QTc	QT interval corrected for heart rate　心拍数補正 QT 間隔
QTcF	QT interval as corrected by Fridericia's formula Fridericia の式で補正した QT 間隔
QTcI	QT interval as corrected by individual correction　被験者ごとに補正した QT 間隔
$t_{1/2}$	terminal-phase elimination half-life　最終相の血漿中消失半減期
tau	dosage interval　投与間隔
t_{max}	time to maximum (peak) plasma concentration　最高血漿中濃度到達時間
UGT	uridine diphosphate (UDP)-glucuronosyl transferase　UDP-グルクロン酸転移酵素
V2	volume of distribution for the central compartment 中央コンパートメントの分布容積
V3	volume of distribution for the peripheral compartment 末梢コンパートメントの分布容積
VAS	visual analogue scale　視覚的アナログ尺度
V_{ss}	volume of distribution at steady-state　定常状態時の分布容積
V_z	apparent volume of distribution during the terminal phase　最終相の分布容積
V_z/F	apparent volume of distribution during the terminal phase after extravascular administration 血管外投与時の最終相の分布容積

名称（由来）	構造式
ナルメフェン塩酸塩水和物（JAN） Lu AA36143	
ノルナルメフェン 3-O-グルクロニド Lu AF27193 （代謝物，M1）	
ノルナルメフェン 3-O-スルファート Lu AF33154 （代謝物，M2）	
ノルナルメフェン Lu AE67947 （代謝物，M3）	
ヒドロキシナルメフェングルクロニド （代謝物，M4，M5，M13）	
ナルメフェン 3-O-グルクロニド Lu AE67945 （代謝物，M6）	
ナルメフェン 3-O-スルファート Lu AF33153 （代謝物，M8）	
ナルメフェングルクロニド （代謝物，M9）	
ヒドロキシナルメフェン二グルクロニド （代謝物，M11）	

2.7.2　臨床薬理試験

2.7.2.1　背景及び概観

2.7.2.1.1　ヒト生体試料試験

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験及びヒト生体試料の分析試験として計 13 試験を実施した。ナルメフェンのたん白結合，代謝酵素，トランスポーター及び相互作用について検討した試験の一覧を表 2.7.2.1-1 に示した。また，^{14}C-ナルメフェンを用いた薬物動態試験（12393A 試験）から得たヒト生体試料を用いた試験の一覧を表 2.7.2.1-2 に示した。

表 2.7.2.1-1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の一覧表

試験番号 [a]	試験の内容
BTT31-AD036	ヒト血漿を用いたたん白結合試験
13841	ヒト組換え CYP 及びヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝における CYP の関与の検討
13839	ヒト組換え UGT 及びヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝における UGT の関与の検討
13278	ヒト肝ミクロソームを用いたナルメフェン及び代謝物（3 種類）による CYP 阻害の検討
14244	ヒト肝ミクロソームを用いたノルナルメフェン 3-O-スルファートによる CYP 阻害の検討
13840	ヒト肝ミクロソームを用いたナルメフェンによる UGT 阻害の検討
13284	新鮮ヒト肝細胞を用いたナルメフェンによる CYP 誘導の検討
13901	HEK293，MDCKII，膜ベシクルを用いたナルメフェンと膜トランスポーターとの相互作用の検討
16350	ヒト肝サイトゾルを用いたナルメフェンによる ADH 阻害の検討

HEK = ヒト胎児由来腎臓細胞株，MDCKII = Madin-Darby イヌ腎臓細胞株

[a]：いずれの試験も評価資料の取扱い

表 2.7.2.1-2　^{14}C-ナルメフェンを用いた薬物動態試験（12393A 試験）から得たヒト生体試料を用いた試験の一覧表

試験番号	試験の内容
13081[a]，17304[a,b]	^{14}C-ナルメフェンを単回経口投与したときの Han Wistar ラット，ビーグル犬及びヒトの血漿，尿及び糞並びに Han Wistar ラットの胆汁における代謝プロファイルの検討
14020[a]	ナルメフェン 3-O-スルファート及びノルナルメフェン 3-O-スルファートの同定及び特性の解明
13235[c]	ナルメフェン及び代謝物（総放射能として）並びにたん白結合の分析

[a]：評価資料の取扱い

[b]：17304 試験では，13081 試験の結果を元に ^{14}C-ナルメフェン及びその放射標識代謝物の AUC を算出した。

[c]：本試験の結果は 12393A 試験の総括報告書に記載

2.7.2.1.2　　臨床試験

臨床薬理試験として，海外で実施した 13 試験及び日本で実施した 1 試験（339-102-00003 試験）の一覧を表 2.7.2.1-3 に示した。生物薬剤学に関する検討試験は臨床薬理試験に含めていないが，13505A 試験は生物薬剤学及び臨床薬理のいずれの評価にも関係する試験デザインであることから，2.7.1 でも本項（2.7.2）でも引用した。13505A 試験は対象に日本人被験者を含み，339-102-00003 試験は日本人被験者のみを対象として実施した。

また，複数の試験（日本人被験者を含まない試験）を併合したデータについて 2 種類の薬物動態解析を実施した（表 2.7.2.1-4 参照）。

本概要（2.7.2 臨床薬理試験）では，臨床試験での投与量をナルメフェンフリー体又はナルメフェン塩酸塩の量で表示するが，「フリー体」又は「塩酸塩」を省略して「ナルメフェン」と表記する（各試験の投与量がいずれに基づくのかについては表 2.7.2.1-3 参照）。また，ナルメフェン及びその代謝物であるノルナルメフェンは，いずれもグルクロン酸抱合体（グルクロニド）及び硫酸抱合体（スルファート）に代謝されるが，14020 試験でスルファートを同定する前に実施した試験では両抱合体を識別定量できていない。そのため，それらの試験結果［12393A 試験，12417A 試験，試験 21，試験 22，CPH-101-0902 試験及び 14019A 試験（併合解析）］については，それぞれ「ナルメフェン抱合体」及び「ノルナルメフェン抱合体」と表記し，「抱合体」にはグルクロニドとスルファートの両方を含む。グルクロニドとスルファートを識別定量した試験（12393A 試験から得たヒト生体試料を用いた試験である 13081 試験及び 17304 試験，13505A 試験，15084A 試験及び 13513A 試験）については，「ナルメフェン 3-O-グルクロニド」又は「ナルメフェン 3-O-スルファート」並びに「ノルナルメフェン 3-O-グルクロニド」又は「ノルナルメフェン 3-O-スルファート」を区別して表記する。

表 2.7.2.1-3　　臨床薬理試験一覧表

試験略名 （試験番号） 添付資料番号 実施国 ［資料の取扱い］	試験デザイン	投与期間	投与量及び 投与方法 [a]	対象 [b]， 薬物動態解析対象例数，年齢（範囲）
臨床薬物動態及び初期忍容性試験				
単回投与時の薬物動態試験（錠剤 10 mg） （339-102-00003） 5.3.3.1-01 日本 ［評価］	単施設，非盲検，単回投与	単回投与 1 回	NMF：10 mg，錠剤	男性 7 例 21～23 歳
単回投与時の最大耐用量の検討及び薬物動態試験（注射剤 2～24 mg） （JF-1-101-101A） 5.3.3.1-02 米国 ［参考］	単施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，単回投与	単回投与 1 回 （12 例） 単回投与 2 回 （4 例）	NMF： 2，6，12 mg（フリー体として），静脈内 24 mg（フリー体として），静脈内に続いて筋肉内 PBO：静脈内	男性 16 例 19～46 歳
単回投与時の薬物動態試験（注射剤 0.5～2 mg） （試験 09） 5.3.3.1-03 米国 ［参考］	単施設，非盲検，並行群間比較，単回投与	単回投与 1 回	NMF：0.5，1，2 mg，静脈内	男性 17 例 19～35 歳
高齢者を対象とした単回投与時の薬物動態試験（注射剤 0.5～2 mg） （試験 19） 5.3.3.1-04 米国 ［参考］	単施設，非盲検，並行群間比較，単回投与	単回投与 1 回	NMF：0.5，1，2 mg，静脈内	男性（高齢者）33 例 61～80 歳 [c]

NMF = ナルメフェン，PBO = プラセボ

[a]：特記のない限り，経口投与。特記のない限り，ナルメフェンの投与量はナルメフェン塩酸塩として表す。ナルメフェン塩酸塩 20 mg はナルメフェンフリー体として 18.1 mg を含有。

[b]：疾患の影響を検討した 4 試験を除き，健康成人対象

[c]：NMF 投与例数（試験 19：36 例，試験 22：9 例，BTT31-CD005 試験：141 例）の年齢

表 2.7.2.1-3　　臨床薬理試験一覧表（続き）

試験略名 （試験番号） 添付資料番号 実施国 ［資料の取扱い］	試験デザイン	投与期間	投与量及び 投与方法 [a]	対象 [b]， 薬物動態解析対象例数，年齢（範囲）
マスバランス試験				
^{14}C-ナルメフェンを用いた薬物動態試験（液剤 20 mg） （12393A） 5.3.3.1-05 英国 ［参考］	単施設，非盲検，単回投与	単回投与 1 回	^{14}C-NMF : 20 mg（フリー体として），経口液剤	男性 6 例 41～50 歳
^{14}C-ナルメフェンを用いた薬物動態試験（注射剤 4.92 mg，液剤 198.7 mg） （JF-1-137） 5.3.3.1-06 英国 ［参考］	単施設，非盲検，単回投与	単回投与 2 回	^{14}C-NMF： 4.92 mg，静脈内 198.7 mg，経口液剤	男性 4 例 21～38 歳
内因性要因の影響を検討した試験				
日本人及び白人を対象とした単回及び反復投与時の薬物動態試験（錠剤 20 mg，40 mg） （13505A） 5.3.3.3-01 ドイツ ［評価］	単施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，単回投与（食事の影響）及び反復投与	パート A： 単回投与 2 回 パート B： 1 日 1 回 5 日間	パート A： NMF：20 mg，錠剤 空腹時又は食後 パート B： NMF：20 及び 40 mg，錠剤 PBO	パート A： 日本人男性 13 例 24～38 歳 パート B： 日本人男性 15 例 日本人女性 14 例 白人男性 14 例 白人女性 14 例 20～45 歳

NMF = ナルメフェン，PBO = プラセボ

[a]：特記のない限り，経口投与。特記のない限り，ナルメフェンの投与量はナルメフェン塩酸塩として表す。ナルメフェン塩酸塩 20 mg はナルメフェンフリー体として 18.1 mg を含有。

[b]：疾患の影響を検討した 4 試験を除き，健康成人対象

表 2.7.2.1-3　　臨床薬理試験一覧表（続き）

試験略名 （試験番号） 添付資料番号 実施国 ［資料の取扱い］	試験デザイン	投与期間	投与量及び 投与方法 [a]	対象 [b]， 薬物動態解析対象例数，年齢（範囲）
疾患の影響を検討した試験				
肝機能障害患者を対象とした単回投与時の薬物動態試験（錠剤 20 mg） （12417A） 5.3.3.3-03 ドイツ ［参考］	単施設，非盲検，3 群（肝機能正常者，軽度肝機能障害患者，中等度肝機能障害患者），単回投与	単回投与 1 回	NMF：20 mg，錠剤	男性 15 例 女性 9 例 40～70 歳
肝機能障害患者を対象とした単回投与時の薬物動態試験（注射剤 2 mg） （試験 21） 5.3.3.3-04 米国 ［参考］	単施設，非盲検，4 群（肝機能正常者，軽度肝機能障害患者，中等度肝機能障害患者，高度肝機能障害患者），単回投与	単回投与 1 回	NMF：2 mg，静脈内	男性 20 例 女性 4 例 22～75 歳
腎機能障害患者を対象とした単回投与時の薬物動態試験（錠剤 20 mg） （15084A） 5.3.3.3-02 ドイツ ［参考］	単施設，非盲検，4 群（腎機能正常者，軽度腎機能障害患者，中等度腎機能障害患者，高度腎機能障害患者），単回投与	単回投与 1 回	NMF：20 mg，錠剤	男性 20 例 女性 12 例 41～69 歳
腎機能障害患者を対象とした単回投与時の薬物動態試験（注射剤 1 mg） （試験 22） 5.3.3.3-05 米国 ［参考］	単施設，非盲検，2 群（腎機能正常者 [d]，腎機能障害患者 [e]），単回投与	単回投与 2 回（血液透析後及び血液透析前）	NMF：1 mg，静脈内	男性及び女性 8 例 [f] 27～63 歳 [c,f]

NMF = ナルメフェン

[a]：特記のない限り，経口投与。特記のない限り，ナルメフェンの投与量はナルメフェン塩酸塩として表す。ナルメフェン塩酸塩 20 mg はナルメフェンフリー体として 18.1 mg を含有。

[b]：疾患の影響を検討した 4 試験を除き，健康成人対象

[c]：NMF 投与例数（試験 19：36 例，試験 22：9 例，BTT31-CD005 試験：141 例）の年齢

[d]：腎機能正常者は，試験 21 の肝機能正常者とした。

[e]：ESRD と診断された慢性血液透析患者

[f]：腎機能正常者（試験 21 の被験者）は含まない。

表 2.7.2.1-3　　臨床薬理試験一覧表（続き）

試験略名 （試験番号） 添付資料番号 実施国 ［資料の取扱い］	試験デザイン	投与期間	投与量及び 投与方法 [a]	対象 [b]， 薬物動態解析対象例数，年齢（範囲）
薬物相互作用試験				
アルコールとの薬物相互作用試験 （13513A） 5.3.3.4-01 ドイツ ［参考］	単施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，4 期クロスオーバー（NMF + EtOH，NMF + EtOH の PBO，NMF の PBO + EtOH，NMF の PBO + EtOH の PBO），単回投与	単回投与 4 回	NMF：20 mg，錠剤 NMF の PBO EtOH：0.6 g/kg，溶液 EtOH の PBO	男性 22 例 女性 24 例 20～53 歳
薬力学試験				
PET 試験 （CPH-101-0902） 5.3.4.1-02 フィンランド ［参考］	単施設，非盲検，単回及び反復投与	単回投与 1 回 + 1 日 1 回 7 日間	NMF：20 mg，錠剤	男性 12 例 （うち占有率の解析対象は 8 例） 20～26 歳
QTc 試験				
QTc 評価試験 （BTT31-CD005） 5.3.4.1-01 英国 ［参考］	単施設，無作為化，二重盲検，陽性対照（モキシフロキサシン），プラセボ対照，並行群間比較，反復投与	1 日 1 回 7 日間	NMF： 20，80 mg，錠剤 PBO モキシフロキサシン： 400 mg を 1 日（7 日目）	男性及び女性 123 例 （QTc の解析対象は 245 例） 18～45 歳 [c]

NMF = ナルメフェン，PBO = プラセボ，EtOH = エタノール

[a]：特記のない限り，経口投与。特記のない限り，ナルメフェンの投与量はナルメフェン塩酸塩として表す。ナルメフェン塩酸塩 20 mg はナルメフェンフリー体として 18.1 mg を含有。

[b]：疾患の影響を検討した 4 試験を除き，健康成人対象

[c]：NMF 投与例数（試験 19：36 例，試験 22：9 例，BTT31-CD005 試験：141 例）の年齢

表 2.7.2.1-4　　複数試験を併合した薬物動態解析一覧表

試験番号 添付資料番号 ［資料の取扱い］	解析の種類	NMF 投与量	報告対象例数
12735A 5.3.3.5-01 ［参考］	ナルメフェンの母集団薬物動態解析	静脈内：0.5～24 mg 経口：2～80 mg （錠剤又は液剤）	健康成人 243 例（男性:72%，女性：28%） 18～80 歳 ［静脈内：86 例，錠剤：157 例，液剤：10 例，空腹時投与：243 例，食後投与（錠剤）：16 例］
14019A 5.3.3.5-02 ［参考］	ナルメフェン及び代謝物の併合ノンコンパートメント薬物動態解析[a]	筋肉内：24 mg 静脈内：0.5～64 mg 経口：2～200 mg （錠剤又は液剤）	293 例[b] ［単回投与（筋肉内：4 例，静脈内：106 例，錠剤：58 例，液剤：16 例），反復投与（錠剤：135 例）］

NMF = ナルメフェン

[a]：各試験の薬物動態パラメータの再算出及び用量（20 mg）で標準化した薬物動態パラメータの算出を行った。用量で標準化した薬物動態パラメータについて複数試験を併合した集計を行った。

[b]：各試験の薬物動態パラメータの再算出例数。用量で標準化した薬物動態パラメータの算出対象は，高齢者，肝機能障害患者及び腎機能障害患者並びに食後のデータを除いた健康成人 215 例。

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　ヒト生体試料試験

2.7.2.2.1.1　たん白結合（BTT31-AD036）

ナルメフェンを 10～100 ng/mL 添加したヒト血漿検体でナルメフェンたん白結合率を求めた。全体の平均 *in vitro* 血漿たん白結合率は約 30%であり，濃度には依存しなかった。

2.7.2.2.1.2　ナルメフェンの代謝酵素（13841，13839）

13841 試験では，ナルメフェンからノルナルメフェンへの代謝に関与する CYP 酵素について検討した。NADPH 依存性のノルナルメフェン生成にかかわる主要酵素は CYP3A4/5 と考えられた。

13839 試験では，ナルメフェンからナルメフェン 3-O-グルクロニドへの代謝に関与する UGT 酵素について検討した。ナルメフェンからナルメフェン 3-O-グルクロニドへの肝グルクロン酸抱合にかかわる主要酵素は UGT2B7 であった。また，UGT1A3 は同じ経路に寄与すると考えられる。UGT1A8 は肝外組織内でのグルクロン酸抱合に寄与すると考えられる。

2.7.2.2.1.3　代謝酵素の阻害（13278，14244，13840）

13278 試験及び 14244 試験では，ナルメフェン及び代謝物（ノルナルメフェン，ナルメフェン 3-O-グルクロニド，ノルナルメフェン 3-O-グルクロニド，ノルナルメフェン 3-O-スルファート）が主要 CYP 酵素（CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5）を直接又は時間依存的に阻害する能力について検討した。ナルメフェン及び代謝物は，CYP2D6 を除いて，検討したいずれの CYP 酵素に対しても全く又はほとんど阻害（直接又は時間依存的）を示さなかった（IC_{50} > 100 μmol/L）。CYP2D6 に対してはナルメフェンによる直接阻害が認められ，IC_{50} は 18 μmol/L であった。しかし，ヒトに 20 mg を 7 日間反復経口投与したときのナルメフェンの C_{max} は 22.3 ng/mL（約 0.07 μmol/L）であり（表 2.7.2.2-16 参照），[I]/[IC_{50}]は 0.004 となるため，臨床的な意味はないと考えられた。

13840 試験では，ヒト肝ミクロソームにおいてナルメフェンが UGT 酵素 UGT1A1，UGT1A4，UGT1A6，UGT1A9 及び UGT2B7 を阻害する能力について検討した。ナルメフェンは，検討したいずれの UGT 酵素に対しても全く又はほとんど阻害を示さなかった（IC_{50} > 100 μmol/L）ことから，これらの酵素阻害に起因する臨床的に意味のある相互作用を引き起こさないと予想される。

2.7.2.2.1.4　代謝酵素の誘導（13284）

ヒト新鮮初代培養肝細胞を用いて，ナルメフェンが CYP 酵素誘導に及ぼす影響を検討した。ヒト CYP を誘導することが知られている 3 つの薬剤［オメプラゾール（CYP1A），フェノバルビタール（CYP2B），リファンピシン（CYP2C 及び CYP3A）］を陽性対照として用いた。ナルメフェンは，検討したいずれの CYP 酵素（CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5）の活性も 2 倍以上上昇させず，顕著な mRNA レベルの上昇も引き起こさなかったことから，これらの酵素誘導に起因する臨床的に意味のある相互作用を引き起こさないと予想される。

2.7.2.2.1.5　トランスポーター（13901）

ナルメフェン（0.1～10 μmol/L）が複数のヒトトランスポーターの基質又は阻害薬であるか検討した。その結果，ナルメフェンは検討したいずれのトランスポーター（MDR1，BCRP，MRP2，OATP1B1，OATP1B3，OCT1）でもその基質ではなかった。また，MDR1，BCRP，MRP2，BSEP，OATP1B1, OATP1B3, OAT1 及び OAT3 に対して全く又はほとんど阻害を示さなかった（IC_{50} > 150 μmol/L）。OCT1 及び OCT2 に対してはある程度の阻害が認められ，推定 IC_{50} はそれぞれ約 1 μmol/L 及び 7 μmol/L であった。しかし，ヒトに 20 mg を 7 日間反復経口投与したときのナルメフェンの C_{max} は 22.3 ng/mL（約 0.07 μmol/L）であり（表 2.7.2.2-16 参照），[I]/[IC_{50}]は OCT1 が 0.07，OCT2 が 0.01 となるため，臨床的な意味はないと考えられた。

2.7.2.2.1.6　アルコール脱水素酵素の阻害（16350）

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

2.7.2.2.1.7　^{14}C-ナルメフェンを用いた薬物動態試験（12393A）から得たヒト生体試料を用いた試験（13081，17304，14020，13235）

13081 試験では，12393A 試験で ^{14}C-ナルメフェン 20 mg を単回経口投与された健康成人男性 6 例の血漿，尿及び糞に存在する ^{14}C-ナルメフェン及びその放射標識代謝物を定量した。ナルメフェンはヒドロキシル化，*N*-脱アルキル化，グルクロン酸抱合，硫酸抱合により広範に代謝された。投与したナルメフェンの大半はナルメフェン 3-O-グルクロニド（投与量の 54%）として尿中排泄された。ナルメフェンは尿中及び糞中に排泄され，投与量の 5%を占めていた。

17304 試験では，13081 試験の結果を元に ^{14}C-ナルメフェン及びその放射標識代謝物の AUC を化合物ごとに算出した。ナルメフェン 3-O-グルクロニドを除き，すべての代謝物がナルメフェンと同じかそれより低い曝露量であった。

14020 試験では，12393A 試験の検体から 2 種類の硫酸抱合体（ナルメフェン 3-O-スルファート及びノルナルメフェン 3-O-スルファート）が同定された。

13235 試験では，12393A 試験で採取した投与後 240 時間まで全血，血漿，尿及び糞の検体を用いて，ナルメフェン及び代謝物の総放射能としての全血及び血漿中濃度の測定と血漿たん白結合率の測定を行い，総放射能としての排泄率及び排泄経路を調べた。また，^{14}C-ナルメフェン及び一部の放射標識代謝物について，それぞれの全血及び血漿中濃度の測定を行った。血漿中のナルメフェン曝露量は，$AUC_{0\text{-}inf}$ に基づくと，総放射能の約 4.5%であった。ナルメフェン及び代謝物の主要排泄経路は尿であり，平均して投与量の 71%が尿中に排泄されたのに対し，糞中の平均排泄率は 20%であった。また，ヒト血漿における総放射能の *in vitro* たん白結合率の平均値は 29%であり，当該試験で検討した濃度範囲（50～400 ng/mL）において濃度依存性は認められなかった。

これらの結果は，2.7.2.2.3.2 にも示した。

2.7.2.2.2　臨床薬物動態及び初期忍容性試験

2.7.2.2.2.1　概要

初期忍容性の確認に重点を置いた試験（静脈内又は筋肉内投与）として 3 試験（JF-1-101-101A 試験，試験 09，試験 19）を実施し，概してナルメフェンの良好な忍容性が認められた。また，本申請用量であるナルメフェン 10 mg を経口投与したときの薬物動態検討試験として日本人被験者を対象とした 1 試験（339-102-00003 試験）を実施した。これら 4 試験のナルメフェンの薬物動態パラメータの要約は表 2.7.2.5-1 に示した。339-102-00003 試験については表 2.7.2.2-1 にも示した。

なお，本申請用量であるナルメフェン 20 mg を経口投与したときの日本人被験者の薬物動態については，食事の影響の検討結果は 2.7.1.2.3.1 に，反復投与時の結果は 2.7.2.2.4.1 に示した（いずれも 13505A 試験）。

2.7.2.2.2.2　単回投与時の薬物動態試験（錠剤 10 mg）（339-102-00003：資料番号 5.3.3.1-01）

本試験は，7 例の日本人健康成人男性を対象として，ナルメフェン 10 mg（10 mg 錠を 1 錠）を単回経口投与したときのナルメフェンの薬物動態を検討した非盲検試験である。投与は空腹時に行った。ナルメフェンの血漿中濃度測定用の採血は投与後 72 時間まで行った。

本試験で得られたナルメフェンの薬物動態パラメータは表 2.7.2.2-1 のとおりであった。

表 2.7.2.2-1　　ナルメフェンの薬物動態パラメータ－339-102-00003 試験

	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)
N	7	7	7	7	7	7	7
Mean	8.88	61.8	55.6	48.0	NA	12.1	158
SD	3.34	18.0	19.6	12.4	NA	2.1	51.9
CV%	37.6	29.1	35.2	25.8	NA	17.6	32.8
Geometric Mean	8.49	59.4	52.4	46.6	NA	11.9	152
Min	6.75	36.7	31.8	31.8	0.50	8.7	108
Median	7.85	69.7	67.0	54.9	1.00	12.5	129
Max	16.3	83.0	76.8	60.2	4.00	14.7	245

N = 被験者数，SD = 標準偏差，CV = 変動係数，NA = 該当せず

<資料番号 5.3.3.1-01：Table 11.5.2.3.2-1 より引用>

2.7.2.2.2.3　単回投与時の最大耐用量の検討及び薬物動態試験（注射剤 2～24 mg）（JF-1-101-101A：資料番号 5.3.3.1-02）

本試験は，24 例（薬物動態解析対象はプラセボ投与例を除く 16 例）の健康成人男性を対象として，ナルメフェンを静脈内又は筋肉内に単回投与したときのナルメフェンの最大耐用量を検討した無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験である。被験者を無作為に 4 グループ（各 6 例，うち 2 例はプラセボ投与）に分け，ナルメフェン 2，6，12 及び 24 mg 又はプラセボを単回静脈内投与した。24 mg を静脈内投与した 4 例には 1 週間の休薬期間の後，24 mg を筋肉内投与した。血漿中ナルメフェン濃度測定用の採血は投与後 48 時間まで行った。また，ナルメフェンの尿中排泄率算出のための蓄尿を投与後 48 時間まで行った。

静脈内投与後のナルメフェンの薬物動態は，$AUC_{0\text{-}inf}$に基づき，6～24 mg の用量範囲で用量比例性を示した。2 mg では血漿中ナルメフェン濃度が速やかに定量下限未満となり消失相の確認ができなかったため，2 mg との間の用量比例性は確認できなかった。尿中には投与量の 2%～9%が未変化体として排泄された。筋肉内投与時の薬物動態パラメータは本試験内では算出しなかったが，併合薬物動態解析（14019A 試験）において算出したところ，投与経路（静脈内又は筋肉内）を問わず，ほぼ同じ薬物動態パラメータが得られた。

2.7.2.2.2.4　単回投与時の薬物動態試験（注射剤 0.5～2 mg）（試験 09：資料番号 5.3.3.1-03）

本試験は，18 例（薬物動態解析対象は 2 mg 群の 1 例を除く 17 例）の健康成人男性を対象として，ナルメフェンを静脈内に単回投与したときのナルメフェンの薬物動態を検討した非盲検，並行群間比較試験である。3 用量群について，それぞれナルメフェン 0.5，1 又は 2 mg を単回静脈内投与した（各用量群につき 6 例）。血漿中ナルメフェン濃度測定用の採血は，投与後 48 時間まで行った。

静脈内投与後のナルメフェンの薬物動態は，$AUC_{0\text{-}inf}$及びC_{max}に基づき，検討した用量範囲で用量比例性を示した。

2.7.2.2.2.5　高齢者を対象とした単回投与時の薬物動態試験（注射剤 0.5～2 mg）（試験 19：資料番号 5.3.3.1-04）

本試験は，36 例（薬物動態解析対象は 0.5 mg 群の 2 例，1 mg 群の 1 例を除く 33 例）の健康高齢男性（60～85 歳）を対象として，ナルメフェンを静脈内に単回投与したときのナルメフェンの薬物動態を検討した非盲検，並行群間比較試験である。3 用量群について，それぞれナルメフェン 0.5，1 又は 2 mg を単回静脈内投与した（各用量群につき 12 例）。血漿中ナルメフェン濃度測定用の採血は，投与後 48 時間まで行った。

静脈内投与後のナルメフェンの薬物動態は，$AUC_{0\text{-}inf}$ に基づき，検討した用量範囲で用量比例性を示した。C_{max}は検討した用量範囲での用量比例性が認められなかった。

2.7.2.2.3　マスバランス試験

2.7.2.2.3.1　概要

^{14}C-ナルメフェンを投与するマスバランス試験として 2 試験を実施した。最初に静脈内投与及び液剤を経口投与する試験（JF-1-137 試験）を実施し，その後，液剤を経口投与する試験（12393A 試験）を実施した。ナルメフェンのマスバランスの結果は，放射能の検出感度が高く詳細な代謝プロファイルの検討を行った 12393A 試験の結果［12393A 試験から得たヒト生体試料を用いた試験（13081，17304，14020，13235）の結果も含む］を主に示す。12393A 試験で得られたナルメフェンの血漿中薬物動態パラメータの要約は表 2.7.2.5-1 に示した。

2.7.2.2.3.2　^{14}C-ナルメフェンを用いた薬物動態試験（液剤 20 mg）（12393A：資料番号 5.3.3.1-05）

本試験は，6 例の健康成人男性を対象として，^{14}C-ナルメフェン 20 mg（4 mg/mL 溶液を 5 mL，フリー体として）を単回経口投与したときのナルメフェンの吸収，代謝及び排泄を検討した非盲

検試験である。各被験者からの血液検体，尿及び糞の採取は，投与量の約 90%が排泄されるまで（投与後 240 時間まで）行った。本試験では，総放射能として，尿中及び糞中回収率の算出と血漿中及び全血中の薬物動態パラメータの算出を行い，血漿たん白結合率を求めた。化合物ごとの解析としては，ナルメフェン及び代謝物（ナルメフェン抱合体，ノルナルメフェン，ノルナルメフェン抱合体）の血漿中薬物動態パラメータの算出を行った。なお，本試験の総括報告書作成の後，グルクロニドの定量に用いた測定方法ではスルファートも含まれることが判明したため（14020 試験），本試験で採取した試料（尿，糞及び血漿）を用いて，13081 試験の放射能検出法により詳細な代謝排泄プロファイルを検討した。

ナルメフェン及び代謝物（総放射能として）の尿中及び糞中の累積排泄率の推移を図 2.7.2.2-1 に示した。^{14}C-ナルメフェン 20 mg を単回経口投与したときの総放射能の平均総回収率は投与後 240 時間で 91%であり，投与後 120 時間には排泄がほぼ完了していた（89%）。総放射能の平均尿中排泄率は 71%，平均糞中排泄率は 20%であった。血漿中の総放射能の平均たん白結合率は 29%であり，検討した濃度（50，200，400 ng/mL）において濃度依存性は認められなかった。

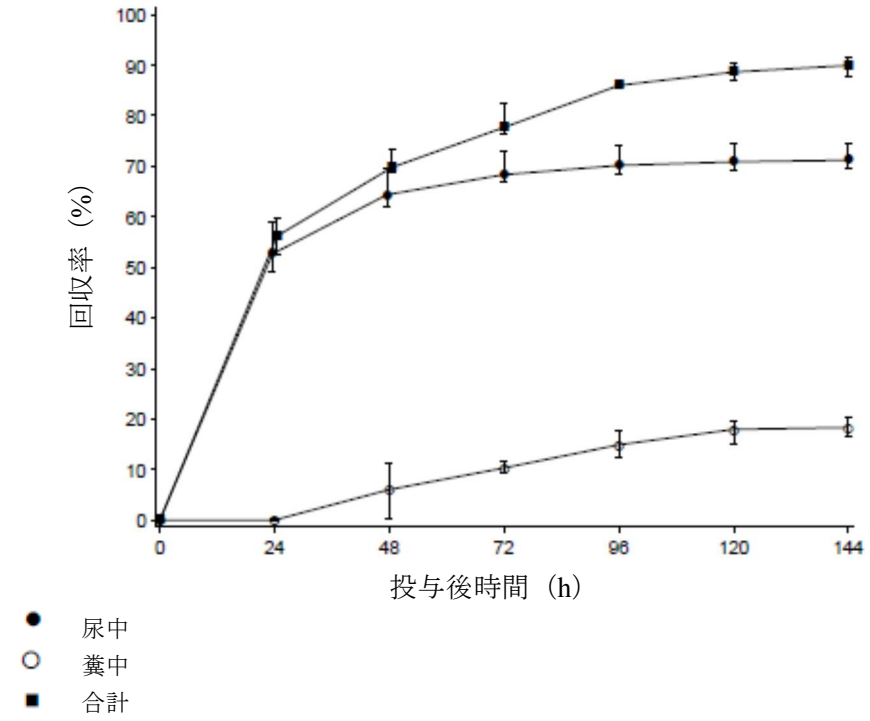


図 2.7.2.2-1　^{14}C-ナルメフェン 20 mg を単回経口投与したときのナルメフェン及び代謝物の尿中及び糞中累積排泄率（中央値及び四分位，N = 6）－12393A 試験

N = 被験者数
<資料番号 5.3.3.1-05：Panel 8 より引用>

13081 試験及び 14020 試験より，計 10 種類の代謝物（M1～M10）を定量し，ナルメフェンの推定代謝経路の概要を明らかにした（図 2.7.2.2-2 参照）。代謝物の定量結果は，尿中及び糞中については表 2.7.2.2-2 に，血漿中については表 2.7.2.2-3 に示した。定量結果には，図 2.7.2.2-2 に示した代謝物のほかに，2 種類の未知代謝物（糞中に検出された M7 及び血漿中に検出された M10）

も含まれるが，両代謝物の量はわずかであった。

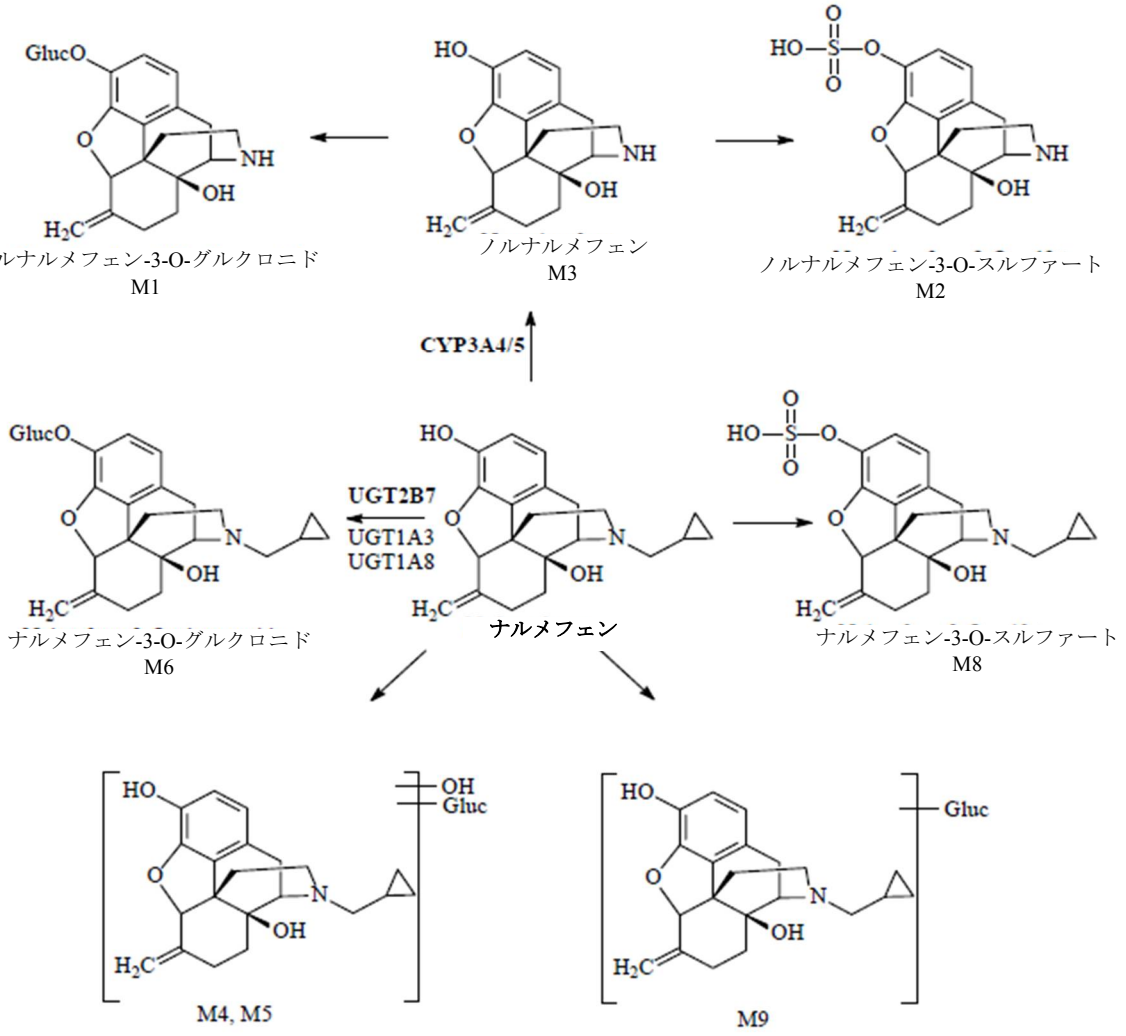


図 2.7.2.2-2　　ナルメフェンの推定代謝経路

表 2.7.2.2-2 より，抱合型代謝物は尿中に多く認められる傾向があり，非抱合型代謝物は主として糞中排泄された。尿中では 5 種類の代謝物，糞中では 7 種類の代謝物を定量した。尿中の主要代謝物はナルメフェン 3-O-グルクロニドであり，投与量の約 54%を占めていたのに対し，ナルメフェン未変化体の尿中排泄はわずか（約 3%）であった。糞中に多く認められた代謝物はノルナルメフェンであった。

表 2.7.2.2-2　^{14}C-ナルメフェン 20 mg を単回経口投与したときのプール尿中及び糞中（N = 6）のナルメフェン及び代謝物－13081 試験

代謝物	代謝物の ID	投与量に対する割合（%）		
		尿中 [b]	糞中 [c]	尿中 ＋ 糞中
ナルメフェンと代謝物の総計 [a]（%）		70.99	18.82	89.81
ノルナルメフェン 3-O-グルクロニド	M1	3.20	-	3.20
ノルナルメフェン 3-O-スルファート	M2	1.77	-	1.77
ノルナルメフェン	M3	2.17	5.37	7.54
水酸化ナルメフェンのグルクロニド	M4	-	0.36	0.36
水酸化ナルメフェンのグルクロニド	M5	1.67	0.66	2.34
ナルメフェン 3-O-グルクロニド	M6	54.38	0.11	54.49
不明	M7	-	1.48	1.48
ナルメフェン 3-O-スルファート	M8	-	0.40	0.40
ナルメフェンのグルクロニド	M9	-	0.13	0.13
ナルメフェン		2.83	2.62	5.46
その他		-	0.47	0.47
合計		66.03	11.62	77.64

N = 被験者数

[a]：放射標識されたナルメフェン及び代謝物の総濃度は，13235 試験で測定した。

[b]：採取範囲：投与後 0～144 時間（13235 試験），投与後 0～96 時間（13081 試験）

[c]：採取範囲：投与後 0～144 時間（13235 試験），投与後 0～144 時間（13081 試験）

<資料番号 5.3.3.1-05：Table 22～24 及び資料番号 4.2.2.4-02：Table 20 より引用>

血漿中において，ナルメフェンは総放射能の約 4.5%（$AUC_{0\text{-inf}}$ に基づく）を占めていた。13081 試験で詳細な代謝プロファイルを検討したところ（表 2.7.2.2-3 参照），ナルメフェンは広範に代謝され，多くの抱合型代謝物及び非抱合型代謝物になった。血漿中では 9 種類の代謝物が定量され，最も多く認められた代謝物はナルメフェン 3-O-グルクロニドであった。ナルメフェン 3-O-グルクロニド，ノルナルメフェン，ノルナルメフェン 3-O-グルクロニド及びノルナルメフェン 3-O-スルファートの $AUC_{0\text{-inf}}$ は，それぞれナルメフェンの約 12 倍，約 0.2 倍，約 0.4 倍及び約 0.9 倍であった。ナルメフェン 3-O-スルファートの血漿中濃度は，ナルメフェンの約 10%の濃度で投与後 3 時間まで検出された。

表 2.7.2.2-3　　^{14}C-ナルメフェン 20 mg を単回経口投与したときのプール血漿中（N = 6）のナルメフェン及び代謝物－13081 試験及び 17304 試験

代謝物 [a]	血漿中濃度（ng eq/mL）									$AUC_{0\text{-}inf}$（ng eq·h/mL）
	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	12 h	24 h	48 h	72 h	
ノルナルメフェン 3-O-グルクロニド（M1）	2	4	4	4	2	2	-	-	-	55
ノルナルメフェン 3-O-スルファート（M2）	4	7	8	7	6	4	2	-	-	135
ノルナルメフェン（M3）	3	3	2	1	1	1	-	-	-	26
水酸化ナルメフェンのグルクロニド（M4）	2	3	2	2	1	-	-	-	-	15
水酸化ナルメフェンのグルクロニド（M5）	8	8	7	4	3	3	1	-	-	89
ナルメフェン 3-O-グルクロニド（M6）	161	157	115	82	51	44	18	8	4	1848
ナルメフェン 3-O-スルファート（M8）	1	1	1	-	-	-	-	-	-	2.5[b]
ナルメフェンのグルクロニド（M9）	1	1	-	-	-	-	-	-	-	1.5[b]
不明（M10）	2	1	1	-	-	-	-	-	-	6.4
ナルメフェン	13	9	7	5	4	4	2	-	-	148
合計	196	193	148	105	69	57	23	8	4	-

N = 被験者数

[a]：括弧内は代謝物の ID を表す。

[b]：$AUC_{0\text{-}t}$ の値

<資料番号 4.2.2.4-02：Table 23 及び資料番号 4.2.2.4-04：Text Table 6 より引用>

2.7.2.2.3.3　^{14}C-ナルメフェンを用いた薬物動態試験（注射剤 4.92 mg，液剤 198.7 mg）（JF-1-137：資料番号 5.3.3.1-06）

本試験は，4 例の健康成人男性を対象として，^{14}C-ナルメフェンを静脈内（4.92 mg）及び経口（液剤として 198.7 mg）にて単回投与したときのナルメフェンの吸収，代謝及び排泄を検討した非盲検試験である。先に静脈内投与を行い，14 日間の休薬期間の後，経口投与を行った。各被験者からの血液検体及び尿検体の採取は投与後 120 時間まで行い，糞検体の採取は投与後 7 日まで行った。本試験では，総放射能として，尿中及び糞中回収率の算出と血漿中濃度の定量を行った。尿中及び血漿中については，非抱合体分画及び抱合体分画ごとの定量も行った。また，ナルメフェンの血漿たん白結合率を求めた。

^{14}C-ナルメフェン経口投与後 7 日間のナルメフェン及び代謝物（総放射能として）の平均回収率は 74%であり，そのうち 49%（33%～62%）は尿中排泄，25%（19%～27%）は糞中排泄であった。ナルメフェン未変化体は投与量の約 3%～6%が尿中排泄された。静脈内投与後の総放射能の尿中排泄率は 36%～69%，糞中排泄率は 17%～18%であった。

2.7.2.2.4　内因性要因の影響を検討した試験

2.7.2.2.4.1　日本人及び白人を対象とした単回及び反復投与時の薬物動態試験（錠剤 20 mg，40 mg）（13505A：資料番号 5.3.3.3-01）

本試験は，食事の影響を検討したパート A と単回及び反復経口投与時の薬物動態を検討したパート B からなるが，本項ではパート B について記載する（パート A については，2.7.1.2.3.1 参照）。パート B では，80 例（実際の投与例数は 81 例。薬物動態解析対象はプラセボ投与例を除く 57 例）の健康な日本人及び白人の男女を対象として，ナルメフェン 20 mg（20 mg 錠 1 錠）又は 40 mg

（20 mg 錠 2 錠）を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときのナルメフェンの薬物動態を二重盲検，プラセボ対照にて検討した。パート B はコホート 1（日本人及び白人の男性，20 mg 投与），コホート 2（日本人及び白人の女性，20 mg 投与），コホート 3（日本人及び白人の男性，40 mg 投与）及びコホート 4（日本人及び白人の女性，40 mg 投与）の 4 つのコホートを設定した。各コホートの人種ごとに 7 例（コホート 1 の日本人男性では 8 例）にナルメフェン，3 例にプラセボを投与した。投与は朝食後に行った。ナルメフェン，ナルメフェン 3-O-グルクロニド，ノルナルメフェン及びノルナルメフェン 3-O-グルクロニドの血漿中濃度測定用の採血は 1 日目は投与後 24 時間まで，5 日目は投与後 96 時間まで行い，3 日目及び 4 日目は投与前に行った。

血漿中ナルメフェン濃度推移を図 2.7.2.2-3 及び図 2.7.2.2-4（それぞれ男性及び女性の 5 日目の推移）に示した。また，ナルメフェンの薬物動態パラメータとその統計解析結果（人種間比較）について表 2.7.2.2-4 及び表 2.7.2.2-5（それぞれ男性及び女性の 5 日目のパラメータ）に示した。ナルメフェンの薬物動態パラメータの要約は表 2.7.2.5-1 にも示した。

反復投与 5 日目のナルメフェンの $t_{1/2}$ 及び t_{max} は日本人被験者及び白人被験者のすべての用量群及び性別で同程度であった。平均 $t_{1/2}$ は 11～15 時間，t_{max}（中央値）は 0.5～1 時間であった。1 日目及び 5 日目の $AUC_{0\text{-}24h}$ に基づき算出した平均累積係数は 1.20～1.46 であった。

日本人被験者のナルメフェンの $AUC_{0\text{-}24h}$ 及び C_{max} は白人被験者と比較して大きかったが，体重で補正した CL/F を人種間で比較すると差は認められなかった。ただし，女性の 20 mg 群では体重補正後も差がみられた。主要代謝物ナルメフェン 3-O-グルクロニドの $AUC_{0\text{-}24h}$ 及び C_{max} は日本人被験者と白人被験者で同程度であり，$AUC_{0\text{-}24h}$ はナルメフェンの 8～17 倍であった。

体重で補正した CL/F について, 20 mg と 40 mg の用量間で比較すると, 白人男性において 40 mg 群が 20 mg 群よりも 30%小さかったが，日本人男女及び白人女性では用量間で差は認められなかった。性別間（日本人男性と日本人女性との間，白人男性と白人女性との間）の比較では，男女間で差は認められなかった。

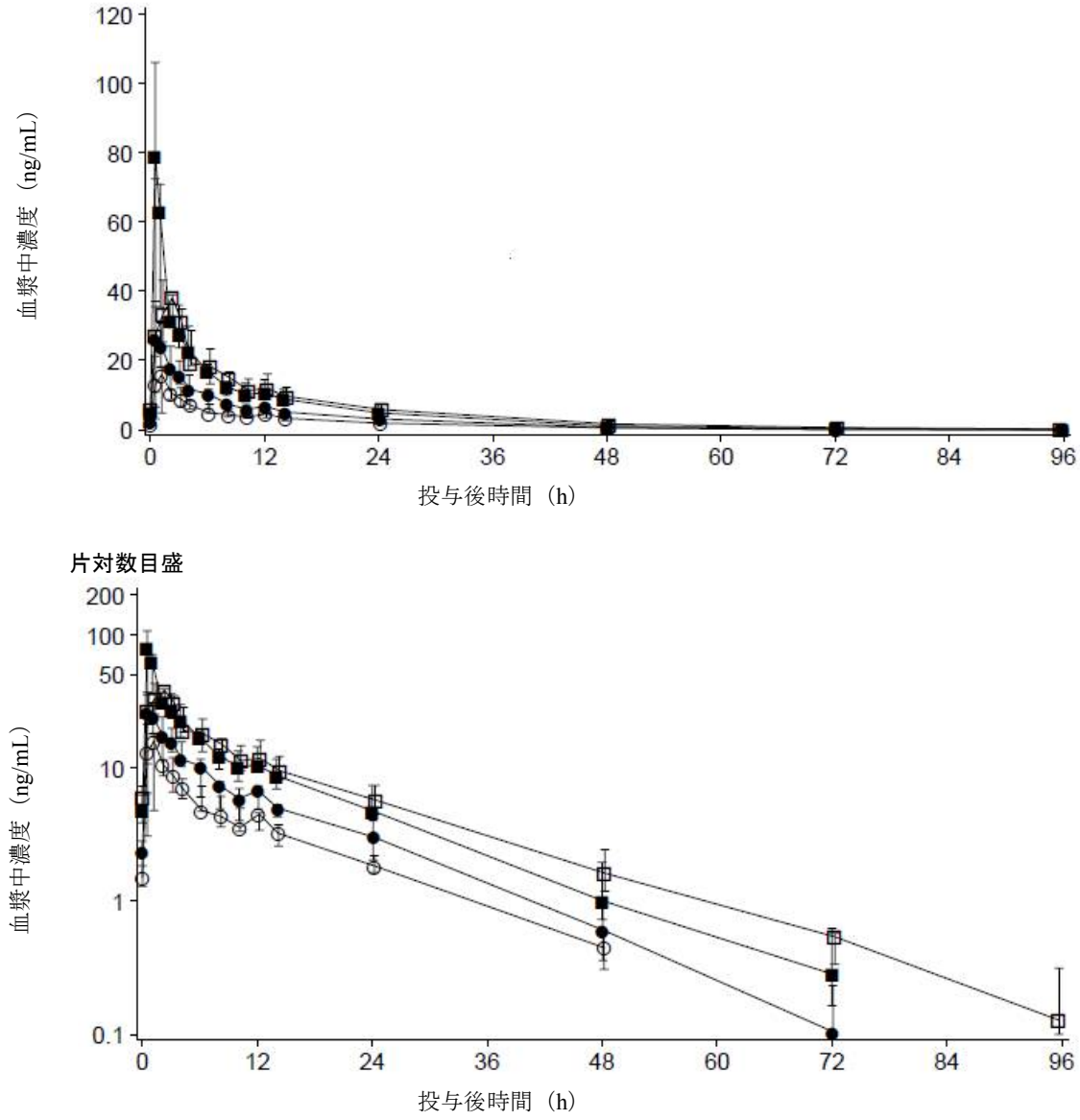


図 2.7.2.2-3　日本人男性及び白人男性にナルメフェン 20 又は 40 mg を 5 日間反復経口投与後の血漿中ナルメフェン濃度（中央値及び四分位）［線形目盛（上図）及び片対数目盛（下図）］－13505A 試験

N＝ 被験者数

<資料番号 5.3.3.3-01：Panel 24 より引用>

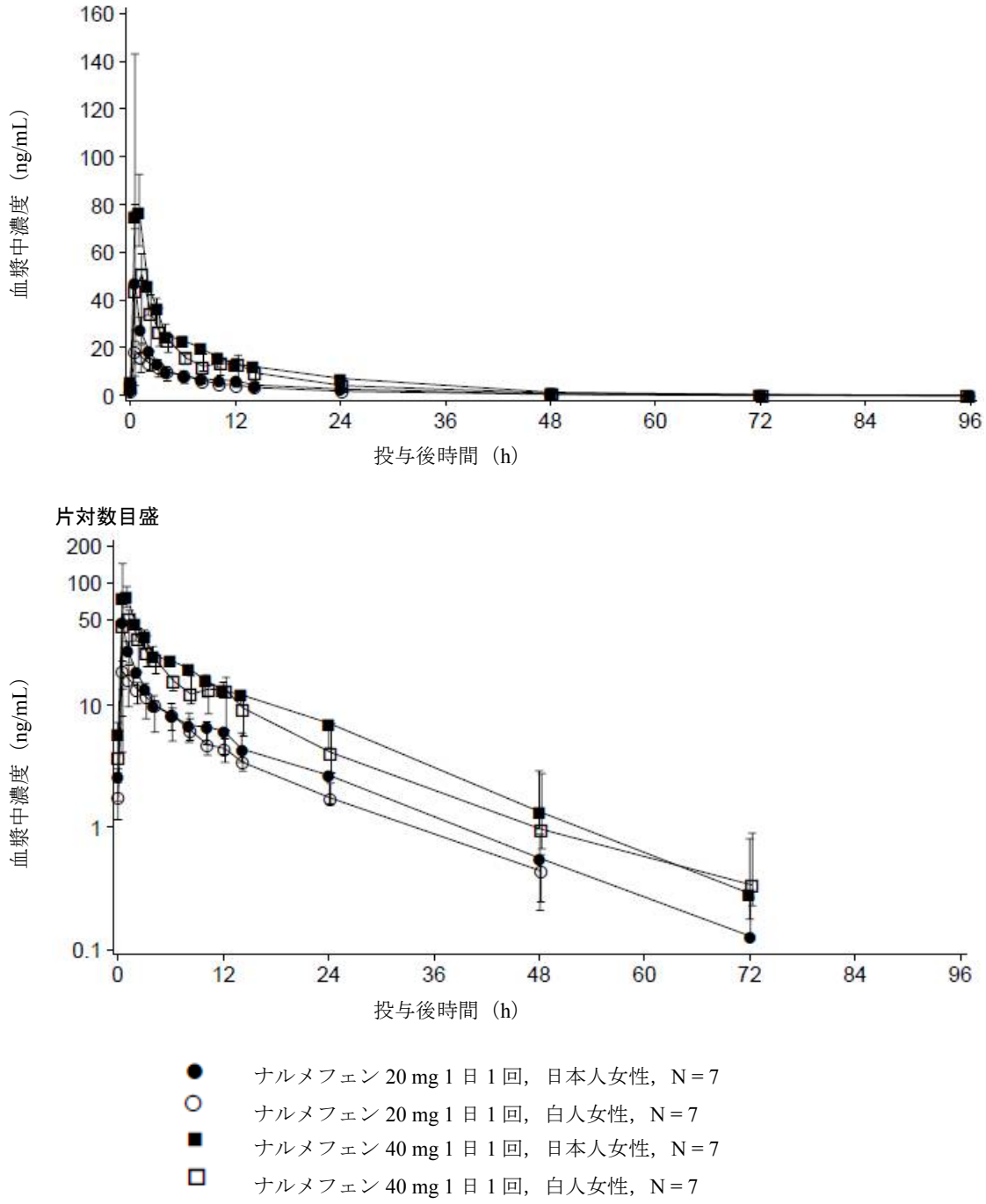


図 2.7.2.2-4　日本人女性及び白人女性にナルメフェン 20 又は 40 mg を 5 日間反復経口投与後の血漿中ナルメフェン濃度（中央値及び四分位）［線形目盛（上図）及び片対数目盛（下図）］－13505A 試験

N = 被験者数

<資料番号 5.3.3.3-01：Panel 26 より引用>

表 2.7.2.2-4　　日本人男性及び白人男性における投与 5 日目のナルメフェンの薬物動態パラメータ（算術平均値及び CV%）及び統計解析－13505A 試験

パラメータ	ナルメフェン 20 mg 1 日 1 回			ナルメフェン 40 mg 1 日 1 回		
	日本人男性 N = 7	白人男性 N = 7	日本人/白人の幾何平均比（95%CI）	日本人男性 N = 7	白人男性 N = 7	日本人/白人の幾何平均比（95%CI）
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	187 (25.9)	116 (16.9)	1.58 (1.20-2.08) 1.08[a] (0.62-1.87)[a]	351 (15.2)	345 (16.9)	1.02 (0.84-1.24) 0.96[a] (0.73-1.27)[a]
C_{max} (ng/mL)	44.1 (63.3)	23.8 (51.4)	1.78 (0.89-3.55)	82.1 (35.9)	44.4 (22.6)	1.78 (1.23-2.58)
t_{max} (h)	0.50 (0.50, 3.00)	1.00 (0.50, 3.00)	NS	0.50 (0.50, 3.00)	1.00 (0.50, 2.00)	NS
$t_{1/2}$ (h)	11.2 (16.2)	11.9 (15.2)	0.94 (0.78-1.13)	12.1 (18.2)	14.2 (23.0)	0.86 (0.68-1.08)
CL/F (L/h)	114 (29.6)	177 (19.7)	0.63 (0.48-0.83) 0.93[a] (0.54-1.61)[a]	117 (20.1)	119 (15.4)	0.98 (0.81-1.20) 1.04[a] (0.79-1.37)[a]
V_z/F (L)	1807 (23.7)	3058 (27.6)		1998 (10.4)	2393 (19.3)	-
累積係数	1.41 (25.5)	1.46 (17.3)		1.30 (12.0)	1.38 (11.3)	-

N = 被験者数，CI = 信頼区間，NS = not significant（t_{max} のオッズ比），CV = 変動係数

薬物動態パラメータ及び累積係数は算術平均値（CV%）を表す。ただし，t_{max} は中央値（最小値，最大値）を表す。

[a]：体重で補正した統計解析結果

<資料番号 5.3.3.3-01：Panel 27 及び 28 より引用>

表 2.7.2.2-5　　日本人女性及び白人女性における投与 5 日目のナルメフェンの薬物動態パラメータ（算術平均値及び CV%）及び統計解析－13505A 試験

パラメータ	ナルメフェン 20 mg 1 日 1 回			ナルメフェン 40 mg 1 日 1 回		
	日本人女性 N = 7	白人女性 N = 7	日本人/白人の幾何平均比（95%CI）	日本人女性 N = 7	白人女性 N = 7	日本人/白人の幾何平均比（95%CI）
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	186 (25.3)	138 (27.5)	1.36 (0.99-1.86) 1.58[a] (1.01-2.48)[a]	460 (8.04)	328 (37.6)	1.50 (1.06-2.13) 1.33[a] (0.85-2.09)[a]
C_{max} (ng/mL)	53.4 (62.4)	24.2 (68.9)	2.14 (1.10-4.17)	111 (46.8)	57.1 (41.5)	1.94 (1.15-3.29)
t_{max} (h)	0.50 (0.50, 2.00)	0.50 (0.50, 3.00)	NS	0.50 (0.50, 1.00)	1.00 (0.50, 3.00)	NS
$t_{1/2}$ (h)	11.1 (21.2)	11.1 (17.3)	0.995 (0.795-1.24)	11.5 (20.3)	15.0 (32.1)	0.78 (0.59-1.04)
CL/F (L/h)	114 (28.1)	155 (27.3)	0.74 (0.54-1.01) 0.63[a] (0.40-0.99)[a]	87.4 (8.28)	142 (48.0)	0.67 (0.47-0.95) 0.75[a] (0.48-1.17)[a]
V_z/F (L)	1761 (18.3)	2447 (28.8)		1438 (16.1)	3365 (90.5)	-
累積係数	1.34 (21.5)	1.28 (21.2)		1.20 (7.90)	1.34 (29.8)	-

N = 被験者数，CI = 信頼区間，NS = not significant（t_{max} のオッズ比），CV = 変動係数
薬物動態パラメータ及び累積係数は算術平均値（CV%）を表す。ただし，t_{max} は中央値（最小値，最大値）を表す。
[a]：体重で補正した統計解析結果
<資料番号 5.3.3.3-01：Panel 29 及び 30 より引用>

2.7.2.2.5　疾患の影響を検討した試験－肝機能障害

2.7.2.2.5.1　概要

肝機能障害患者を対象として 2 試験を実施した。最初に軽度，中等度又は高度の肝機能障害患者にナルメフェン（2 mg）を静脈内投与する試験（試験 21）を実施し，その後，軽度又は中等度の肝機能障害患者にナルメフェン（20 mg）を経口投与する試験（12417A 試験）を実施した。肝機能障害患者における薬物動態の結果は，経口投与での検討を行った 12417A 試験の結果を主に示す。肝機能障害の重症度は，両試験とも Child-Pugh スコアで分類した（軽度：Child-Pugh A，中等度：Child-Pugh B，高度：Child-Pugh C）。12417A 試験で得られたナルメフェンの薬物動態パラメータの要約は表 2.7.2.2-6 及び表 2.7.2.5-1 に，試験 21 については表 2.7.2.5-1 に示した。

2.7.2.2.5.2　肝機能障害患者を対象とした単回投与時の薬物動態試験（錠剤 20 mg）（12417A：資料番号 5.3.3.3-03）

本試験は，8 例の軽度肝機能障害患者，8 例の中等度肝機能障害患者，8 例の肝機能正常者を対象として，ナルメフェン 20 mg（20 mg 錠を 1 錠）を単回経口投与したときの薬物動態及び安全性を検討した非盲検試験である。被験者の組入れは年齢，体重及び性別が群間で同様となるよう行い，投与は空腹時に行った。ナルメフェン，ナルメフェン抱合体，ノルナルメフェン及びノルナルメフェン抱合体の血漿中濃度測定用の採血は投与後 72 時間まで行った。

血漿中ナルメフェン濃度推移を図 2.7.2.2-5 に，ナルメフェン及び代謝物の薬物動態パラメータ及びその統計解析結果（肝機能群間の比較）を表 2.7.2.2-6 に示した。

ナルメフェンはすべての群で速やかに吸収され，肝機能群間で t_{max} の中央値に差は認められなかった。ナルメフェンの C_{max} は中等度の肝機能障害患者で肝機能正常者との差が認められ（1.7 倍増加），$AUC_{0\text{-}inf}$ は軽度及び中等度の肝機能障害患者で肝機能正常者との差が認められた（それぞれ 1.5 倍及び 2.9 倍増加）。ナルメフェンの $t_{1/2}$ はいずれの肝機能群も同程度であった。CL/F 及び V_z/F は肝機能障害が重症であるほど低下し，軽度及び中等度肝機能障害患者では，肝機能正常者と比較して平均 CL/F がそれぞれ 35%及び 60%小さく，平均 V_z/F がそれぞれ 29%及び 64%小さかった。

各代謝物は速やかに生成され（t_{max} は投与後 1～3 時間），肝機能群間で t_{max} の中央値に差は認められなかった。各代謝物の全身曝露量（$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max}）は，肝機能障害患者と肝機能正常者でほぼ同じであった。例外として，中等度肝機能障害患者のノルナルメフェン抱合体の $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} は肝機能正常者との差が認められた（それぞれ 42%及び 60%の低下）。各代謝物の $t_{1/2}$ はいずれの肝機能群も同程度であった。代謝比（代謝物/未変化体）は，いずれの代謝物についても，肝機能障害が重症であるほど低下した。

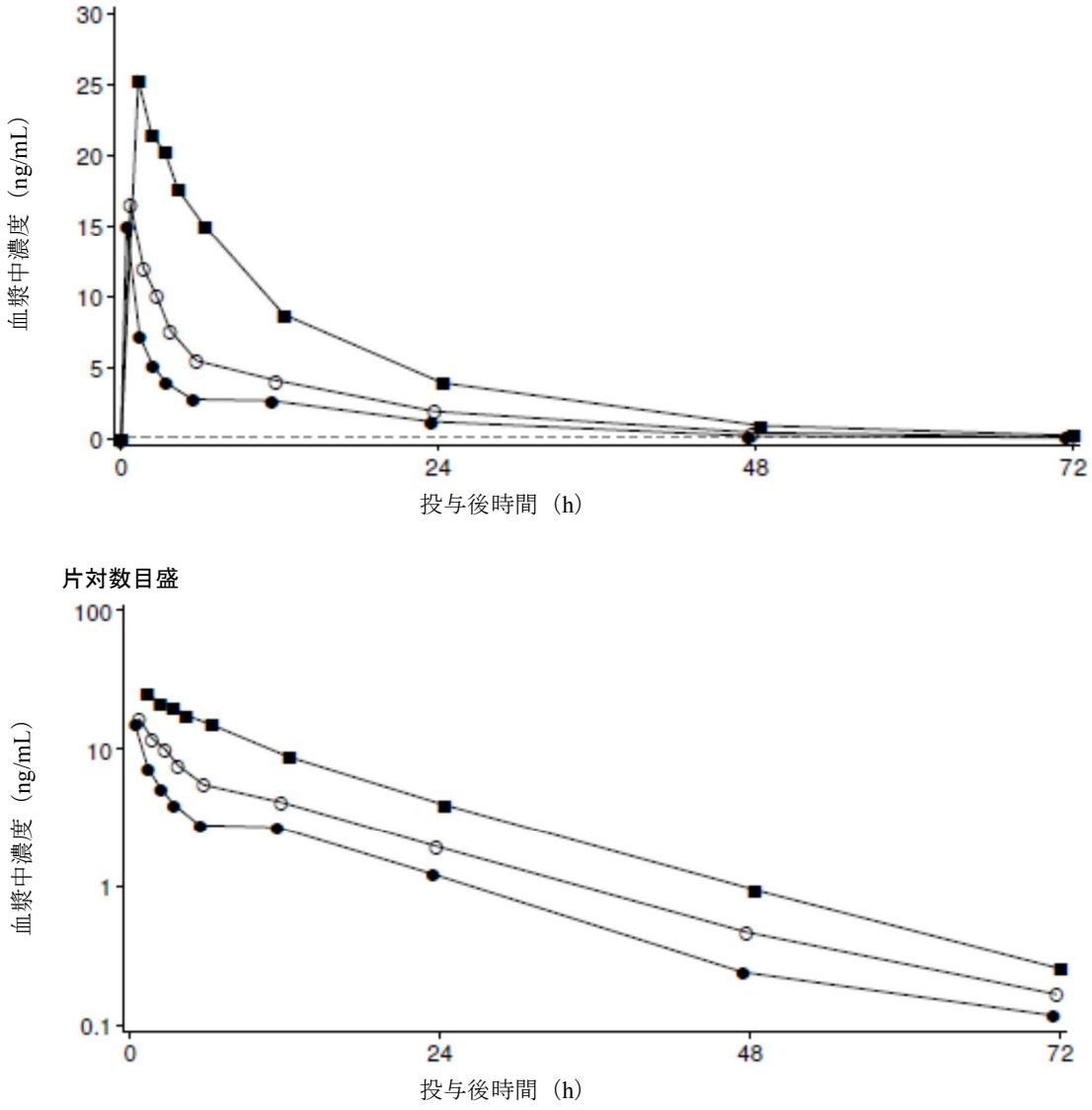


図 2.7.2.2-5　肝機能正常者及び肝機能障害患者にナルメフェン 20 mg を単回経口投与したときの血漿中ナルメフェン濃度（中央値）［線形目盛（上図）及び片対数目盛（下図）］－12417A 試験

N = 被験者数

<資料番号 5.3.3.3-03：Panel 7 より引用>

表 2.7.2.2-6　　ナルメフェン及び代謝物の薬物動態パラメータ（算術平均値及び CV%）及び統計解析－12417A 試験

パラメータ	肝機能障害の重症度			軽度/正常の幾何平均比（95% CI）	中等度/正常の幾何平均比（95% CI）
	正常 N = 8	軽度 N = 8	中等度 N = 8		
ナルメフェン					
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	94.7 (29.5)	141 (17.5)	293 (40.5)	1.52 (1.13-2.05)	2.88 (1.72-4.84)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	97.4 (28.5)	145 (16.7)	297 (39.9)	1.53 (1.15-2.03)	2.87 (1.73-4.76)
C_{max} (ng/mL)	15.1 (34.5)	16.4 (27.3)	25.3 (38.3)	1.12 (0.75-1.68)	1.72 (1.13-2.64)
t_{max} (h)	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (1.0, 2.0)	1.0 (1.0, 3.0)	NS	NS
$t_{1/2}$ (h)	11.1 (13.7)	12.3 (22.3)	11.5 (30.8)	1.3[a] (−1.5-4.1)	0.6[a] (−2.6-3.9)
CL/F (L/h)	220 (28.7)	142 (20.0)	89.0 (78.5)	-	-
V_z/F (L)	3465 (25.7)	2477 (24.0)	1258 (37.5)	-	-
ナルメフェン抱合体[b]					
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	1179 (19.7)	1656 (46.8)	1183 (30.2)	1.42 (1.06-1.89)	1.10 (0.867-1.39)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	1199 (19.5)	1682 (46.4)	1200 (30.5)	1.42 (1.07-1.88)	1.10 (0.865-1.39)
C_{max} (ng/mL)	195 (19.0)	209 (30.8)	141 (64.7)	1.10 (0.799-1.51)	0.692 (0.417-1.15)
t_{max} (h)	1.0 (1.0, 2.0)	1.0 (1.0, 2.0)	2.0 (1.0, 4.0)	NS	NS
$t_{1/2}$ (h)	10.1 (15.9)	10.8 (20.4)	11.2 (30.7)	0.8[a] (−1.1-2.7)	1.3[a] (−2.3-4.9)
MR	12.8 (20.0)	11.6 (38.9)	5.63 (104)	-	-
ノルナルメフェン					
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	14.6 (34.9)	17.1 (39.5)	19.4 (39.2)	1.18 (0.692-2.02)	1.46 (0.975-2.17)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	20.9 (27.4)[c]	23.4 (18.1)[d]	23.4 (37.9)	1.20 (0.838-1.73)	1.21 (0.870-1.67)
C_{max} (ng/mL)	1.60 (24.9)	1.32 (44.2)	1.57 (36.8)	0.772 (0.465-1.28)	0.995 (0.646-1.53)
t_{max} (h)	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (1.0, 2.0)	1.0 (1.0, 3.0)	NS	NS
$t_{1/2}$ (h)	25.8 (35.1)[c]	22.6 (23.0)[d]	17.7 (32.7)	−3.6[a] (−15.2-8.01)	−8.5[a] (−20.5-3.6)
MR	0.221 (35.5)[c]	0.163 (20.1)[d]	0.088 (39.7)	-	-

表 2.7.2.2-6　　ナルメフェン及び代謝物の薬物動態パラメータ（算術平均値及び CV%）及び統計解析－12417A 試験（続き）

パラメータ	肝機能障害の重症度			軽度/正常の幾何平均比（95% CI）	中等度/正常の幾何平均比（95% CI）
	正常 N = 8	軽度 N = 8	中等度 N = 8		
ノルナルメフェン抱合体 [b]					
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	156 (25.4)	182 (50.1)	83.7 (54.9)	1.17 (0.735-1.87)	0.563 (0.350-0.906)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	179 (18.6)	198 (50.2)	96.7 (50.2)	1.10 (0.713-1.69)	0.578 (0.374-0.892)
C_{max} (ng/mL)	13.9 (24.1)	12.0 (36.5)	5.92 (74.3)	0.868 (0.617-1.22)	0.398 (0.224-0.709)
t_{max} (h)	3.0 (2.0, 3.0)	3.0 (2.0, 6.0)	3.5 (1.0, 6.0)	NS	NS
$t_{1/2}$ (h)	13.5 (33.0)	13.5 (44.7)	12.2 (22.8)	0.0[a] (−6.8-6.8)	−1.1[a] (−5.5-3.2)
MR	1.92 (23.9)	1.36 (43.8)	0.50 (122)	-	-

N = 被験者数，CI = 信頼区間，NS = not significant（t_{max} のオッズ比），MR = 代謝比（代謝物/未変化体），CV = 変動係数

薬物動態パラメータの値は算術平均値（CV%）を表す。ただし，t_{max} は中央値（最小値，最大値）を表す。

[a]：差の平均値（95% CI）

[b]：グルクロニド及びスルファートの合計

[c]：N = 6

[d]：N = 7

<資料番号 5.3.3.3-03：Panel 11 及び 12，Table 15 より引用>

2.7.2.2.5.3　肝機能障害患者を対象とした単回投与時の薬物動態試験（注射剤 2 mg）（試験 21：資料番号 5.3.3.3-04）

本試験は，12 例の軽度，中等度又は高度肝機能障害患者（各群 4 例）及び 12 例の肝機能正常者を対象として，ナルメフェン 2 mg を単回静脈内投与したときの薬物動態及び安全性を検討した非盲検試験である。被験者の組入れは年齢，体重，性別及び人種が群間で同様となるよう行い，ナルメフェン及びナルメフェン抱合体の血漿中濃度測定用の採血は投与後 48 時間まで行った。軽度肝機能障害患者におけるナルメフェンの $AUC_{0\text{-}inf}$（34.4 ng·h/mL）は肝機能正常者（34.3 ng·h/mL）と同程度であったが，中等度及び高度の肝機能障害患者におけるナルメフェンの $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ 49.7 ng·h/mL 及び 51.9 ng·h/mL であり，いずれも肝機能正常者より約 1.5 倍大きかった。肝機能障害患者の CL は肝機能正常者より 22%～33%小さかった。$t_{1/2}$ はいずれの肝機能群も同程度であった。

2.7.2.2.6　疾患の影響を検討した試験－腎機能障害

2.7.2.2.6.1　概要

腎機能障害患者を対象として 2 試験を実施した。最初に ESRD と診断された慢性血液透析患者にナルメフェン（1 mg）を静脈内投与する試験（試験 22）を実施し，その後，軽度，中等度又は高度の腎機能障害患者にナルメフェン（20 mg）を経口投与する試験（15084A 試験）を実施した。

腎機能障害患者における薬物動態の結果は，経口投与での検討を行った 15084A 試験の結果を主に示す。15084A 試験における腎機能障害の重症度（評価時）は，投与前の 24 時間蓄尿により算出したクレアチニンクリアランスを体表面積で補正した値（eGFR，単位：mL/min/1.73 m^2）により分類した（正常：eGFR > 80，軽度：50 ≤ eGFR ≤ 80，中等度：30 ≤ eGFR < 50，高度：eGFR < 30）。15084A 試験で得られたナルメフェンの薬物動態パラメータの要約は表 2.7.2.2-7 及び表 2.7.2.5-1 に，試験 22 については表 2.7.2.2-8 及び表 2.7.2.5-1 に示した。

2.7.2.2.6.2　腎機能障害患者を対象とした単回投与時の薬物動態試験（錠剤 20 mg）（15084A：資料番号 5.3.3.3-02）

本試験は，8 例の軽度腎機能障害患者，8 例の中等度腎機能障害患者，8 例の高度腎機能障害患者，8 例の腎機能正常者を対象として，ナルメフェン 20 mg（20 mg 錠を 1 錠）を単回経口投与したときの薬物動態及び安全性を検討した非盲検試験である。被験者の組入れは年齢，体重及び性別が群間で同様となるよう行い，投与は空腹時に行った。ナルメフェン及びナルメフェン 3-O-グルクロニドの血漿中濃度測定用の採血は投与後 120 時間まで，CL_R 算出のための蓄尿は投与後 72 時間まで行った。

血漿中ナルメフェン濃度推移を図 2.7.2.2-6 に，ナルメフェン及びナルメフェン 3-O-グルクロニドの薬物動態パラメータ及びその統計解析結果（腎機能群間の比較）を表 2.7.2.2-7 に示した。

ナルメフェンはすべての群で速やかに吸収され，t_{max} の中央値は 1.00 時間であった。ナルメフェンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は腎機能障害の重症度に従って増加し，軽度，中等度及び高度の腎機能障害患者の C_{max} は腎機能正常者よりそれぞれ 1.2 倍，1.4 倍及び 1.6 倍高く，$AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ 1.1 倍，1.4 倍及び 2.4 倍大きかった（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ ともに高度のみ比の 95%信頼区間に 1 を含まず）。ナルメフェンの $t_{1/2}$ は高度の腎機能障害患者で延長した。CL/F 及び CL_R については，軽度腎機能障害では腎機能正常者と同程度であったが，中等度及び高度腎機能障害患者では腎機能正常者と比較して低下した。

ナルメフェン 3-O-グルクロニドの血漿中濃度は，腎機能正常者，軽度及び中等度腎機能障害患者では速やかに上昇したが（t_{max} の中央値は 1.00 時間），高度腎機能障害患者では t_{max} が遅れた（t_{max} の中央値は 3.00 時間）。ナルメフェン 3-O-グルクロニドの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は腎機能障害の重症度に従って増加し，軽度，中等度及び高度の腎機能障害患者の C_{max} は腎機能正常者よりそれぞれ 1.3 倍，1.4 倍及び 1.8 倍高く，$AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ 1.2 倍，2.3 倍及び 5.1 倍大きかった（C_{max} は高度で，$AUC_{0\text{-}inf}$ は中等度及び高度で，比の 95%信頼区間に 1 を含まず）。ナルメフェン 3-O-グルクロニドの $t_{1/2}$ は高度の腎機能障害患者で延長した。CL_R については，腎機能障害の重症度に従って低下した。

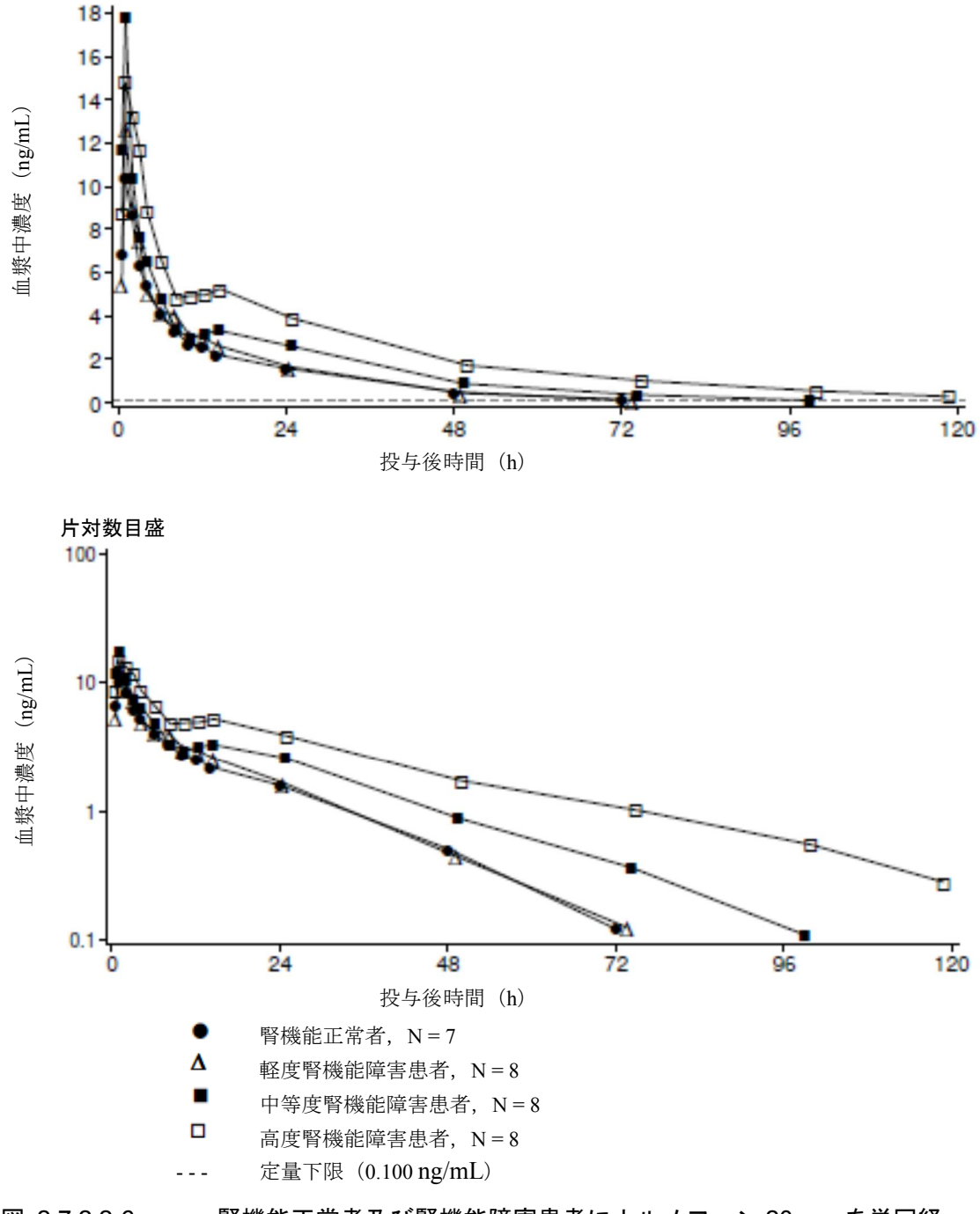


図 2.7.2.2-6　　腎機能正常者及び腎機能障害患者にナルメフェン 20 mg を単回経口投与したときの血漿中ナルメフェン濃度（中央値）［線形目盛（上図）及び片対数目盛（下図）］－15084A 試験

N＝ 被験者数

<資料番号 5.3.3.3-02：Panel 8 より引用>

表 2.7.2.2-7　　ナルメフェン及びナルメフェン 3-O-グルクロニドの薬物動態パラメータ（算術平均値及び CV%）及び統計解析－15084A 試験

パラメータ	腎機能障害の重症度				軽度/正常の幾何平均比（95% CI）	中等度/正常の幾何平均比（95% CI）	高度/正常の幾何平均比（95% CI）
	正常 N = 7	軽度 N = 9	中等度 N = 8	高度 N = 8			
ナルメフェン							
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	115 (15.0)	122 (17.2)	171 (39.0)	279 (26.4)	1.104 (0.841-1.449)	1.423 (1.001-2.022)	2.454 (1.922-3.135)
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	121 (13.8)	126 (17.8)	177 (38.9)	293 (27.6)	1.093 (0.830-1.440)	1.385 (0.974-1.967)	2.426 (1.835-3.207)
C_{max} (ng/mL)	12.8 (28.0)	14.1 (33.3)	18.0 (38.5)	20.8 (56.6)	1.209 (0.795-1.838)	1.374 (0.876-2.155)	1.638 (1.029-2.608)
t_{max} (h)	1.00 (0.500, 2.00)	1.00 (0.500, 2.00)	1.00 (0.500, 4.00)	1.00 (0.500, 2.00)	-	-	-
$t_{1/2}$ (h)	16.5 (52.0)	13.5 (23.1)	18.2 (36.7)	27.0 (22.4)	0.832 (0.564-1.228)	1.099 (0.722-1.672)	1.642 (1.104-2.442)
CL/F (L/h)	151 (13.4)	147 (18.1)	118 (41.4)	66.8 (34.8)	-	-	-
V_z/F (L)	3533 (45.2)	2800 (18.7)	2797 (27.5)	2470 (19.3)	-	-	-
CL_R (L/h)	5.84 (35.6)	5.57 (38.4)	4.05 (45.1)	1.98 (65.6)	-	-	-
ナルメフェン 3-O-グルクロニド							
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	2008 (21.9)	2665 (33.5)	4759 (40.9)	10272 (28.3)	1.229 (0.932-1.622)	2.247 (1.535-3.291)	5.009 (3.404-7.371)
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	2027 (21.6)	2679 (33.2)	4817 (40.8)	10679 (29.1)	1.224 (0.933-1.605)	2.253 (1.544-3.287)	5.145 (3.476-7.616)
C_{max} (ng/mL)	263 (26.2)	371 (32.3)	382 (39.7)	438 (17.5)	1.341 (0.985-1.825)	1.444 (0.998-2.088)	1.769 (1.362-2.296)
t_{max} (h)	1.00 (0.500, 2.00)	1.00 (1.00, 2.00)	1.00 (1.00, 4.00)	3.00 (1.00, 4.00)	-	-	-
$t_{1/2}$ (h)	11.9 (15.0)	12.6 (22.1)	17.8 (30.4)	25.1 (20.8)	0.969 (0.758-1.240)	1.423 (1.047-1.933)	1.976 (1.549-2.520)
MR	17.2 (28.6)	20.9 (20.7)	30.0 (54.8)	38.7 (40.9)	-	-	-
CL_R (L/h)	6.74 (19.1)	4.88 (18.2)	2.84 (33.4)	1.18 (40.4)	-	-	-

N = 被験者数，CI = 信頼区間，MR = 代謝比（代謝物/未変化体），CV = 変動係数
薬物動態パラメータの値は算術平均値（CV%）を表す。ただし，t_{max} は中央値（最小値，最大値）を表す。
<資料番号 5.3.3.3-02：Panel 9, 10, 15, 16 より引用>

2.7.2.2.6.3　腎機能障害患者を対象とした単回投与時の薬物動態試験（注射剤 1 mg）（試験 22：資料番号 5.3.3.3-05）

本試験は，ESRD と診断された 8 例の患者を対象として，ナルメフェン 1 mg を単回静脈内投与

したときの薬物動態及び安全性を検討した非盲検試験である。単回投与は 2 回行い，1 回目は血液透析後（透析後から次回の透析前までのいずれかの日）に投与し，2 回目は，血液透析の 4 時間前に投与した。2 回の投与の間には 1～2 週間の休薬期間を設けた。対照となる腎機能正常群のデータは，試験 21 でナルメフェン 2 mg を単回静脈内投与された 12 例の肝機能正常者（健康被験者）のものを用いた。ナルメフェン及びナルメフェン抱合体の血漿中濃度測定用の採血は投与後 44 又は 48 時間まで行った（血液透析後投与 : 44 時間まで，血液透析前投与 : 48 時間まで）。CL_R 算出のための蓄尿は投与後 48 時間まで行った。

ナルメフェン及びナルメフェン抱合体の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-8 に示した。ESRD 患者では血液透析前後ともに，$AUC_{0\text{-inf}}$ は腎機能正常者と比較して大きく，CL は腎機能正常者より小さかった。$t_{1/2}$ は ESRD 患者で延長した。ナルメフェン抱合体についても同様に，ESRD 患者で $AUC_{0\text{-inf}}$ の増加と $t_{1/2}$ の延長が認められた。

表 2.7.2.2-8　ナルメフェン 1 又は 2 mg を単回静脈内投与された ESRD 患者及び腎機能正常者におけるナルメフェン及びナルメフェン抱合体の用量標準化薬物動態パラメータ（算術平均値）－試験 22 及び 21[a]

パラメータ	ESRD 患者（N = 8）[b]		腎機能正常者（N = 12）[c]
	血液透析後	血液透析の 4 時間前	
ナルメフェン			
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·h/mL)	28.4	27.5	17.2
C_{max} (ng/mL)	6.9	15.2	31.5
$t_{1/2}$ (h)	26.1	25.7	10.2
CL (L/h)	46.1[d]	44.0[d]	62.4[e]
CL (L/h/kg)	0.5739	0.5888	0.7856
CL_R (L/h/kg)	0.0107	0.0117	0.0780
ナルメフェン抱合体[f]			
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·h/mL)	384	235	44.7
C_{max} (ng/mL)	7.6	6.5	4.2
$t_{1/2}$ (h)	27.3	21.6	13.9

N = 被験者数

薬物動態パラメータの値は算術平均値を表す。

[a] : データをナルメフェン 1 mg の用量に標準化した。

[b] : 試験 22 のデータ：ナルメフェン 1 mg の静脈内投与

[c] : 試験 21 のデータ：ナルメフェン 2 mg の静脈内投与

[d] : 試験 22 のデータ：L/h·kg から L/h に変換（14019A 試験），血液透析後 N = 3，血液透析前 N = 6

[e] : 試験 21 のデータ：L/h·kg から L/h に変換（14019A 試験）

[f] : グルクロニド及びスルファートの合計

<資料番号 5.3.3.3-05：Section 2.8.1 及び資料番号 5.3.3.5-02：Table 2 より引用>

2.7.2.2.7　アルコールとの薬物相互作用試験（13513A：資料番号 5.3.3.4-01）

本試験は，ナルメフェンとエタノールとの薬物動態学的及び薬力学的相互作用を検討した無作為化，二重盲検，プラセボ対照，4 期クロスオーバー試験である。計 46 例の健康な男女を組入れ，37 例が本試験を完了した。被験者の両親はアルコール依存症ではなく（低リスクの被験者），被験者本人は標準的な飲酒歴を有する者とした。被験者を無作為に 4 グループに分け，各期では以下のいずれか

の投与を行った（いずれも朝食の約 1 時間後に単回経口投与）。ナルメフェン及びエタノールの投与量はそれぞれ 20 mg（20 mg 錠を 1 錠）及び 0.6 g/kg（溶液）とし，エタノールの投与はナルメフェンの投与後 1 時間に行い，30 分以内に摂取することとした。各投与の間には 7 日間以上の休薬期間を設けた。

- ナルメフェン ＋ エタノール
- ナルメフェン ＋ エタノールのプラセボ
- ナルメフェンのプラセボ ＋ エタノール
- ナルメフェンのプラセボ ＋ エタノールのプラセボ

ナルメフェン，ナルメフェン 3-O-グルクロニド，ノルナルメフェン及びノルナルメフェン 3-O-グルクロニドの血漿中濃度測定用の採血は投与後 96 時間（ナルメフェン又はそのプラセボの投与を起点）まで行った。また，薬力学的作用の評価項目として，識別機能に関する評価は，識別課題及び検出課題での反応時間スコア及び反応時間，視覚再認学習課題での精度スコアより行った。主観的覚醒度，満足感及び落ち着き度は Bond Lader VAS により評価した。これらの評価は各投与の投与前，投与後 0.5，2.5，5 及び 10 時間に実施し，投与後 2.5 時間に実施する識別課題への反応時間スコアを主要評価項目とした（ナルメフェン及びエタノールの t_{max} を踏まえ，識別機能への影響が最大となる時点は投与後 2.5 時間と判断した）。

(1) 薬物動態の結果

エタノールとの併用有り及び無しのときのナルメフェンの薬物動態パラメータ及びその統計解析結果（エタノールの併用の有無による比較）を表 2.7.2.2-9 に示した。薬物動態パラメータの要約は表 2.7.2.5-1 にも示した。

ナルメフェンの平均薬物動態パラメータはエタノール併用の有無に関係なく同程度であった。ナルメフェンの AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} について，エタノールとの併用無し（ナルメフェン ＋ エタノールのプラセボ）に対する併用有り（ナルメフェン ＋ エタノール）の比の 90%信頼区間は，いずれも生物学的同等性の基準である 0.8～1.25 の範囲内であった。ナルメフェンの C_{max} は，エタノール曝露により 1.2 倍上昇した。

ナルメフェン 3-O-グルクロニド，ノルナルメフェン及びノルナルメフェン 3-O-グルクロニドの薬物動態パラメータも，ナルメフェンと同様，エタノール併用の有無に関係なく同程度であった。

表 2.7.2.2-9　　ナルメフェンの薬物動態パラメータ（算術平均値及び CV%）及び統計解析－13513A 試験

パラメータ	NP	NE	NE/NP の幾何平均比（90% CI）
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	129 (26.1)[b]	134 (24.3)[a]	1.037 (0.999-1.076)
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	135 (23.8)[d]	141 (22.5)[c]	1.047 (1.012-1.084)
C_{max} (ng/mL)	15.2 (32.6)[b]	18.4 (24.8)[a]	1.225 (1.096-1.371)
t_{max} (h)	1.50 (0.50, 5.00)[b]	1.50 (0.50, 2.50)[a]	-
$t_{1/2}$ (h)	11.8 (18.6)[d]	11.9 (18.2)[c]	-
CL/F (L/h)	157 (27.1)[d]	150 (27.4)[c]	-
V_z/F (L)	2647 (26.7)[d]	2534 (23.0)[c]	-

NP = ナルメフェン + エタノールのプラセボ，NE = ナルメフェン + エタノール，CI = 信頼区間，CV = 変動係数，N = 被験者数

薬物動態パラメータの値は算術平均値（CV%）を表す。ただし，t_{max} は中央値（最小値，最大値）を表す。

[a]：N = 32，[b]：N = 41，[c]：N = 30，[d]：N = 39

<資料番号 5.3.3.4-01：Panel 18 及び 19 より引用>

ナルメフェンとの併用有り及び無しのときのエタノールの薬物動態パラメータ及びその統計解析結果（ナルメフェンの併用の有無による比較）を表 2.7.2.2-10 に示した。男女とも，エタノールの平均薬物動態パラメータはナルメフェン併用の有無に関係なく同程度であった。エタノールの AUC_{0-t} 及び C_{max} は，すべての被験者（男女）で，ナルメフェンとの併用無し（ナルメフェンのプラセボ + エタノール）に対する併用有り（ナルメフェン + エタノール）の比の 90%信頼区間は生物学的同等性の基準である 0.8～1.25 の範囲内であった。

表 2.7.2.2-10　　エタノールの薬物動態パラメータ（算術平均値及び CV%）及び統計解析－13513A 試験

パラメータ	男性		女性		NE/PE の幾何平均比（全被験者）（90% CI）
	PE	NE	PE	NE	
AUC_{0-t} (mmol·h/L)	38.4 (35.4)[b]	42.0 (25.6)[a]	46.8 (37.2)[c]	52.1 (30.9)[a]	1.086 (0.977-1.208)
C_{max} (mmol/L)	15.2 (< 2.2, 19.1)[b]	14.7 (19.5)[a]	18.5 (24.8)[c]	18.1 (31.5)[a]	1.003 (0.913-1.101)
t_{max} (h)	2.00 (1.50, 3.00)[d]	2.25 (1.50, 3.00)[a]	2.00 (1.50, 3.00)[c]	2.50 (1.50, 4.00)[a]	-

PE = ナルメフェンのプラセボ + エタノール，NE = ナルメフェン + エタノール，CI = 信頼区間，CV = 変動係数，N = 被験者数

AUC_{0-t} 及び C_{max}（男女の NE，女性の PE）は算術平均値（CV%）を表す。

t_{max} 及び C_{max}（男性の PE）は中央値（最小値，最大値）を表す。

[a]：N = 16，[b]：N = 18，[c]：N = 21，[d]：N = 17

<資料番号 5.3.3.4-01：Panel 23 及び 24 より引用>

(2) 薬力学的作用の結果

ナルメフェンとエタノールの併用投与に伴う識別機能の低下は，それぞれの単独投与の影響の和を超えるものではなかった。ナルメフェン単独投与では，投与後のすべての時点で 1 つ以上の識別評価テストでのスコアの低下が観察されたが，主要な評価項目である投与後 2.5 時間の識別課題への反応時間スコアではプラセボとの差は認められなかった。ナルメフェンで認められた最も大きい影響（投与後 5 時間に女性に実施した識別テスト）は，反応時間の 33 msec の遅れであった。

主観的 Bond Lader VAS にて，ナルメフェン及びエタノールはいずれも覚醒度スコアを高め，両者を併用した場合，覚醒度は遅延することが示唆された。ナルメフェンは 1 つ以上の時点で満足感スコアも高め，エタノールとの併用による影響は認められなかった。ナルメフェン及びエタノールともに落ち着き度には影響しなかった。

2.7.2.2.8 PET 試験（CPH-101-0902：資料番号 5.3.4.1-02）

本試験は，12 例の健康成人男性を対象として，ナルメフェン 20 mg（20 mg 錠を 1 錠）の単回経口投与後及び 7 日間反復経口投与後の薬物動態及び脳内μ-オピオイド受容体占有率を検討した非盲検試験である。各投与は 4 時間以上の空腹時に行い，単回投与期と反復投与期の間には 1 週間～1 ヵ月の休薬期間を設けた。ナルメフェン，ナルメフェン抱合体，ノルナルメフェン及びノルナルメフェン抱合体の血漿中濃度測定用の採血は単回投与後及び反復投与後（7 日目）ともに投与後 72 時間まで行い，反復投与 1～6 日目は投与前に行った。PET は 12 例中 8 例の被験者を対象として，各被験者につき 3 回実施した。1 回はベースライン時に実施し，残りの 2 回は単回投与後 3，26，50 又は 74 時間のうち 1 評価時点，反復投与 7 日目の投与後 3，26，50 又は 74 時間のうち 1 評価時点に実施した（各評価時点につき 2 例）。ナルメフェンとμ-オピオイド受容体の結合の指標として ^{11}C-カーフェンタニルを用いてμ-オピオイド受容体占有率を求めた。

(1) 薬物動態の結果

ナルメフェンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-11 及び表 2.7.2.5-1 に示した。ナルメフェンはすべての被験者で速やかに吸収され，t_{max} の中央値は単回及び反復投与後 1 時間以内であった。単回及び反復投与後の平均 $t_{1/2}$ は 13.4 時間であった。単回投与と反復投与との間で $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び $AUC_{0\text{-}tau}$ に差は認められなかった。反復投与時の C_{max} は単回投与時より約 30%高かった。7 日間反復投与中にナルメフェンが定常状態に到達した。

表 2.7.2.2-11　　ナルメフェン 20 mg を単回又は反復経口投与したときの薬物動態パラメータ（算術平均値及び SD）－CPH-101-0902 試験

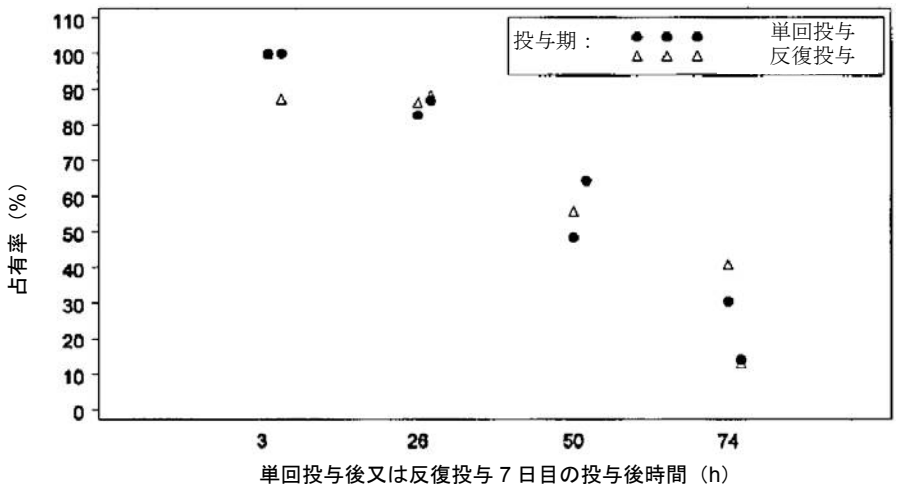
パラメータ	単回投与 N = 12	反復投与 N = 12	反復/単回の幾何平均比（90% CI）	p 値
AUC[a] (ng·h/mL)	144.8 (28.6)	136.5 (31.6)	0.93 (0.84-1.04)	0.270
C_{max} (ng/mL)	21.94 (10.02)	28.51 (10.04)	1.36 (1.06-1.74)	0.0475
t_{max} (h)	0.75 (0.5, 3.0)	0.98 (0.5, 2.0)	-	1.000
$t_{1/2}$ (h)	13.40 (3.13)	13.38 (1.63)	1.02 (0.91-1.14)	0.783

N = 被験者数，CI = 信頼区間，SD = 標準偏差
薬物動態パラメータの値は算術平均値（SD）を表す。ただし，t_{max} は中央値（最小値，最大値）を表す。
[a]：単回投与は $AUC_{0\text{-}inf}$，反復投与は $AUC_{0\text{-}tau}$ の値。
<資料番号 5.3.4.1-02：Table 6，14.2.1.9，14.2.1.11，14.2.1.12 より引用>

(2)　薬力学的作用の結果

ナルメフェン 20 mg を単回経口投与後及び 7 日間反復経口投与後の視床内μ-オピオイド受容体占有率を図 2.7.2.2-7 に示した。

ナルメフェン 20 mg の単回投与及び 7 日間反復投与により，投与後 3 時間に極めて高いμ-オピオイド受容体占有率（94%～100%）が認められた。占有率の低下は単回投与と反復投与で同程度であり，ナルメフェンの血漿中濃度の低下より緩徐であった。単回及び反復投与後 26 時間まで高い受容体占有率（83%～100%）が持続し，投与後 50 時間でも 50%を上回っていた。



単回投与 (N)	2	2	2	2
反復投与 (N)	2	2	1	2

図 2.7.2.2-7　　ナルメフェン 20 mg の単回経口投与後及び 7 日間反復経口投与後の各評価時点の視床内 μ-オピオイド受容体占有率－CPH-101-0902 試験

N = 被験者数
データは各被験者の値。各被験者の測定値を同じ投与後時間軸上に表示。
<資料番号 5.3.4.1-02：Figure 5，14.2.5.3 より作成>

2.7.2.2.9　QTc 評価試験（BTT31-CD005：資料番号 5.3.4.1-01）

本試験は，ナルメフェンが心臓の再分極に及ぼす影響を検討した無作為化，二重盲検，陽性対照（モキシフロキサシン），プラセボ対照，並行群間比較試験である。本試験は，ICH E14 ガイドライン「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価」[1]に準じてデザインされた。

計 249 例の健康男女が本試験を完了した。被験者を無作為に 4 グループに分け，以下のいずれかの投与を行った（1 日目と 7 日目は朝食後の投与。2～6 日目は食事の規定なし）。ナルメフェンの投与製剤は 20 mg 錠を用いて経口で投与した。ナルメフェン及びノルナルメフェンの血漿中濃度測定用の採血は反復投与 7 日目の投与後 24 時間まで行い，反復投与 5 日目及び 6 日目は投与前に行った。心電図の記録は，投与期間中及び反復投与 7 日目の投与後 24 時間まで行った。

- ナルメフェン 20 mg を 1 日 1 回 7 日間
- ナルメフェン 40 mg を 1 日 1 回 2 日間，続いてナルメフェン 80 mg を 1 日 1 回 5 日間
- プラセボを 1 日 1 回 7 日間
- プラセボを 1 日 1 回 6 日間，続いてモキシフロキサシン 400 mg を 1 日 1 回 1 日間

心電図の解析対象はベースライン及び 7～8 日目の心電図データが利用可能な 245 例，薬物動態の解析対象はナルメフェンを投与され評価可能な薬物動態プロファイルを有する 123 例とした。

(1)　薬物動態の結果

血漿中ナルメフェン濃度推移を図 2.7.2.2-8 に，ナルメフェンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-12 及び表 2.7.2.5-1 に示した。表 2.7.2.2-12 には QTc の要約も示した。

図 2.7.2.2-8 でみられるとおり，また，ナルメフェンの $AUC_{0\text{-}24h}$ 及び C_{max} の用量間比較より，投与量（20 mg と 80 mg）と曝露量の間にほぼ用量比例関係が認められた。

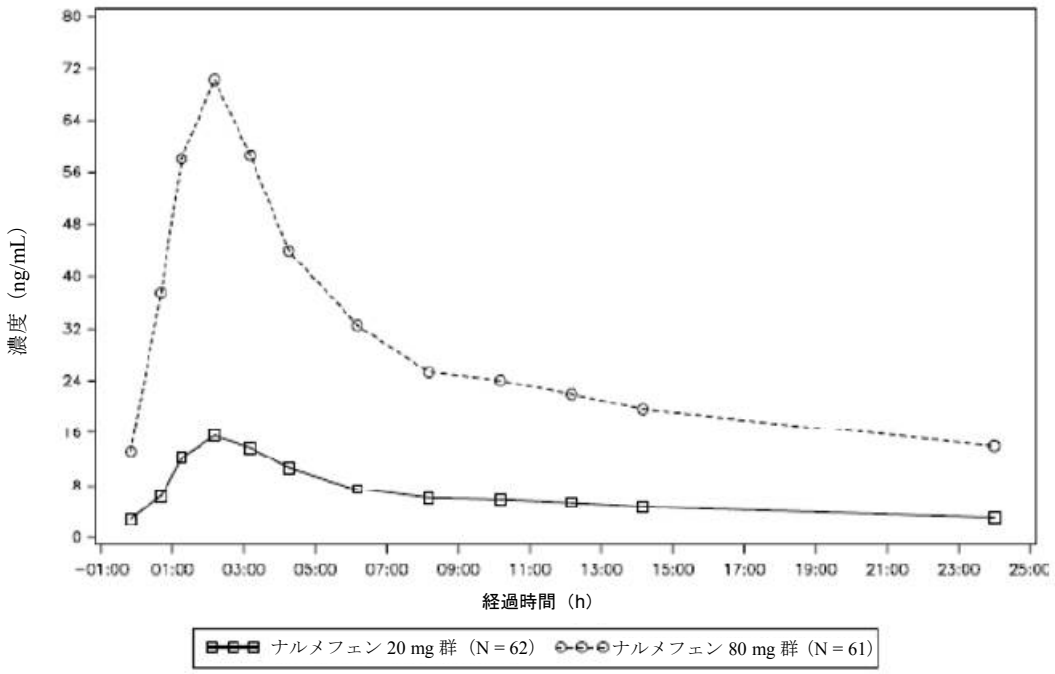


図 2.7.2.2-8　　ナルメフェン20又は80 mgを反復経口投与したときの血漿中ナルメフェン濃度（算術平均値）（線形目盛）－BTT31-CD005 試験

N = 被験者数
<資料番号 5.3.4.1-01：Figure 11.4-7 より引用>

表 2.7.2.2-12　　ナルメフェン20及び80 mgを反復経口投与したときのナルメフェンの薬物動態パラメータ及び QTc 値－BTT31-CD005 試験

パラメータ	ナルメフェン 20 mg	ナルメフェン 80 mg	20 mg/80 mg の算術平均比 [a]
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	150.8 (37.3)	652.5 (24.3)	4.33
C_{max} (ng/mL)	20.6 (48.5)	91.2 (32.3)	4.43
t_{max} (h)	2.2 (0.7, 4.3)	2.2 (0.6, 4.3)	-
$t_{1/2}$ (h)	14.3 (32.4)	15.3 (36.9)	1.07
QTcI (msec)[b] （両側 90% CI）	5.4459 (1.5208-9.3710)	5.5675 (1.6126-9.5224)	1.02
QTcF (msec)[b] （両側 90% CI）	4.8719 (0.8287-8.9152)	4.2123 (0.3884-8.0363)	0.86

CI = 信頼区間，CV = 変動係数
薬物動態パラメータの値は算術平均値（CV%）を表す。ただし，t_{max} は中央値（最小値，最大値）を表す。
[a]：表中のナルメフェン 80 mg の値をナルメフェン 20 mg の値で除した。
[b]：反復投与 7 日目の時間を一致させた QTcI（又は QTcF）のナルメフェン群とプラセボ群との平均値の差（ベースライン値による調整後）の値を表す。反復投与 7 日目における最大値を示した。
<資料番号 5.3.4.1-01：Table 11.4-1, 11.4-2, 11.4-8, 11.4-9, 14.2.1.6.1, 14.2.1.6.2 より引用>

(2)　薬力学的作用の結果

主要評価項目及び副次的評価項目は，それぞれ反復投与 7 日目の時間を一致させた QTcI 及び QTcF のナルメフェン群とプラセボ群との平均値の差(ベースライン値による調整後)とした。QTcI

及び QTcF の要約は表 2.7.2.2-12 に示した。

主要評価項目である QTcI のプラセボ群との平均値の差について，その最大値は，20 mg 投与では 5.4 msec，80 mg 投与では 5.6 msec であり，臨床的に問題となる延長は認められなかった。また，投与後のいずれの時点でも，ナルメフェン 20 mg 及び 80 mg の投与によって，QTcI のプラセボ群との平均値の差の両側 90%信頼区間（片側 95%信頼区間）の上限は 10 msec を超えなかった。さらに，QTcI に用量依存性の変化は認められなかった。

副次的評価項目である QTcF のプラセボ群との平均値の差については，その最大値は，20 mg 投与では 4.9 msec，80 mg 投与では 4.2 msec であった。また，QTcI と同様に，投与後のいずれの時点でも，ナルメフェン 20 mg 及び 80 mg の投与によって，QTcF のプラセボ群との平均値の差の両側 90%信頼区間（片側 95%信頼区間）の上限は 10 msec を超えなかった。

モキシフロキサシン（陽性対照）投与後の QTcI 及び QTcF のベースラインからの変化量をプラセボと比較したところ，それぞれ投与後 2 時間から 14 時間まで及び投与後 2 時間から 16 時間まで両側 90%信頼区間（片側 95%信頼区間）の上限が 10 msec を超えていた。このことから，本試験はナルメフェン投与時の QTcI 及び QTcF の閾値変化を検出する感度が十分であることが確認された。

2.7.2.2.10 母集団薬物動態解析（12735A：資料番号 5.3.3.5-01）

ナルメフェンの母集団薬物動態解析の報告書は，FDA[2]及び EMA[3]のガイダンスに準拠して作成した。

本母集団解析には，計 243 例の健康被験者からなる第 I 相 9 試験のデータを用いた。用いた試験の概要を表 2.7.2.2-13 に示した。

表 2.7.2.2-13 母集団薬物動態解析に用いた試験の要約－12735A 試験

No.	Protocol	Route of administration	Healthy subjects	Bioanalytical method	Study type
1	JF-1-121	p.o. solution + p.o. tablets	6	RIA	Bioavailability
2	CPH-101-0902	p.o. tablets	12	LC/MS/MS	PET
3	JF-1-101-101A	i.v.[a]	16	RIA	Tolerability/PK
4	R7	i.v. + p.o. solution	4	RIA	Bioavailability
5	09	i.v.	18	RIA	Tolerability/PK
6	CPH-101-1302	p.o. tablets	16	LC/MS/MS	Food effect
7	19	i.v.	36	RIA	Tolerability/PK elderly
8	21	i.v.	12	RIA	Hepatic impaired
9	BTT31-CD005	p.o. tablets	123	LC/MS/MS	QTc

p.o. = 経口投与，i.v. = 静脈内投与，RIA = ラジオイムノアッセイ，LC/MS/MS = 液体クロマトグラフィ・タンデム質量分析法，PK = 薬物動態

[a]：筋肉内投与のデータは本解析に含めず

<資料番号 5.3.3.5-01：Panel 1 より引用>

ラグタイムのない一次吸収及び一次消失を含む 2-コンパートメントを構造モデルとして用いた。個体間変動はクリアランス（CL），中央コンパートメントの分布容積（V2），コンパートメント間クリアランス（Q），末梢コンパートメントの分布容積（V3），吸収速度定数（k_a）及び絶対的バイオアベイラビリティ（F1）に設定し，対数誤差モデルを用いた。残差には比例誤差モデルを用い，測定方法の違いに対して等誤差項を追加で組入れた。

母集団薬物動態の最終モデルについて，コンディションナンバーが低値であったこと及びブートストラップ解析の結果から，推定値は安定的に求められたと判断した。高濃度域（> 100 ng/mL）で個別の血漿中濃度を低く予測する傾向がみられたものの，血漿中濃度の中央値及び薬物動態パラメータの中央値は，信頼区間に基づくと正しく推定されていた。また，母集団薬物動態モデルは，ナルメフェンの濃度－時間推移を適切に記述できていた。

母集団薬物動態解析から得られた薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2.2-14 に示した。

表 2.7.2.2-14　母集団薬物動態解析から得られたナルメフェンの薬物動態パラメータ－12735A 試験

N = 243	F1 (%)	CL (L/h)	V2 (L)
平均	41.4	60.1	232
RSE (%)	3.96	2.85	6.94
個体間変動(%)	22.4	20.2	82.7

N = 被験者数，RSE = 相対標準誤差（計算式：標準誤差/推定値 × 100）
<資料番号 5.3.3.5-01：Panel 4 及び 5 より引用>

共変量解析では，CL 及び V2 に対する，年齢，性別，体重，BMI 及び LBM の影響を検討した。さらに，k_a 及び F1 について製剤及び用量の影響を因子として検討した。以下の共変量と薬物動態パラメータとの間に統計学的に有意な関連性が認められた（$p < 0.005$）。

- 製剤は k_a に影響する：経口液剤の k_a（1.4/h）は錠剤（0.75/h）より大きかった。ただし，経口液剤のデータは 10 例と少なかった。
- LBM はナルメフェンの CL に影響する：LBM の増加に伴ってナルメフェンの CL が上昇した。LBM が 37.3 kg から 74.2 kg に増加すると CL が 46.7 L/h から 71.8 L/h に上昇した。
- 年齢は V2 に影響する：加齢に伴い，ナルメフェンの V2 が線形に減少した。18 歳から 80 歳までの年齢範囲で，V2 が 287 L から 156 L に減少した。

得られた最終モデルのパラメータ推定値及びモデル式を表 2.7.2.2-15 に示した。

表 2.7.2.2-15　　最終モデルのパラメータ推定値の要約－12735A 試験

Model Parameters	Parameter Estimate
Clearance (CL)	
Estimate (L/h)	60.4
RSE[a] (%)	2.30
IIV[b] (%)	18.9
LBM on CL (power)	
Estimate	0.626
RSE[a] (%)	19.3
Volume of distribution, central comp. (V2)	
Estimate (L)	266
RSE[a] (%)	13.90
IIV[b] (%)	74.8
Age on V2 (linear)	
Estimate (L)	-2.11
RSE[a] (%)	43.5
Inter-compartmental clearance (Q)	
Estimate (L/h)	109
RSE[a] (%)	5.38
IIV[b] (%)	46.8
Volume of distribution, peripheral comp. (V3)	
Estimate (L)	537
RSE[a] (%)	5.05
IIV[b] (%)	48.3
Absorption rate constant (k_a) for oral tablet	
Estimate (1/h)	0.751
RSE[a] (%)	13.2
IIV[b] (%)	79.3
Absorption rate constant (k_a) for oral solution	
Estimate (1/h)	1.40
RSE[a] (%)	24.0
Absolute bioavailability (F1)	
Estimate	0.406
RSE[a] (%)	3.37
IIV[b] (%)	20.3
Food on F1 (fractional change)	
Estimate	0.294
RSE[a] (%)	8.64
Proportional residual error	
Estimate	0.094
CV (%)	30.7
RSE[a] (%)	1.48

表 2.7.2.2-15　　最終モデルのパラメータ推定値の要約－12735A 試験（続き）

Model Parameters	Parameter Estimate
Additive residual error for RIA	
Estimate	0.00065
SD	0.0255
RSE[a] (%)	26.0

CV = 変動係数，RIA = ラジオイムノアッセイ，SD = 標準偏差

Note: Model 301.

[a] Relative standard error (RSE) was calculated as Standard Error/Estimate * 100.

[b] Inter-individual variability

The model for CL was as follows: $CL = 60.4 * (LBM/56.28)^{0.626}$

The model for V2 was as follows: V2 = 266 − 2.11 * (Age −28)

The food effect on F1 was as follows: F1 = 0.406 * (1 + 0.294 * FED), where FED = 0 under fasting condition, FED = 1 under fed condition.

<資料番号 5.3.3.5-01：Panel 11 より引用>

2.7.2.2.11　併合薬物動態解析（14019A：資料番号 5.3.3.5-02）

本併合薬物動態解析には，計 293 例の被験者からなる第 I 相 12 試験のデータを用いた。本解析には母集団薬物動態解析に用いたデータ（9 試験，表 2.7.2.2-13 参照）に加え，12393A 試験，12417A 試験，試験 22 及び JF-1-101-101A 試験の筋肉内投与のデータを含めた。

本解析では用量（20 mg）で標準化した薬物動態パラメータとそれらの個体間及び個体内変動の算出を行った。高齢者（試験 19），肝機能障害患者（12417 試験及び試験 21）及び腎機能障害患者（試験 22）並びに食後のデータ（CPH-101-1302 試験）は，用量標準化薬物動態パラメータに関する解析対象から除いた。また，本解析では各試験の薬物動態パラメータの再算出を行い，各試験の中で算出及び報告されたパラメータ値との間で，パラメータ算出法の違いによる大きな違いがないかの確認を行った。

ナルメフェン，ナルメフェン抱合体，ノルナルメフェン及びノルナルメフェン抱合体の用量（20 mg）で標準化した薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-16 に示した。

また，ナルメフェンを反復経口投与したときの累積係数について，本併合薬物動態解析の中で，CPH-101-0902 試験のデータを用いて算出した。累積係数の算出は，ナルメフェン 20 mg の単回投与後及び 7 回反復投与後の曝露量（$AUC_{0\text{-}tau}$，tau は 24 時間）より行った。ナルメフェン，ナルメフェン抱合体，ノルナルメフェン及びノルナルメフェン抱合体の累積係数はそれぞれ 1.30，1.89，1.87 及び 1.68 であった。

表 2.7.2.2-16　用量標準化薬物動態パラメータ[a]（算術平均値及び SD）－14019A 試験

	$AUC_{0\text{-}tau,M\text{-}D}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}inf,S\text{-}D}$ (ng·h/mL)	$C_{max,S\text{-}D}$ (ng/mL)	$C_{max,M\text{-}D}$ (ng/mL)	t_{max}[b] (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V_Z/F (L)
ナルメフェン								
N	135	56	57	135	192	222	191	176
平均	154	131	16.5	22.3	1.5	12.5	169	3200
SD	48.9	39.6	6.63	9.10	0.5, 6.0	5.41	286	3770
ナルメフェン抱合体[c]								
N	12	41	41	12	53	60	NA	NA
平均	915	1010	165	186	1.0	11.7	NA	NA
SD	232	507	97.2	62.0	0.5, 3.0	2.33	NA	NA
ノルナルメフェン[d]								
N	135	14	41	135	176	81	NA	NA
平均	33.3	29.7	2.36	3.24	2.0	31.9	NA	NA
SD	13.1	10.0	0.862	1.26	0.5, 4.25	18.1	NA	NA
ノルナルメフェン抱合体[c]								
N	12	32	40	12	52	52	NA	NA
平均	195	221	14.9	17.5	3.0	16.3	NA	NA
SD	50.4	60.3	4.53	4.17	1.5, 6.0	4.91	NA	NA

S-D = 単回投与，M-D = 反復投与，N = 被験者数，SD = 標準偏差，NA = 該当せず

[a]：腎機能及び肝機能が正常な 67 歳未満の被験者にナルメフェンを空腹時投与する生物薬剤学試験及び臨床薬理試験から得られたデータに基づく。$t_{1/2}$ を除き，すべての薬物動態パラメータの算出値はナルメフェンの単回及び反復経口投与時のデータに基づく。$t_{1/2}$ はナルメフェンの単回経口投与，反復経口投与及び静脈内投与に基づいて算出。ナルメフェン 20 mg の用量にデータを標準化した。

[b]：t_{max} は中央値及び範囲（最小値，最大値）を表す。

[c]：グルクロニド及びスルファートの合計

[d]：血漿中濃度が速やかに定量下限未満となり消失相の確認ができなかったため，$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び $t_{1/2}$ の結果はやや不確実である。

<資料番号 5.3.3.5-02：Panel 4 及び Table 11, 13, 15 より引用>

ナルメフェンを経口投与したときのナルメフェン，ノルナルメフェン及びそれらの抱合体の薬物動態パラメータについて個体間及び個体内の変動を表 2.7.2.2-17 に示した。ナルメフェン及び 3 種類の代謝物の $AUC_{0\text{-}inf}$，C_{max}，経口クリアランス及び $t_{1/2}$ の個体内変動はおおむね小さく，9%～37%であった。一方，個体間変動はおおむね中等度であり，22%～45%であった。

表 2.7.2.2-17　ナルメフェンを経口投与したときのナルメフェン，ノルナルメフェン及びそれらの抱合体の薬物動態パラメータの個体間及び個体内変動（CV%）－14019A 試験

パラメータ	個体間/個体内変動			
	ナルメフェン	ナルメフェン抱合体[a]	ノルナルメフェン[b]	ノルナルメフェン抱合体[a]
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	36.9/9.9	27.6/12.4	28.5/NA	39.7/8.8
C_{max} (ng/mL)	44.2/30.7	40.3/22.7	41.8/25.8	40.6/12.7
$t_{1/2}$ (h)	29.5/15.2	21.6/11.5	45.3/36.8	29.1/23.4
CL/F (L/h)	36.9/9.8	NA	NA	NA

NA = 該当せず，CV = 変動係数

[a]：グルクロニド及びスルファートの合計

[b]：血漿中濃度が速やかに定量下限未満となり消失相の確認ができなかったため，$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び $t_{1/2}$ の結果はやや不確実である。

<資料番号 5.3.3.5-02：Table 84～87 より引用>

再算出した薬物動態パラメータの値は，各試験の総括報告書で報告されている薬物動態パラメータの値とほぼ同じであった。ナルメフェン（表 2.7.2.5-1 参照），ノルナルメフェン及びそれらの抱合体の $AUC_{0\text{-}inf}$ 又は $AUC_{0\text{-}tau}$，$AUC_{0\text{-}t}$，C_{max}，経口クリアランス及び CL（ナルメフェンのみ）について，総括報告書に記載されているデータと再算出した算術平均値を比較したところ，その差はおおむね 5%未満であった。13505A 試験，15084A 試験の腎機能正常者，13513A 試験及び 339-102-00003 試験のデータは本併合薬物動態解析には含めなかったものの，これらの試験の薬物動態パラメータは本解析から得られた薬物動態パラメータとおおむね一致していた。

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　薬物動態

2.7.2.3.1.1　吸収

ナルメフェンは，20 mg（液剤及び錠剤）の単回経口投与後，速やかに吸収され（t_{max}：1.5 時間），平均 C_{max} は 16.5 ng/mL，平均 $AUC_{0\text{-}inf}$ は 131 ng·h/mL であった（14019A 試験）。

母集団薬物動態解析（12735A 試験）から，ナルメフェン錠剤の k_a は 0.75/h であった。また，ナルメフェン経口投与時の F1 は 41%であった。

食事が吸収に及ぼす影響は，13505A 試験の結果からは認められなかった。CPH-101-1302 試験及び CPH-101-1302 試験のデータを含む母集団薬物動態解析（12735A 試験）の結果によると，食後投与で曝露量が増加したが［CPH-101-1302 試験では食後に $AUC_{0\text{-}inf}$ が 30%増加，C_{max} が 50%上昇。12735A 試験では F1 が 41%（空腹時）から 53%（食後）に上昇。］，40 mg を超える高用量を投与しても安全性上の懸念は認められなかった（CTD 2.7.4.5.5 参照）ことを考慮すると，臨床的には大きな問題はないと考えられた。

なお，絶対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響の詳細については，CTD 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法に記載した。

2.7.2.3.1.2　分布

ナルメフェンを 80 mg まで単回及び反復経口投与したときの V_z/F は約 3200 L であり（14019A 試験），ナルメフェン 2～24 mg を単回静脈内投与したときの V_{ss} は 346～679 L（JF-1-101-101A 試験，表 2.7.2.5-1 参照）であったことから，血管外に広く分布することが示唆される。

関連する脳領域の PET（CPH-101-0902 試験）に基づくμ-オピオイド受容体占有率データより，ナルメフェン 20 mg 単回経口投与後 3 時間以内の受容体占有率は 94%～100%であり，ナルメフェンが血液脳関門を通過することが示された。

2.7.2.3.1.3　たん白結合

ナルメフェンのヒト血漿たん白結合率は平均して約 30%であり，ナルメフェンの濃度 400 ng/mL まで検討した結果，濃度には依存しないと考えられた（BTT31-AD036 試験，13235 試験）。

2.7.2.3.1.4　代謝

ナルメフェンは速やかに広範に代謝され，その生体内変換はヒドロキシル化，*N*-脱アルキル化，グルクロン酸抱合，硫酸抱合による（図 2.7.2.2-2 参照）。

血漿中に最も多く認められる主要代謝物は，ナルメフェン 3-O-グルクロニドである（13081 試験，12393A 試験，JF-1-137 試験）。主要代謝酵素は UGT2B7 であり，UGT1A3 及び UGT1A8 も関与する。UGT1A8 は肝外組織内のナルメフェンのグルクロン酸抱合に関与する（13839 試験）。ナルメフェンの一部はノルナルメフェン（脱アルキル化ナルメフェン）に代謝され，この代謝には CYP3A4/5 が主に関与していると考えられる（13841 試験）。ナルメフェンの一部はナルメフェン 3-O-スルファートにも代謝される（14020 試験）。ノルナルメフェンは更にノルナルメフェ

ン 3-O-グルクロニド及びノルナルメフェン 3-O-スルファートに代謝される（13081 試験及び 14020 試験）。

ナルメフェン 3-O-グルクロニド, ノルナルメフェン及びノルナルメフェン 3-O-スルファートは, オピオイド受容体に対する親和性がナルメフェンと比較して弱い（CTD 2.6.2.2.1.4 (1)及び(3)参照）。一方，ナルメフェン 3-O-スルファートはオピオイド受容体に対しナルメフェンと同等の作用を有すると考えられるが（CTD 2.6.2.2.1.4 (2)参照），本代謝物の血漿中濃度はナルメフェンの 10%未満であるため（13081 試験，17304 試験及び表 2.7.2.2-3 参照），ヒトでのナルメフェンの薬理作用への寄与は小さいと考えられた。

2.7.2.3.1.5　排泄

ナルメフェンのクリアランスの主要機序はグルクロン酸抱合による代謝であり，ナルメフェン及び代謝物は主として腎排泄される。

併合薬物動態解析（14019A 試験）でナルメフェンの経口クリアランス（CL/F）は 169 L/h と算出され, 母集団薬物動態解析（12735A 試験）によるナルメフェンの CL は 60.1 L/h と推定された。併合薬物動態解析（14019A 試験）で推定された $t_{1/2}$ は 12.5 時間であった。

ナルメフェン 20 mg の単回経口投与後 240 時間までに，ナルメフェン及び代謝物（総放射能として）の 71%が尿中に排泄され，20%が糞中に排泄された（12393A 試験）。^{14}C-ナルメフェンを静脈内投与した初回のマスバランス試験（JF-1-137 試験）から得られたナルメフェン排泄データも，12393A 試験のデータとほぼ一致している。

投与したナルメフェンの大半はナルメフェン 3-O-グルクロニド（投与量の 54%）として尿中排泄された。ナルメフェン，ナルメフェン 3-O-スルファート，ノルナルメフェン，ノルナルメフェン 3-O-グルクロニド，ノルナルメフェン 3-O-スルファートの尿中排泄は，いずれも投与量の 3%以内であった（13081 試験）。

12393A 試験，JF-1-137 試験及び 13081 試験の結果に加えて，静脈内投与後のナルメフェン未変化体の CL_R（0.0780 L/h/kg）が CL（0.7856 L/h/kg）のごく一部であったことから（試験 22），ナルメフェンの消失には肝代謝の寄与が大きいことが示唆される。

2.7.2.3.1.6　代謝物の薬物動態

併合薬物動態解析（14019A 試験）から得られたナルメフェン抱合体，ノルナルメフェン，ノルナルメフェン抱合体の薬物動態パラメータ（表 2.7.2.2-16 参照）によると，ナルメフェン抱合体の平均曝露量は，ナルメフェンの平均曝露量と比較して，$AUC_{0\text{-inf}}$ に基づくと約 8 倍，C_{max}（単回投与時）に基づくと 10 倍であった。ノルナルメフェン及びノルナルメフェン抱合体の平均曝露量（$AUC_{0\text{-inf}}$ に基づく）は，ナルメフェンの平均曝露量と比較して，それぞれ 0.2 倍及び 1.7 倍であった。いずれの代謝物も t_{max} は速く（投与後 3 時間以内），ナルメフェンが速やかに代謝されることが示された。ナルメフェン抱合体及びノルナルメフェン抱合体の $t_{1/2}$ はナルメフェンと同程度であったが，ノルナルメフェンの $t_{1/2}$ は明らかに長かった（31.9 時間）。

ナルメフェン 3-O-グルクロニド，ナルメフェン 3-O-スルファート，ノルナルメフェン，ノルナルメフェン 3-O-グルクロニド及びノルナルメフェン 3-O-スルファートの $AUC_{0\text{-inf}}$ 又は $AUC_{0\text{-t}}$ は，^{14}C-ナルメフェンを単回経口投与したとき（12393A 試験）の血漿中濃度データより算出された

（13081 試験，17304 試験，14020 試験及び表 2.7.2.2-3 参照）。ナルメフェン 3-O-グルクロニド，ノルナルメフェン，ノルナルメフェン 3-O-グルクロニド及びノルナルメフェン 3-O-スルファートの $AUC_{0\text{-}inf}$ は，それぞれナルメフェンの約 12 倍，約 0.2 倍，約 0.4 倍及び約 0.9 倍であった。ナルメフェン 3-O-スルファートの血漿中濃度は，ナルメフェンの約 10%の濃度で投与後 3 時間まで検出された。

2.7.2.3.1.7　反復投与時の薬物動態

CPH-101-0902 試験では，ナルメフェン 20 mg の単回経口投与後と反復経口投与後の薬物動態を比較し，13505A 試験では，ナルメフェン 20 又は 40 mg の単回経口投与後と反復経口投与後の薬物動態を比較した。

CPH-101-0902 試験での比較については，併合薬物動態解析（14019A 試験）の中で，ナルメフェン，ノルナルメフェン，ナルメフェン抱合体及びノルナルメフェン抱合体の曝露量の累積係数（tau を 24 時間とし，1 及び 7 日目の $AUC_{0\text{-}tau}$ に基づく）を算出した。ナルメフェンの累積係数は 1.30 と算出され，代謝物（ノルナルメフェン，ナルメフェン抱合体，ノルナルメフェン抱合体）の累積係数は 1.68～1.89 であった。なお，本試験の血漿中ナルメフェン濃度の結果から，ナルメフェンは反復投与 7 日以内に定常状態に達していた。

13505A 試験では，ナルメフェンの累積係数（1 及び 5 日目の $AUC_{0\text{-}24h}$ に基づく）は 1.20～1.46 であった。

これらの結果から，ナルメフェン及び代謝物の反復投与後の血漿中濃度変化は大きいものではなく，40 mg を超える高用量を投与しても安全性上の懸念は認められなかった（CTD 2.7.4.5.5 参照）ことを考慮すると，臨床的には大きな問題はないと考えられた。ナルメフェンの累積の程度は，薬物動態が線形性を示し（2.7.2.3.1.8 参照），$t_{1/2}$ が 12.5 時間（14019A 試験）であることから推測されるとおりであった。

2.7.2.3.1.8　用量比例性

BTT31-CD005 試験（ナルメフェン 20 及び 80 mg を投与）及び 13505A 試験（ナルメフェン 20 及び 40 mg を投与）では，ナルメフェン（錠剤）をそれぞれ 7 日間及び 5 日間反復経口投与して用量に対するナルメフェンの曝露量又はクリアランスの関係を検討した。

BTT31-CD005 試験では，用量を 20 mg から 80 mg に増量すると C_{max} が 4.4 倍，$AUC_{0\text{-}tau}$ が 4.3 倍になった。

13505A 試験で 20 又は 40 mg を投与したところ，日本人男女及び白人女性では体重で補正した経口クリアランスに用量間の差は認められなかった。唯一，白人男性において，40 mg 群が 20 mg 群よりも体重で補正した経口クリアランスが 30%小さかった。

両試験の結果から，20 mg から 80 mg までおおむね用量比例性が示された。

各試験で認められた用量比例性は，母集団薬物動態解析（12735A 試験）で線形モデルをデータに当てはめられたことからも確認された。

また，13505A 試験で日本人男性に 20 mg を単回経口投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は，日本人男性に 10 mg を単回経口投与したとき（339-102-00003 試験）の約 2 倍であった（いずれも空腹時データ。13505A 試験のデータは 2.7.1.2.3.1 の表 2.7.1.2-1 参照）。

以上より，ナルメフェンは 10～80 mg（経口投与）の用量範囲で線形の薬物動態プロファイルを示すと考えられた。

2.7.2.3.1.9　個体間変動及び個体内変動

併合薬物動態解析（14019A 試験）で算出したナルメフェン，ノルナルメフェン及びそれらの抱合体の $AUC_{0\text{-}inf}$，C_{max}，経口クリアランス（ナルメフェンのみ）及び $t_{1/2}$ の個体間変動と母集団薬物動態解析（12735A 試験）で算出したナルメフェンの CL，V2 及び F1 の個体間変動の結果を要約すると，V2 の個体間変動が大きかった（83%）ことを除き，個体間変動は中等度（20%～45%）であった。併合薬物動態解析（14019A 試験）で算出したナルメフェン，ノルナルメフェン及びそれらの抱合体の個体内変動はおおむね小さかった（9%～37%）。

2.7.2.3.2　内因性要因の影響

2.7.2.3.2.1　年齢の影響

年齢の影響について，母集団薬物動態解析（12735A 試験）の共変量解析から検討した。

母集団薬物動態解析（12735A 試験）の共変量解析の結果*，加齢（18～80 歳）とともに V2 が線形に減少することが示されたが，C_{max} 及び AUC に与える影響は小さく（表 2.7.2.3-1），ナルメフェンの薬物動態は年齢による影響を受けないと考えられた。

*高齢者の薬物動態は静脈内投与後のデータ（資料番号 5.3.3.1-04）を用いた。

表 2.7.2.3-1　　母集団薬物動態解析結果から推定したナルメフェンの C_{max} 及び AUC に対する年齢の影響

用法	年齢	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	C_{max} 比 [a]	AUC 比 [a]
10 mg 投与時					
単回	18	5.41 [5.90 (0.203); 5.56-6.23]	48.1 [50.8 (1.06); 49.1-52.6]	1.00	1.00
単回	30	5.96 [6.77 (0.262); 6.33-7.20]	51.3 [54.3 (1.19); 52.3-56.3]	1.10	1.07
単回	50	6.28 [7.07 (0.244); 6.67-7.48]	51.3 [54.7 (1.06); 52.9-56.4]	1.16	1.07
単回	60	6.57 [7.09 (0.268); 6.65-7.53]	52.4 [53.4 (0.940); 51.8-54.9]	1.21	1.09
単回	80	7.16 [8.57 (0.391); 7.93-9.22]	53.2 [54.5 (1.08); 52.7-56.2]	1.32	1.11
反復	18	7.00 [8.17 (0.302); 7.68-8.67]	68.1 [72.1 (1.47); 69.7-74.5]	1.00	1.00
反復	30	7.06 [8.04 (0.296); 7.55-8.53]	66.4 [70.4 (1.45); 68.0-72.8]	1.01	0.98
反復	50	7.10 [8.18 (0.276); 7.73-8.64]	65.4 [71.1 (1.40); 68.8-73.4]	1.01	0.96
反復	60	7.68 [8.89 (0.311); 8.38-9.41]	65.2 [68.0 (1.28); 65.9-70.1]	1.10	0.96
反復	80	8.57 [10.0 (0.413); 9.34-10.7]	69.5 [72.5 (1.43); 70.1-74.8]	1.22	1.02
20 mg 投与時					
単回	18	11.4 [12.7 (0.471); 12.0-13.5]	95.9 [102.1 (1.87); 99.0-105.2]	1.00	1.00
単回	30	11.6 [13.3 (0.558); 12.4-14.2]	101.6 [106.6 (2.36); 102.7-110.4]	1.02	1.06
単回	50	12.6 [14.1 (0.551); 13.2-15.1]	103.6 [107.2 (2.04); 103.8-110.5]	1.10	1.08
単回	60	13.6 [15.7 (0.614); 14.7-16.7]	104.7 [110.2 (2.21); 106.6-113.9]	1.19	1.09
単回	80	14.0 [16.9 (0.740); 15.7-18.1]	109.6 [111.8 (2.03); 108.4-115.1]	1.22	1.14
反復	18	12.9 [14.8 (0.536); 13.9-15.7]	135.0 [139.5 (2.80); 134.9-144.1]	1.00	1.00
反復	30	14.3 [15.5 (0.491); 14.7-16.3]	132.0 [140.8 (2.78); 136.3-145.4]	1.10	0.98
反復	50	14.7 [16.6 (0.572); 15.6-17.5]	133.2 [138.5 (2.61); 134.2-142.8]	1.14	0.99
反復	60	15.5 [17.3 (0.561); 16.3-18.2]	133.5 [139.4 (2.78); 134.8-144.0]	1.20	0.99
反復	80	16.6 [18.9 (0.612); 17.9-19.9]	133.2 [140.5 (2.71); 136.0-144.9]	1.29	0.99

体重 70 kg の男性に，ナルメフェンを錠剤として空腹時に経口投与した場合を仮定し，最終モデルの推定値を用いて，200 回のシミュレーションを行い，中央値［平均値 (標準誤差) ; 90%信頼区間］を示した。

[a] 18 歳の値との中央値の比

90%信頼区間は算術平均値 ± 1.65 × 標準誤差で算出した。

<資料番号 5.3.3.5-01：Panel 11 をもとに作成>

2.7.2.3.2.2　性別の影響

性別の影響について，母集団薬物動態解析（12735A 試験）の共変量解析及び 13505A 試験から検討した。

母集団薬物動態解析（12735A 試験）の共変量解析で，女性 68 例（28%）及び男性 175 例（72%）のデータを用い，性別を因子として CL 及び V2 に対してその影響を検討したところ，ナルメフェンの薬物動態に有意な性別の影響は認められなかった。CL については体格（LBM）の影響が認められた。13505A 試験における検討でも，体重で補正した経口クリアランスに対する性別の影響は認められなかった。

以上より，ナルメフェンの薬物動態は性別による影響を受けないと考えられた。

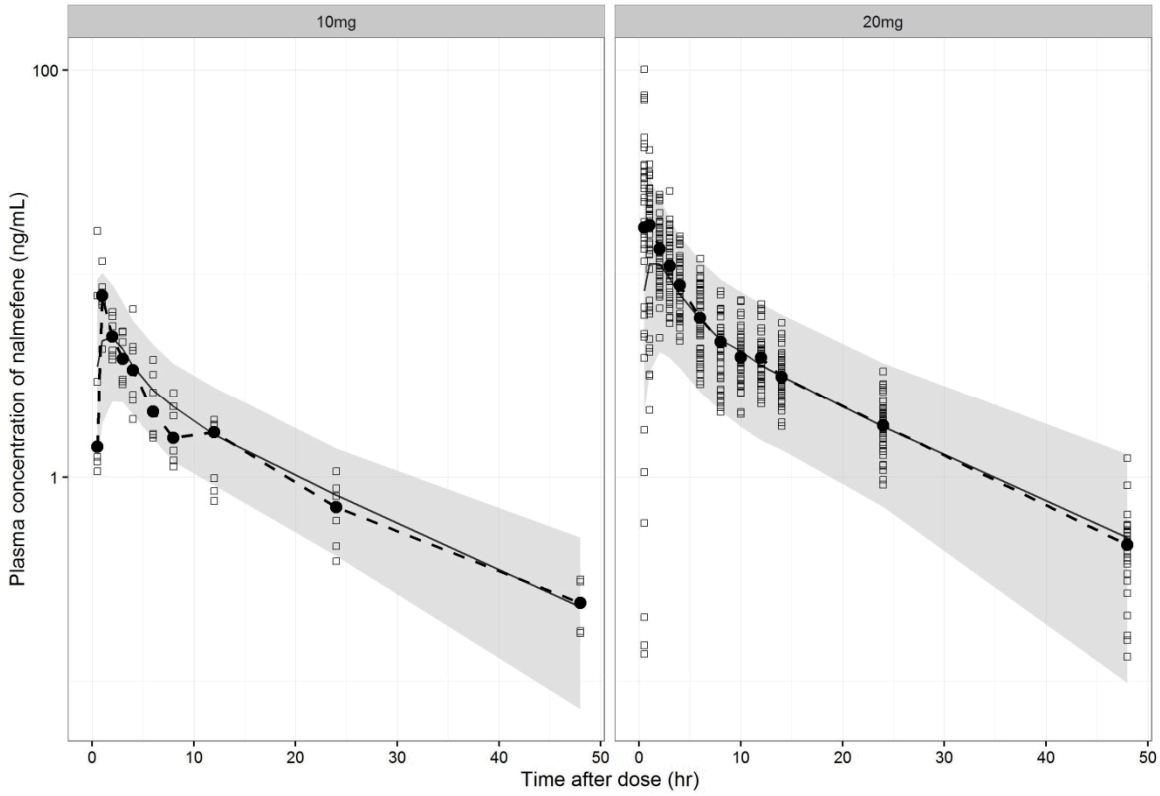
2.7.2.3.2.3　人種の影響

人種の影響について，13505A 試験から検討した。さらに，外国人のデータで行った母集団薬物動態解析（12735A 試験）の結果の日本人集団への当てはまりを確認することにより検討した。

13505A 試験では，日本人と白人を対象として，ナルメフェンの薬物動態に対する人種の影響を検討した。その結果，経口クリアランスに対する人種の影響が示され，白人と比較して日本人の方が小さい値を示した。しかし，経口クリアランスを体重で補正したところ，人種間で概して差は認められなかった。CL に対する体格（LBM）の影響は，母集団薬物動態解析（12735A 試験）でも認められている。

母集団薬物動態解析（12735A 試験）の結果の日本人集団への当てはまりを確認するために，最終モデルのパラメータを用いてシミュレーションを行い，日本人集団（13505A 試験及び 339-102-00003 試験）から得られた 10 mg 及び 20 mg 単回経口投与後の血中濃度推移と比較した。シミュレーションでは最終モデルで共変量とされた LBM，年齢及び食事の有無について，13505A 試験及び 339-102-00003 試験での個別の値を用い，錠剤の k_a の値を用いた。その他の固定効果，変量効果は最終モデルの推定値で固定して，200 回のシミュレーションを行った。

単回投与後の各用量でのシミュレーション結果と実測値の比較を図 2.7.2.3-1 に示した。モデルからのシミュレーション値と日本人の実測値との間に大きな乖離は認められず，母集団解析結果は日本人集団にも適応可能なことが考えられた。



—：200 回シミュレーションの中央値
■：90 パーセント予測区間
□：個別の血中濃度実測値
●：各時点での血中濃度中央値

図 2.7.2.3-1　　母集団薬物動態解析（12735A 試験）の最終モデルからのシミュレーションと日本人薬物動態データの比較

<資料番号 5.3.3.5-01 : Panel 11，資料番号 5.3.3.3-01 : Listing 10 及び Table 9，資料番号 5.3.3.1-01 : 16.2.4 及び PKT-1 のデータより作成>

以上より，体重で補正したナルメフェンの薬物動態は人種による影響を受けないと考えられた。

2.7.2.3.3　　疾患の影響

2.7.2.3.3.1　肝機能障害

肝機能障害患者を対象とした 2 試験（12417A 試験及び試験 21）から，概して，肝機能障害患者は肝機能正常者よりナルメフェンの曝露量（$AUC_{0\text{-}inf}$）が大きく，経口クリアランス又はクリアランスが小さいことが示された。

12417A 試験でナルメフェン 20 mg を単回経口投与したときの $AUC_{0\text{-}inf}$ は，軽度及び中等度の肝機能障害患者では肝機能正常者と比較してそれぞれ 1.5 倍及び 2.9 倍であった。C_{max} は中等度の肝機能障害患者では肝機能正常者の 1.7 倍であったが，軽度の肝機能障害患者では肝機能正常者と同程度であった。軽度及び中等度の肝機能障害患者の経口クリアランスは肝機能正常者と比較してそれぞれ 35%及び 60%小さかった。一方，肝機能障害患者の $t_{1/2}$ は肝機能正常者と同程度であ

った。

肝機能障害患者にナルメフェンを静脈内投与した試験（試験 21）の結果も経口投与時の結果（12417A 試験）と同様，中等度又は高度の肝機能障害患者では肝機能正常者と比較して曝露量が大きかった。静脈内投与時の肝機能正常者と患者との曝露量の差（中等度及び高度の肝機能障害患者の平均 $AUC_{0\text{-inf}}$ は，いずれも肝機能正常者の約 1.5 倍）は経口投与時よりも小さかったが，これは初回通過効果がないことに起因すると考えられる。

以上より，2 試験とも肝機能障害患者ではナルメフェンの曝露量が大きくなった。しかし安全性及び忍容性に明らかな影響は認められなかった（CTD 2.7.4.5.1.5 参照）。

2.7.2.3.3.2　腎機能障害

腎機能障害患者を対象とした 2 試験（15084A 試験及び試験 22）から，概して，腎機能障害患者は腎機能正常者よりナルメフェン及びナルメフェン 3-O-グルクロニド（血漿中及び尿中の主要代謝物）の曝露量（$AUC_{0\text{-inf}}$）が大きく，経口クリアランス又はクリアランス（ナルメフェンのみ）が小さいことが示された。

試験 22 ではナルメフェン抱合体（グルクロニド及びスルファートの合計）として測定したが，ナルメフェン 3-O-スルファートは血漿中濃度及び尿中排泄率ともにナルメフェン 3-O-グルクロニドよりもかなり低いことから，その薬物動態パラメータの結果は主にナルメフェン 3-O-グルクロニドを反映していると考えられる。

15084A 試験でナルメフェン 20 mg を単回経口投与したときのナルメフェン及びナルメフェン 3-O-グルクロニドの $AUC_{0\text{-inf}}$ は，腎機能障害の重症度に従って増加した。軽度，中等度及び高度の腎機能障害患者の $AUC_{0\text{-inf}}$ を腎機能正常者と比較すると，ナルメフェンではそれぞれ 1.1 倍，1.4 倍及び 2.4 倍大きく，ナルメフェン 3-O-グルクロニドではそれぞれ 1.2 倍，2.3 倍及び 5.1 倍大きかった。C_{max} についても，ナルメフェン及びナルメフェン 3-O-グルクロニドともに腎機能障害の重症度に従って増加し，腎機能正常者と比較してそれぞれ 1.2～1.6 倍及び 1.3～1.8 倍高かった。ナルメフェンの経口クリアランスは，軽度腎機能障害患者では腎機能正常者と同程度であったが，中等度及び高度腎機能障害患者では腎機能正常者と比較してそれぞれ 22%及び 56%小さかった。$t_{1/2}$ について，ナルメフェンでは高度腎機能障害患者で腎機能正常者と比べて延長し（$t_{1/2}$ の平均値は，腎機能正常者の 16.5 時間に対して，高度腎機能障害患者では 27.0 時間），ナルメフェン 3-O-グルクロニドでは腎機能障害の重症度に従って延長した（$t_{1/2}$ の平均値は，腎機能正常者の 11.9 時間に対して，軽度，中等度及び高度腎機能障害患者でそれぞれ 12.6 時間，17.8 時間及び 25.1 時間）。

ESRD 患者にナルメフェン 1 mg を静脈内投与した試験（試験 22）の結果も経口投与時の結果（15084A 試験）と同様，腎機能障害患者では腎機能正常者と比較してナルメフェン及びナルメフェン抱合体の曝露量が大きかった。腎機能障害患者の血液透析後の $AUC_{0\text{-inf}}$ を腎機能正常者と比較すると，ナルメフェンでは 1.6 倍，ナルメフェン抱合体では 8.6 倍大きかった。腎機能障害患者のナルメフェンのクリアランスは，腎機能正常者と比較して 0.7 倍と小さかった。$t_{1/2}$ については，ナルメフェン及びナルメフェン抱合体ともに腎機能障害患者で腎機能正常者よりも延長した（ナルメフェン及びナルメフェン抱合体の $t_{1/2}$ の平均値は，腎機能正常者の 10.2 時間及び 13.9 時間に対して，高度腎機能障害患者では 26.1 時間及び 27.3 時間）。試験 22 では血液透析前後にナルメ

フェンを投与してナルメフェン及びナルメフェン抱合体の薬物動態パラメータを比較したが，透析の前と後とで大きな違いは認められなかった。

以上より，2 試験とも腎機能障害患者ではナルメフェン及びナルメフェン抱合体の曝露量が大きくなった。しかし安全性及び忍容性に明らかな影響は認められなかった（CTD 2.7.4.5.1.4 参照）。特に高度腎機能障害患者及び ESRD 患者では抱合体の曝露量が大きく，$t_{1/2}$ の延長もみられたが，ナルメフェン 3-O-グルクロニドはオピオイド受容体に対する親和性が弱いため（CTD 2.6.2.2.1.4 (1)参照），臨床的に大きな問題はないと考えられた。

2.7.2.3.4　薬物相互作用

複数の *in vitro* 試験の結果から，ナルメフェンとほかの薬剤との間で臨床的に意味のある薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられたため，アルコール相互作用試験（13513A 試験）を除いて，薬物相互作用の検討を目的とした臨床試験は実施していない。

2.7.2.3.4.1　相互作用薬としての検討

ナルメフェン及び代謝物（ナルメフェン 3-O-グルクロニド，ノルナルメフェン，ノルナルメフェン 3-O-グルクロニド，ノルナルメフェン 3-O-スルファート）の CYP 酵素（CYP1A2，CYP2A6，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1，CYP3A4/5）に対する阻害作用，ナルメフェンの UGT 酵素（UGT1A1，UGT1A4，UGT1A6，UGT1A9，UGT2B7）に対する阻害作用，及びナルメフェンのトランスポーター（MDR1，BCRP，MRP2，BSEP，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT1，OCT2）に対する阻害作用を検討するため，複数の *in vitro* 試験を実施した（13278 試験，14244 試験，13840 試験，13901 試験）。*In vitro* 試験の結果から，ナルメフェンと代謝酵素又はトランスポーターとの間に臨床的に意味のある相互作用は考えられなかった。また，ナルメフェンの CYP 酵素（CYP1A2，CYP2A6，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP3A4）に対する誘導作用を検討したところ（13284 試験），ナルメフェンは 10 μmol/L までの濃度で，いずれの CYP アイソザイムの活性も 2 倍以上上昇させず，顕著な mRNA レベルの上昇も引き起こさなかった。

以上より，ナルメフェンが阻害薬又は誘導薬として作用する薬物間相互作用の可能性は極めて低いと考えられた。

2.7.2.3.4.2　被相互作用薬としての検討

(1)　CYP 阻害の影響

CYP によるナルメフェンからノルナルメフェンへの代謝経路はナルメフェンの代謝全体のごく一部であり，また，40 mg を超える高用量を投与しても安全性上の懸念は認められなかった（CTD 2.7.4.5.5 参照）ことを考慮すると，CYP 阻害による臨床的に大きな問題はないと考えられた。

(2)　UGT 阻害の影響

肝内 UGT が他薬によって阻害されたときのナルメフェン薬物動態への影響は，肝機能障害の程度が肝内の UGT 活性低下の程度を反映するという報告[4]に基づき，肝機能障害患者を対象とした経口投与試験（12417A 試験）及び肝機能障害患者を対象とした静脈内投与試験（試験 21）の結

果から予測した。中等度の肝機能障害患者にナルメフェン 20 mg を経口投与したときの曝露量（$AUC_{0\text{-}inf}$）は肝機能正常者の 2.9 倍，高度の肝機能障害患者にナルメフェン 2 mg を単回静脈内投与したときの曝露量は肝機能正常者の 1.5 倍であった。

腎臓でも UGT1A8，UGT1A9，UGT1A10 及び UGT2B7 が発現しているため[5]，これらはナルメフェンのグルクロン酸抱合に関与すると考えられ，腎内 UGT の阻害薬の併用で薬物相互作用が生じる可能性がある。腎内 UGT が他薬によって阻害されたときのナルメフェン薬物動態への影響は，腎機能障害の程度が腎内の UGT 活性低下の程度を反映するという報告[6]に基づき，腎機能障害患者を対象とした経口投与試験（15084A 試験）及び腎機能障害患者を対象とした静脈内投与試験（試験 22）の結果から予測した。高度の腎機能障害患者にナルメフェン 20 mg を単回経口投与したときの曝露量（$AUC_{0\text{-}inf}$）は腎機能正常者の 2.4 倍，ESRD 患者にナルメフェン 1 mg を単回静脈内投与したときの曝露量は腎機能正常者の 1.6 倍であった。

また，主要代謝酵素が UGT の薬物では UGT 阻害時の AUC の増加は一般的に 2 倍以内と大きくは増加しないことを示唆する文献報告[7]がある。上記の肝及び腎機能障害患者で認められた曝露量の増加は 1.5～2.9 倍であり，文献報告と大きな相違はなかった。

以上の試験結果及び文献を踏まえ，40 mg を超える高用量を投与しても安全性上の懸念は認められなかった（CTD 2.7.4.5.5 参照）ことを考慮すると，UGT 阻害薬の併用によって，ナルメフェンの薬物動態に臨床的に問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

(3)　トランスポーター阻害の影響

ナルメフェンは MDR1，BCRP，MRP2，OATP1B1，OATP1B3 及び OCT1 の基質ではないことが *in vitro* 試験で明らかになっているため（13901 試験），他薬がこれらのトランスポーターを阻害することによるナルメフェンの薬物動態への影響はないと考えられた。

2.7.2.3.4.3　アルコールとの相互作用

13513A 試験の結果から，ナルメフェンとエタノールとの間に臨床的に意味のある薬物動態学的相互作用は認められなかった。ナルメフェンの $AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ とエタノールの $AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} について，併用無しに対する有りの幾何平均比の 90%信頼区間は，いずれも生物学的同等性の基準である 0.8～1.25 の範囲内であった。ナルメフェンの C_{max} はエタノールとの併用により 1.2 倍上昇したが（幾何平均比の 90%信頼区間は 1.096～1.371），40 mg を超える高用量を投与しても安全性上の懸念は認められなかった（CTD 2.7.4.5.5 参照）ことを考慮すると，臨床的に大きな問題はないと考えられる。また，*in vitro* 試験ではナルメフェンの ADH に対する阻害作用を検討したが，阻害は認められなかった（16350 試験）。

2.7.2.3.5　薬力学的作用

2.7.2.3.5.1　アルコールとの相互作用

13513A 試験での反応時間スコアの結果に基づくと，ナルメフェンを単独投与された被験者の投与後 10 時間までの成績全体の低下はわずかであった。ナルメフェンとエタノールの併用が反応時間スコアに及ぼす影響は，それぞれの単独投与時にみられる影響の和を超えないことが

示されたことから，ナルメフェンとアルコールとの薬力学的相互作用はないと考えられた。

ナルメフェン単独投与による識別機能に関する影響として，反応時間が最大で 33 msec 遅れた。これは 0.2‰の血中アルコール濃度で認められる影響と同等であった[8]。

2.7.2.3.5.2　μ-オピオイド受容体占有率

ナルメフェンは，μ-，δ-及びκ-オピオイド受容体それぞれに作用するオピオイド受容体調節薬である。μ-及びδ-オピオイド受容体に対しては拮抗薬として作用し，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選択的オピオイド受容体リガンドであることが *in vitro* 試験から明らかになっている（CTD 2.6.2.2.1.2 参照）。*In vivo* 試験からは飲酒量を低減することが示され，皮質－中脳辺縁系機能に作用してアルコール摂取を調節することによると示唆されている（CTD 2.6.2.2.2.3 参照）。

CPH-101-0902 試験でナルメフェン 20 mg を単回及び 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したところ，いずれも投与後 3 時間に最も高いμ-オピオイド受容体占有率（94%～100%）が認められた。単回及び反復投与ともに，その後同様に低下したが，投与後 26 時間まで高い受容体占有率（83%～100%）が続いた。

ナルメフェン 10 mg を投与したときのμ-オピオイド受容体占有率を直接検討した結果はないが，日本人男性及び女性にナルメフェン 20 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したとき（13505A 試験）の血漿中ナルメフェン濃度（中央値）を用いて，ナルメフェン 10 mg 経口投与時のμ-オピオイド受容体の占有率のシミュレーションを実施し，同じデータから 20 mg 経口投与時のシミュレーションも行った。10 mg と 20 mg との間で血漿中ナルメフェン濃度の用量比例関係は確認されているため（2.7.2.3.1.8 参照），10 mg 投与時の血漿中ナルメフェン濃度は 20 mg 投与時の 1/2 の値を用いた。シミュレーションに用いたモデルは，CPH-101-0902 試験における血漿中ナルメフェン濃度とμ-オピオイド受容体占有率の関係より構築した E_{max} モデルとした[9]。反復経口投与時のμ-オピオイド受容体の占有率と投与後の経過時間の関係を

表 2.7.2.3-2 に示した。本結果より，10 mg 及び 20 mg の 1 日 1 回投与で，80%以上の占有率がほぼ 24 時間又はそれ以上持続することが示唆された。

表 2.7.2.3-2　　μ-オピオイド受容体の占有率の持続時間（ナルメフェン 10 mg 及び 20 mg 反復経口投与時のシミュレーション）

μ-オピオイド受容体の占有率	ナルメフェン 10 mg	ナルメフェン 20 mg
95%	2.5 h	7 h
90%	8.5 h	19.5 h
80%	23 h	31.5 h
50%	45 h	58.5 h

2.7.2.3.6　　QTc への影響

ナルメフェンが心臓の再分極に及ぼす影響を検討した BTT31-CD005 試験で，投与量（20 及び 80 mg）と曝露量（反復経口投与 7 日目の C_{max} 及び AUC）との間にほぼ用量比例関係が認められ

たが，QTcI に用量依存性の変化は認められなかった。主要評価項目である時間を一致させた 7 日目の QTcI のナルメフェン 20 mg 群及び 80 mg 群とプラセボ群との平均値の差（ベースライン値による調整後）では，投与後のすべての時点で 90%信頼区間の上限が 10 msec 未満であった。このことより，治療曝露量を超えた曝露量でも QTc が延長しないことが示された。

2.7.2.4 特別な試験

該当する試験なし。

2.7.2.5　付録

表 2.7.2.5-1　臨床薬理試験のナルメフェン薬物動態パラメータの要約（算術平均値及び CV%）

試験番号	群，投与方法，投与量	N	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}tau}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	CL (L/h)	V_z/F (L)	V_z (L)
339-102-00003	単回，錠剤，10 mg	7	61.8 (29.1)		55.6 (35.2)	8.88 (37.6)	1.00 (0.50, 4.00)	12.1 (17.6)	158 (32.8)		2690 (27.5)	
JF-1-101-101A	単回，静脈内，2 mg（フリー体）[a]	4	14.9, 20.5		13.2, 19.0	5.2, 10.9	5, 15[b]	2.09, 3.63		97.5, 134		379, 652 351, 551[c]
JF-1-101-101A	単回，静脈内，6 mg（フリー体）[a]	4	60.4, 129		56.3, 120	36.0, 44.2	5, 5[b]	3.88, 8.97		46.6, 99.4		537, 964 413, 604[c]
JF-1-101-101A	単回，静脈内，12 mg（フリー体）[a]	4	152, 238		142, 234	72.3, 170.0	5, 5[b]	7.82, 9.80		50.5, 78.8		576, 889 346, 604[c]
JF-1-101-101A	単回，静脈内，24 mg（フリー体）[a]	4	330, 462		323, 453	98.9, 236.0	5, 15[b]	7.23, 9.54		51.9, 72.8		635, 983 395, 679[c]
JF-1-101-101A	単回，筋肉内，24 mg（フリー体）[d]	4	415 (52.8)[e]		408 (53.0)[e]	73.1 (10.3)[e]	0.75 (0.50, 1.00)	7.94 (1.32)[e]	58.7 (8.45)[e]		673 (153)[e]	
09	単回，静脈内，0.5 mg	6	6.913 (15.278)		6.086 (16.390)	1.773 (42.459)	0.083 (0.083, 0.083)	8.192 (16.808)		73.890 (16.827)		622.676 (16.773)
09	単回，静脈内，1 mg	6	17.031 (23.306)		16.240 (24.329)	3.160 (10.924)	0.250 (0.083, 0.250)	7.918 (33.347)		61.512 (23.668)		501.421 (17.564)
09	単回，静脈内，2 mg	5	33.998 (20.516)		32.943 (20.594)	5.751 (11.405)	0.083 (0.083, 0.500)	9.657 (17.047)		60.805 (20.105)		628.162 (20.629)

CV = 変動係数，SD = 標準偏差，N = 被験者数

表中の値は各試験の総括報告書より引用。t_{max} は中央値及び範囲（最小値，最大値）を表す。

特記のない限り経口投与。特記のない限り，ナルメフェンの投与量はナルメフェン塩酸塩として表す。ナルメフェン塩酸塩 20 mg はナルメフェンフリー体として 18.1 mg を含有。

[a]：パラメータ値は範囲（最小値，最大値）を表す，[b]：単位（min），[c]：下段は V_{ss} の値，[d]：14019A 試験で報告された値，[e]：SD 値

表 2.7.2.5-1　　臨床薬理試験のナルメフェン薬物動態パラメータの要約（算術平均値及び CV%）（続き）

試験番号	群，投与方法，投与量	N	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}tau}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	CL (L/h)	V_z/F (L)	V_z (L)
19	単回，静脈内，0.5 mg	10	7.922 (23.342)		7.146 (23.473)	2.021 (41.754)	0.083 (0.083, 0.250)	7.458 (35.462)		67.338 (30.948)		582.765 (25.718)
19	単回，静脈内，1 mg	11	18.064 (14.205)		16.699 (14.960)	6.650 (26.350)	0.083 (0.083, 0.083)	9.830 (40.051)		56.346 (13.745)		613.962 (30.734)
19	単回，静脈内，2 mg	12	32.930 (18.237)		31.578 (19.168)	17.491 (42.686)	0.083 (0.083, 0.083)	10.264 (18.543)		62.574 (17.944)		691.372 (24.618)
12393A	単回，液剤，20 mg（フリー体）	6	112 (12.6)		109 (13.3)	14.3 (22.7)	1.00 (1.00, 2.00)	12.1 (17.0)	180 (12.5)		3145 (21.6)	
13505A	日本人男性，反復 1 日目，錠剤，20 mg	8		137 (17.9)		30.8 (62.8)	1.00 (0.500, 2.00)					
13505A	白人男性，反復 1 日目，錠剤，20 mg	7		80.4 (13.1)		15.5 (72.9)	2.00 (0.500, 6.00)					
13505A	日本人女性，反復 1 日目，錠剤，20 mg	7		140 (21.5)		37.6 (82.0)	0.500 (0.500, 3.00)					
13505A	白人女性，反復 1 日目，錠剤，20 mg	7		110 (27.9)		27.8 (61.2)	0.500 (0.500, 3.00)					
13505A	日本人男性，反復 5 日目，錠剤，20 mg	7		187 (25.9)		44.1 (63.3)	0.500 (0.500, 3.00)	11.2 (16.2)	114 (29.6)		1807 (23.7)	
13505A	白人男性，反復 5 日目，錠剤，20 mg	7		116 (16.9)		23.8 (51.4)	1.00 (0.500, 3.00)	11.9 (15.2)	177 (19.7)		3058 (27.6)	

CV = 変動係数，N = 被験者数

表中の値は各試験の総括報告書より引用。t_{max} は中央値及び範囲（最小値，最大値）を表す。

特記のない限り経口投与。特記のない限り，ナルメフェンの投与量はナルメフェン塩酸塩として表す。ナルメフェン塩酸塩 20 mg はナルメフェンフリー体として 18.1 mg を含有。

表 2.7.2.5-1　　臨床薬理試験のナルメフェン薬物動態パラメータの要約（算術平均値及び CV%）（続き）

試験番号	群，投与方法，投与量	N	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}tau}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	CL (L/h)	V_z/F (L)	V_z (L)
13505A	日本人女性，反復	7		186		53.4	0.500	11.1	114		1761	
	5 日目, 錠剤, 20 mg			(25.3)		(62.4)	(0.500, 2.00)	(21.2)	(28.1)		(18.3)	
13505A	白人女性，反復	7		138		24.2	0.500	11.1	155		2447	
	5 日目, 錠剤, 20 mg			(27.5)		(68.9)	(0.500, 3.00)	(17.3)	(27.3)		(28.8)	
13505A	日本人男性，反復	7		272		51.4	2.00					
	1 日目, 錠剤, 40 mg			(16.0)		(96.0)	(0.500, 4.00)					
13505A	白人男性，反復	7		253		46.5	0.500					
	1 日目, 錠剤, 40 mg			(18.6)		(44.7)	(0.500, 2.00)					
13505A	日本人女性，反復	7		386		88.1	0.500					
	1 日目, 錠剤, 40 mg			(13.7)		(27.5)	(0.500, 2.00)					
13505A	白人女性，反復	7		240		45.5	2.00					
	1 日目, 錠剤, 40 mg			(15.9)		(64.0)	(0.500, 3.00)					
13505A	日本人男性，反復	7		351		82.1	0.500	12.1	117		1998	
	5 日目, 錠剤, 40 mg			(15.2)		(35.9)	(0.500, 3.00)	(18.2)	(20.1)		(10.4)	
13505A	白人男性，反復	7		345		44.4	1.00	14.2	119		2393	
	5 日目, 錠剤, 40 mg			(16.9)		(22.6)	(0.500, 2.00)	(23.0)	(15.4)		(19.3)	
13505A	日本人女性，反復	7		460		111	0.500	11.5	87.4		1438	
	5 日目, 錠剤, 40 mg			(8.04)		(46.8)	(0.500, 1.00)	(20.3)	(8.28)		(16.1)	
13505A	白人女性，反復	7		328		57.1	1.00	15.0	142		3365	
	5 日目, 錠剤, 40 mg			(37.6)		(41.5)	(0.500, 3.00)	(32.1)	(48.0)		(90.5)	

CV = 変動係数，N = 被験者数

表中の値は各試験の総括報告書より引用。t_{max} は中央値及び範囲（最小値，最大値）を表す。

特記のない限り経口投与。特記のない限り，ナルメフェンの投与量はナルメフェン塩酸塩として表す。ナルメフェン塩酸塩 20 mg はナルメフェンフリー体として 18.1 mg を含有。

表 2.7.2.5-1　　臨床薬理試験のナルメフェン薬物動態パラメータの要約（算術平均値及び CV%）（続き）

試験番号	群，投与方法，投与量	N	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}tau}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	CL (L/h)	V_z/F (L)	V_z (L)
12417A	肝機能正常，単回，錠剤，20 mg	8	97.4 (28.5)		94.7 (29.5)	15.1 (34.5)	1.00 (1.00, 1.00)	11.1 (13.7)	220 (28.7)		3465 (25.7)	
12417A	軽度肝機能障害，単回，錠剤，20 mg	8	145 (16.7)		141 (17.5)	16.4 (27.3)	1.00 (1.00, 2.00)	12.3 (22.3)	142 (20.0)		2477 (24.0)	
12417A	中等度肝機能障害，単回，錠剤，20 mg	8	297 (39.9)		293 (40.5)	25.3 (38.3)	1.00 (1.00, 3.00)	11.5 (30.8)	89.0 (78.5)		1258 (37.5)	
21	肝機能正常，単回, 静脈内, 2 mg,	12	34.3092 (11.3213)[a]			62.9096 (41.8375)[a]	0.0200, 0.0500[b]	10.1681 (2.2276)[a]		0.7856[c] (0.2342)[a]		912.5316 (299.8295)[a]
21	軽度肝機能障害，単回，静脈内，2 mg,	4	34.4093 (1.8122)[a]			56.9550 (30.7330)[a]	0.0200, 0.0700[b]	11.2189 (1.9989)[a]		0.6129[c] (0.0617)[a]		945.1768 (196.9840)[a]
21	中等度肝機能障害，単回，静脈内，2 mg,	5	49.7442 (12.5992)[a]			58.3220 (24.7338)[a]	0.0200, 0.0400[b]	12.2379 (2.4972)[a]		0.5297[c] (0.2249)[a]		722.9256 (128.6023)[a]
21	高度肝機能障害，単回，静脈内，2 mg,	3	51.9296 (20.6517)[a]			27.7400 (6.8815)[a]	0.0400, 0.0830[b]	12.1800 (1.9097)[a]		0.5538[c] (0.3456)[a]		733.4019 (215.3014)[a]

CV = 変動係数，SD = 標準偏差，N = 被験者数

表中の値は各試験の総括報告書より引用。t_{max} は中央値及び範囲（最小値，最大値）を表す。

特記のない限り経口投与。特記のない限り，ナルメフェンの投与量はナルメフェン塩酸塩として表す。ナルメフェン塩酸塩 20 mg はナルメフェンフリー体として 18.1 mg を含有。

[a]：SD 値，[b]：範囲（最小値，最大値）を表す，[c]：体重補正した値

表 2.7.2.5-1　　臨床薬理試験のナルメフェン薬物動態パラメータの要約（算術平均値及び CV%）（続き）

試験番号	群，投与方法，投与量	N	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}tau}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	CL (L/h)	V_z/F (L)	V_z (L)
15084A	腎機能正常，単回，錠剤，20 mg	7	121 (13.8)		115 (15.0)	12.8 (28.0)	1.00 (0.500, 2.00)	16.5 (52.0)	151 (13.4)		3533 (45.2)	
15084A	軽度腎機能障害，単回, 錠剤, 20 mg	9	126 (17.8)		122 (17.2)	14.1 (33.3)	1.00 (0.500, 2.00)	13.5 (23.1)	147 (18.1)		2800 (18.7)	
15084A	中等度腎機能障害，単回, 錠剤, 20 mg	8	177 (38.9)		171 (39.0)	18.0 (38.5)	1.00 (0.500, 4.00)	18.2 (36.7)	118 (41.4)		2797 (27.5)	
15084A	高度腎機能障害，単回, 錠剤，20 mg	8	293 (27.6)		279 (26.4)	20.8 (56.6)	1.00 (0.500, 2.00)	27.0 (22.4)	66.8 (34.8)		2470 (19.3)	
22	透析後，単回，静脈内，1 mg	8	28.3702 (9.0466)[a]		21.7046 (4.6110)[a]	6.8513 (2.3026)[a]	0.0833, 0.0833[b]	26.0970 (9.8948)[a]		0.5739[c] (0.2001)[a]		1374.279 (529.2988)[a]
22	透析前，単回，静脈内，1 mg	8	27.4780 (8.5774)[a]		22.1953 (7.1963)[a]	15.2300 (21.2706)[a]	0.0833, 0.0833[b]	25.6674 (17.2533)[a]		0.5888[c] (0.1819)[a]		1387.623 (800.0676)[a]
13513A	ナルメフェン + エタノールのプラセボ，単回，錠剤，20 mg	41	135[d] (23.8)		129 (26.1)	15.2 (32.6)	1.50 (0.500, 5.00)	11.8[d] (18.6)	157[d] (27.1)		2647[d] (26.7)	
13513A	ナルメフェン + エタノール，単回，錠剤，20 mg	32	141[e] (22.5)		134 (24.3)	18.4 (24.8)	1.50 (0.500, 2.50)	11.9[e] (18.2)	150[e] (27.4)		2534[e] (23.0)	

CV = 変動係数，SD = 標準偏差，N = 被験者数

表中の値は各試験の総括報告書より引用。t_{max} は中央値及び範囲（最小値，最大値）を表す。

特記のない限り経口投与。特記のない限り，ナルメフェンの投与量はナルメフェン塩酸塩として表す。ナルメフェン塩酸塩 20 mg はナルメフェンフリー体として 18.1 mg を含有。

[a]：SD 値，[b]：範囲（最小値，最大値）を表す，[c]：体重補正した値，[d]：N = 39，[e]：N = 3

表 2.7.2.5-1　　臨床薬理試験のナルメフェン薬物動態パラメータの要約（算術平均値及び CV%）（続き）

試験番号	群，投与方法，投与量	N	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}tau}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	CL (L/h)	V_z/F (L)	V_z (L)
CPH-101-0902	単回, 錠剤, 20 mg	12	144.8307 (28.6290)[a]			21.94 (10.02)[a]	0.75 (0.50, 3.00)	13.3969 (3.1293)[a]				
CPH-101-0902	反復 7 日目，錠剤，20 mg	12		136.4600 (31.6488)[a]		28.51 (10.04)[a]	0.98 (0.50, 2.00)	13.3832 (1.6306)[a]				
BTT31-CD005	反復 7 日目，錠剤，20 mg	62		150.752[b] (37.347)		20.579 (48.462)	2.170 (0.650, 4.250)	14.311[c] (32.411)				
BTT31-CD005	反復 7 日目，錠剤，80 mg	61		652.493[d] (24.252)		91.210 (32.292)	2.150 (0.630, 4.270)	15.261[e] (36.952)				

CV = 変動係数，SD = 標準偏差，N = 被験者数

表中の値は各試験の総括報告書より引用。t_{max} は中央値及び範囲（最小値，最大値）を表す。

特記のない限り経口投与。特記のない限り，ナルメフェンの投与量はナルメフェン塩酸塩として表す。ナルメフェン塩酸塩 20 mg はナルメフェンフリー体として 18.1 mg を含有。

[a]：SD 値，[b]：N = 60，[c]：N = 54，[d]：N = 57，[e]：N = 44

2.7.2.6　参考文献

1 ICH. ICH Harmonised Tripartite Guideline: The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs E14. 2005.

2 Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry: Population Pharmacokinetics. 1999.

3 European Medicines Agency (EMA). Guideline on Reporting the Results of Population Pharmacokinetic Analyses. CHMP/EWP/185990/06. 2007.

4 Congiu M, Mashford ML, Slavin JL, Desmond PV. UDP Glucuronosyltransferase mRNA Levels in Human Liver Disease. Drug Metab Dispos. 2002;30:129-34.

5 Kiang TK, Ensom MH, Chang TK. UDP-Glucuronosyltransferases and Clinical Drug-Drug Interactions. Pharmacol Ther. 2005;106:97-132.

6 Chu XY, Liang Y, Cai X, Cuevas-Licea K, Rippley RK, Kassahun K, et al. Metabolism and Renal Elimination of Gaboxadol in Humans: Role of UDP-Glucuronosyltransferases and Transporters. Pharm Res. 2009;26:459-68.

7 Williams JA, Hyland R, Jones BC, Smith DA, Hurst S, Goosen TC, et al. Drug-Drug Interactions for UDP-Glucuronosyltransferase Substrates: a Pharmacokinetic Explanation for Typically Observed Low Exposure (AUC_I/AUC) Ratios. Drug Metab Dispos. 2004;32:1201-8.

8 Grant SA, Millar K, Kenny GN. Blood Alcohol Concentration and Psychomotor Effects. Br J Anaesth. 2000;85:401-6.

9 Kyhl LE, Li S, Faerch KU, Soegaard B, Larsen F , Areberg J. Population Pharmacokinetics of Nalmefene in Healthy Subjects and Its Relation to μ-Opioid Receptor Occupancy. Br J Clin Pharmacol. 2016;81:290-300.