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)

2.7.6 個々の試験のまとめ

大塚製薬株式会社

目次

目次 2

略号一覧 5

2.7.6 個々の試験のまとめ 10

2.7.6.1 国内と海外の試験の有害事象について 18

2.7.6.2 生物薬剤学試験 19

2.7.6.2.1 錠剤と液剤の相対的バイオアベイラビリティ試験（外国人：JF-1-121 試験，添付資料番号 5.3.1.1-01）【参考資料】 19

2.7.6.2.2 液剤の絶対的バイオアベイラビリティ試験（外国人：R7 試験，添付資料番号 5.3.1.1-02）【参考資料】 25

2.7.6.2.3 食事の影響試験（外国人：CPH-101-1302 試験，添付資料番号 5.3.1.1-03）【参考資料】 33

2.7.6.3 臨床薬物動態試験 49

2.7.6.3.1 単回投与時の薬物動態試験（錠剤 10 mg）（日本人：339-102-00003 試験，添付資料番号 5.3.3.1-01）【評価資料】 49

2.7.6.3.2 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）（外国人：JF-1-101-101A 試験，添付資料番号 5.3.3.1-02）【参考資料】 59

2.7.6.3.3 単回投与時の薬物動態試験（注射剤 0.5～2 mg）（外国人：09 試験，添付資料番号 5.3.3.1-03）【参考資料】 70

2.7.6.3.4 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）（外国人：19 試験，添付資料番号 5.3.3.1-04）【参考資料】 79

2.7.6.3.5 ^{14}C-ナルメフェンを用いた薬物動態試験（液剤 20 mg）（外国人：12393A 試験，添付資料番号 5.3.3.1-05）【参考資料】 89

2.7.6.3.6 ^{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）（外国人：JF-1-137 試験，添付資料番号 5.3.3.1-06）【参考資料】 108

2.7.6.3.7 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）（日本人及び外国人：13505A 試験，添付資料番号 5.3.3.3-01）【評価資料】 111

2.7.6.3.8 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）（外国人：15084A 試験，添付資料番号 5.3.3.3-02）【参考資料】 174

2.7.6.3.9 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）（外国人：12417A 試験，添付資料番号 5.3.3.3-03）【参考資料】 196
2.7.6.3.10 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）（外国人：21 試験，添付資料番号 5.3.3.3-04）【参考資料】 219
2.7.6.3.11 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）（外国人：22 試験，添付資料番号 5.3.3.3-05）【参考資料】 237
2.7.6.3.12 アルコールとの薬物相互作用試験（外国人：13513A 試験，添付資料番号 5.3.3.4-01）【参考資料】 249
2.7.6.4 臨床薬力学試験 291
2.7.6.4.1 QTc 評価試験（外国人：BTT31-CD005 試験，添付資料番号 5.3.4.1-01）【参考資料】 291
2.7.6.4.2 PET 試験（外国人：CPH-101-0902 試験，添付資料番号 5.3.4.1-02）【参考資料】 342
2.7.6.5 有効性及び安全性試験 354
2.7.6.5.1 アルコール依存症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験（日本人：339-14-001 試験，添付資料番号 5.3.5.1-01）【評価資料】 354
2.7.6.5.2 アルコール依存症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験（外国人：12014A 試験，添付資料番号 5.3.5.1-02）【参考資料】 477
2.7.6.5.3 アルコール依存症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験（外国人：12023A 試験，添付資料番号 5.3.5.1-03）【参考資料】 573
2.7.6.5.4 アルコール依存症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検長期試験（外国人：12013A 試験，添付資料番号 5.3.5.1-04）【参考資料】 654
2.7.6.5.5 アルコール使用障害患者を対象とした可変用量でのプラセボ対照二重盲検試験（外国人：CPH-101-0801 試験，添付資料番号 5.3.5.1-05）【参考資料】 746
2.7.6.5.6 アルコール使用障害患者を対象とした可変用量でのプラセボ対照二重盲検試験（外国人：CPH-101-0701 試験，添付資料番号 5.3.5.1-06）【参考資料】 823
2.7.6.5.7 アルコール使用障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験（外国人：CPH-101-0299 試験，添付資料番号 5.3.5.1-07）【参考資料】 864
2.7.6.5.8 アルコール使用障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験（外国人：CPH-101-0399 試験，添付資料番号 5.3.5.1-08）【参考資料】 1074
2.7.6.5.9 アルコール依存症患者を対象とした継続長期試験（日本人：339-14-002 試験，添付資料番号 5.3.5.2-01）【評価資料】 1106

2.7.6.5.10　アルコール使用障害患者を対象とした可変用量での長期試験（外国人：CPH-101-0400 試験，添付資料番号 5.3.5.2-02）【参考資料】 1251

略号一覧

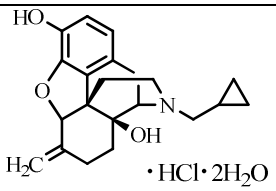
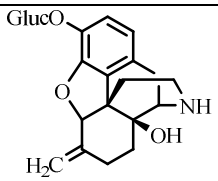
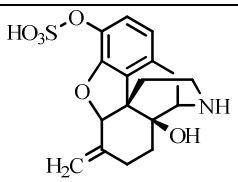
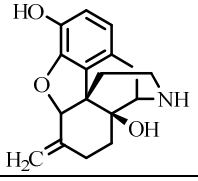
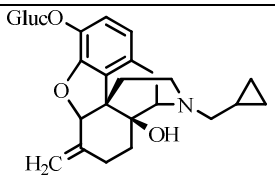
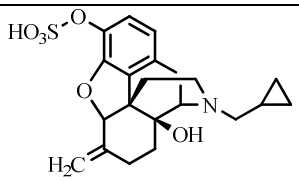
略号	省略していない表現
ADS	alcohol dependence scale
AE	adverse event 有害事象
$Ae_{0\text{-}72}$	cumulative amount of drug excreted into the urine from time zero to 72 hours　投与後 0 時間から 72 時間までの累積尿中排泄量
AI	accumulation index　累積係数
AIC	Akaike's information criterion
ALP	alkaline phosphatase　アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase　アラニンアミノトランスフェラーゼ
AME	absorption, metabolism, and excretion　吸収，代謝及び排泄
ANCOVA	analysis of covariance　共分散分析
ANOVA	analysis of variance　分散分析
AQoLS	alcohol quality of life scale
ARS	aminoacyl-tRNA synthetase　アミノアシル tRNA 合成酵素
ASRS	all-subjects-randomised set　無作為化された被験者集団
AST	aspartate aminotransferase　アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ASTS	all-subjects-treated set　治験薬を投与された被験者集団
AUC	area under the concentration-time curve　血漿中濃度 - 時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\tau}$ AUC_{τ}	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
$AUC_{0\text{-}inf}$ AUC_{inf} AUC_{∞}	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, 投与後 0 時間から∞時間までの全血中濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{∞}/BW	AUC_{∞} normalized in body weight　単位体重あたりの AUC_{∞}
AUC_{inf}/D	AUC_{∞} normalized by dose　用量あたりの AUC_{∞}
$AUC_{0\text{-}x}$ $AUC_{0\text{-}xh}$ AUC_{xh}	area under the concentration-time curve from time zero to x hours　投与後 0 時間から x 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{xh}/BW	AUC_{xh} normalized in body weight　単位体重あたりの AUC_{xh}
$AUC_{0\text{-}t}$ $AUC_{0\text{-}T}$ AUC_{t} $AUC_{0\text{-}tlast}$ AUC_{last}	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_{t}/BW	AUC_{t} normalized in body weight　単位体重あたりの AUC_{t}
AUC_%Extrap	percentage of AUC due to extrapolation from t_{last} to infinity [$(AUC_{\infty} - AUC_{t}) / AUC_{\infty} \times 100$]　AUC_{∞}に対する t_{last} から∞時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積の比率
BAC	blood alcohol concentration　血中アルコール濃度
BMI	body mass index　体格指数（肥満指数）
BMRCQ	brief measure of readiness to change questionnaire
BOCF	baseline observation carried forward
BRENDA	Biopsychosocial evaluation, Report to the patient on assessment, Empathic understanding of the patient's situation, Needs collaboratively identified by the patient and treatment provider, Direct advice to the patient on how to meet those needs, Assess reaction of the patient to advice and adjust as necessary for best care
CDT	carbohydrate-deficient transferrin　炭水化物欠失トランスフェリン

略号	省略していない表現
%CDT	percentage carbohydrate-deficient transferrin　炭水化物欠失トランスフェリンの割合
CGI	clinical global impression　臨床全般印象度
CGI-I	clinical global impression - global improvement　臨床全般印象度－改善度
CGI-S	clinical global impression - severity of illness　臨床全般印象度－重症度
CI	confidence interval　信頼区間
CIWA-Ar	revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol　アルコール離脱症状評価尺度 改訂版
CL，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/F/BW	CL/F normalized in body weight　単位体重あたりの血管外投与時の血漿全身クリアランス
C_{last} C_t	last quantified concentration　最終測定可能時間（t）での血漿中濃度
CL_R CL_r	renal clearance of drug from the plasma　血漿腎クリアランス
C_{max}	maximum (peak) plasma or whole blood concentration of the drug　最高血漿中濃度，最高全血中濃度
C_{max}/BW	C_{max} normalized in body weight　単位体重あたりの C_{max}
C_{max}/D	C_{max} normalized by dose　用量あたりの C_{max}
CONC.	concentration　濃度
CONC x HR	concentration at a x-hour sampling time　採血時期（X 時間）での濃度
COSTART	coding symbols for a thesaurus of adverse reaction terms
CPK	creatine phosphokinase　クレアチンホスホキナーゼ
CRF	case report form　症例報告書
CRO	contract research organization　開発業務受託機関
CSR	clinical study report　治験総括報告書
C-SSRS	Columbia-suicide severity rating scale　コロンビア自殺評価スケール
CT	computed tomography　コンピュータ断層撮影
C_{trough}	trough plasma concentration　トラフの血漿中濃度
CV	coefficient of variation　変動係数
CYP	cytochrome P450　チトクローム P450
DILI	drug-induced liver injury　薬物性肝障害
DNA	deoxyribonucleic acid　デオキシリボ核酸
DrInC, DrInC-2R	drinker inventory of consequences
DRL	drinking risk level　飲酒量に基づくリスクレベル
DSM	diagnostic and statistical manual of mental disorders
DSM-IV	diagnostic and statistical manual of mental disorders fourth edition　精神疾患の診断・統計マニュアル 第 4 版
DSM-IV-TR	diagnostic and statistical manual of mental disorders fourth edition text revision　精神疾患の診断・統計マニュアル 第 4 版新訂版
ECG	electrocardiogram, electrocardiography　心電図，心電図検査
eCRF	electronic case report form　電子症例報告書
EKG	elektrokardiogramm　心電図，心電図検査
eGFR	estimated glomerular filtration rate　推算糸球体濾過量
EQ-5D	EuroQol 5 dimension

略号	省略していない表現
ESRD	end-stage renal disease　末期腎臓病
FAS	full-analysis set　最大解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration (United States)
GCP	good clinical practice　医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
GFR	glomerular filtration rate　糸球体濾過量
γ-GTP	gamma-glutamyl transpeptidase　γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
HBs	hepatitis B surface
HBsAg	hepatitis B surface antigen　B 型肝炎ウイルス表面抗原
HCV	hepatitis C virus　C 型肝炎ウイルス
HDD	heavy drinking day　多量飲酒日
HIV	human immunodeficiency virus　ヒト免疫不全ウイルス
i.m.	intramuscular injection　筋肉内投与
i.v.，iv, I.V.，IV	intravenous injection　静脈内投与
IMP	investigational medicinal product 治験薬
INR	international normalized ratio for pro-thrombin time　国際標準化比
ITT	intent-to-treat
IUD	intrauterine device　子宮内避妊器具
K，kel，k_{el}	elimination rate constant (first-order)　消失速度定数
LBM	lean body mass　除脂肪体重
LDH	lactate dehydrogenase　乳酸脱水素酵素
LOCF	last observation carried forward
LREG	logistic regression
LS mean	least square mean　最小二乗平均
M.I.N.I.	mini-international neuropsychiatric interview　精神疾患簡易構造化面接法
MAR	missing at random
MCV	mean corpuscular volume　平均赤血球容積
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities　ICH 国際医薬用語集
MMRM	mixed model for repeated measures approach
MR	metabolic ratio　代謝比
MR_{AUC}	metabolic ratio, defined as $AUC_{0\text{-}inf}$ (nornalmefene)/ $AUC_{0\text{-}inf}$ (nalmefene) or $AUC_{0\text{-}inf}$ (nalmefene 3-O-glucuronide)/$AUC_{0\text{-}inf}$ (nalmefene) or $AUC_{0\text{-}inf}$ (nornalmefene 3-O-glucuronide)/$AUC_{0\text{-}inf}$ (nalmefene)
MR_{Cmax}	metabolic ratio, defined as C_{max} (nornalmefene)/ C_{max} (nalmefene) or C_{max} (nalmefene 3-O-glucuronide)/C_{max} (nalmefene) or C_{max} (nornalmefene 3-O-glucuronide)/C_{max} (nalmefene)
MRI	magnetic resonance imaging　核磁気共鳴画像法
mRS	modified Rankin Scale
MRT	mean residence time　平均滞留時間
MTP	main treatment period　治療期
NDD	non-drinking day
NEC	not elsewhere classified
NMF	nalmefene　ナルメフェン
No HDD	no heavy drinking days
NOS	not otherwise specified
NYHA	New York heart association　ニューヨーク心臓協会
OC	observed case　観察された症例

略号	省略していない表現
OCDS	obsessive compulsive drinking scale
od	once daily　1 日 1 回
OR	odds ratio　オッズ比
OTC 薬	over-the-counter drug　一般用医薬品
PCS	potentially clinically significant
PDS	pharmacodynamic set　薬力学的解析対象集団
PET	positron emission tomography　陽電子放出断層撮影
PKS	pharmacokinetic-analysis set　薬物動態解析対象集団
PMI	placebo mean imputation
PMM	pattern-mixture model
POMS	profile of mood states
POP	progesterone only pills　ミニ・ピル（黄体ホルモンのみ）
PPP	per protocol population　治験実施計画書に適合した対象集団
PPS	per protocol set　治験実施計画書に適合した対象集団
PSA	prostate specific antigen　前立腺特異抗原
QTc	QT interval corrected for heart rate　心拍数補正 QT 間隔
QTcB	QT interval as corrected by Bazett's formula　Bazett の式で補正した 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
RLDRL	Response Low Drinking Risk Level
RM-ANCOVA	repeated measurements analysis of covariance
ROI	region-of-interest
ROP	run-out period　退薬期
RS	randomized set　無作為化例
RSDRL	Response Shift Drinking Risk Level
RUMQ-ADP	resource use measurement questionnaire - alcohol dependence
SAE	serious adverse event　重篤な有害事象
SD	standard deviation　標準偏差
SE	standard error　標準誤差
SEM	standard error of mean　標準誤差
SF-36	36-item short-form health survey　SF-36 健康調査票
SMO	site management organization　治験施設支援機関
SMQ	standardised MedDRA queries　MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class　器官別大分類
SS	safety set　安全性解析対象集団
STD	standard deviation　標準偏差
$t_{1/2}$	elimination half-life　血漿中消失半減期，全血中消失半減期
$t_{1/2,z}$	terminal-phase elimination half-life　最終相の血漿中消失半減期
TAC	total alcohol consumption　総飲酒量
TEAE	treatment-emergent adverse event　治験薬投与開始後に発現した有害事象
t_{last}	time of last measurable (positive) concentration　最終測定可能時間
TLC	thin layer chromatography　薄層クロマトグラフィー
TLFB	timeline followback
t_{max}	time to maximum (peak) plasma or whole blood concentration　最高血漿中濃度到達時間，最高全血中濃度到達時間
TMD	total mood disturbance
V	Visit

略号	省略していない表現
VAS	visual analogue scale　視覚的アナログ尺度
VHDD	very heavy drinking day
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 (λ_z) phase　最終相の分布容積
V_z/F	apparent volume of distribution during the terminal (λ_z) phase after extravascular administration　血管外投与時の最終相の分布容積
$V_z/F/BW$	V_z/F normalized in body weight　単位体重あたりの血管外投与時の最終相の分布容積
λ_z	apparent terminal-phase disposition rate constant (first-order)　最終相の消失速度定数

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）	

2.7.6　個々の試験のまとめ

申請データパッケージに含めた臨床試験の一覧を表 2.7.6-1 及び表 2.7.6-2 に示した。いずれの試験も既に終了し，個々の治験総括報告書が存在する。なお，試験の目的，対象，評価項目を含む本項の記載について，できるだけ試験間で統一した表現としたことから，個々の治験総括報告書の表現と異なる場合がある。

また，スルファートが同定される前に実施した試験（CPH-101-1302, 12393A, JF-1-137, 12417A, 21，22，及び CPH-101-0902）では，グルクロニドとスルファートの両抱合体を識別定量できていない。そのため，それらの試験結果の「ナルメフェングルクロニド」，「ノルナルメフェングルクロニド」，「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」，及び「ナルメフェン抱合体」にはグルクロニドとスルファートの両方を含む。

表 2.7.6-1　　臨床試験一覧表（生物薬剤学試験，臨床薬物動態試験，臨床薬力学試験）

試験の種類 試験番号 添付資料番号 （実施国） ［資料の取扱い］	試験の目的 （試験略名）	試験デザイン	用量[a]及び投与方法 （特に記載がなければ経口投与）	被験者数[b]	対象	投与期間	治験期間
生物薬剤学試験							
JF-1-121 5.3.1.1-01 （米国） ［参考］	錠剤と液剤の相対的バイオアベイラビリティ試験	単施設，無作為化，非盲検，2 期クロスオーバー	ナルメフェン： 50 mg，錠剤 55.4 mg，経口液剤	6 例	健康成人男性	単回投与 2 回	19[redacted]
R7 5.3.1.1-02 （アイルランド） ［参考］	液剤の絶対的バイオアベイラビリティ試験	単施設，無作為化，単盲検，プラセボ対照	［グループ 1］ ナルメフェン：0.5，2，2 mg 静脈内，2，8，32 mg 経口液剤 プラセボ：静脈内及び経口液剤 ［グループ 2］ ナルメフェン：1，2，2 mg 静脈内，4，16，64 mg 経口液剤 プラセボ：静脈内及び経口液剤	計：8 例 グループ 1：4 例 グループ 2：4 例	健康成人男性	単回投与 6 回	19[redacted] ～ 19[redacted]
CPH-101-1302 5.3.1.1-03 （フィンランド） ［参考］	食事の影響試験	単施設，無作為化，非盲検，2 期クロスオーバー	ナルメフェン：20 mg，錠剤 空腹時又は食後	16 例	健康成人	単回投与 2 回	20[redacted] ～ 20[redacted]
臨床薬物動態試験							
339-102-00003 5.3.3.1-01 （日本） ［評価］	単回投与時の薬物動態試験（錠剤 10 mg）	単施設，非盲検	ナルメフェン：10 mg，錠剤	7 例	健康成人男性	単回投与 1 回	2016.02.10 ～ 2016.03.01

表 2.7.6-1　　臨床試験一覧表（生物薬剤学試験，臨床薬物動態試験，臨床薬力学試験）（続き）

試験の種類 試験番号 添付資料番号 （実施国） ［資料の取扱い］	試験の目的 （試験略名）	試験デザイン	用量[a]及び投与方法 （特に記載がなければ経口投与）	被験者数[b]	対象	投与期間	治験期間
JF-1-101-101A 5.3.3.1-02 （米国） ［参考］	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）	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	ナルメフェン： 2，6，12 mg（いずれもフリー体として），静脈内 24 mg（フリー体として），静脈内に続いて筋肉内 プラセボ：静脈内	計：24 例 2 mg：4 例 6 mg：4 例 12 mg：4 例 24 mg：4 例 プラセボ：8 例	健康成人男性	単回投与 1 回（20 例） 単回投与 2 回（4 例）	19[redacted] ～ 19[redacted]
09 5.3.3.1-03 （米国） ［参考］	単回投与時の薬物動態試験（注射剤 0.5～2 mg）	単施設，非盲検，並行群間比較，単回投与	ナルメフェン：0.5，1，2 mg，静脈内	計：18 例 0.5 mg：6 例 1 mg：6 例 2 mg：6 例	健康成人男性	単回投与 1 回	19[redacted] ～ 19[redacted]
19 5.3.3.1-04 （米国） ［参考］	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）	単施設，非盲検，並行群間比較，単回投与	ナルメフェン：0.5，1，2 mg，静脈内	計：36 例 0.5 mg：12 例 1 mg：12 例 2 mg：12 例	健康な男性高齢者	単回投与 1 回	19[redacted] ～ 19[redacted]
12393A 5.3.3.1-05 （英国） ［参考］	^{14}C-ナルメフェンを用いた薬物動態試験（液剤 20 mg）	単施設，非盲検，単回投与	^{14}C-ナルメフェン：20 mg（フリー体として），経口液剤	6 例	健康成人男性	単回投与 1 回	20[redacted] ～ 20[redacted]
JF-1-137 5.3.3.1-06 （英国） ［参考］	^{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）	単施設，非盲検，単回投与	^{14}C-ナルメフェン： 4.92 mg，静脈内 198.7 mg，経口液剤	4 例	健康成人男性	単回投与 2 回	19[redacted]
13505A 5.3.3.3-01 （ドイツ） ［評価］	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）	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］ ナルメフェン：20 mg，錠剤，空腹時又は食後 ［パート B］ ナルメフェン：20 及び 40 mg，錠剤 プラセボ	パート A：13 例 パート B：81 例	健康成人	パート A：単回投与 2 回 パート B：1 日 1 回 5 日間	20[redacted] ～ 20[redacted]

表 2.7.6-1　　臨床試験一覧表（生物薬剤学試験，臨床薬物動態試験，臨床薬力学試験）（続き）

試験の種類 試験番号 添付資料番号 （実施国） ［資料の取扱い］	試験の目的 （試験略名）	試験デザイン	用量[a]及び投与方法 （特に記載がなければ経口投与）	被験者数[b]	対象	投与期間	治験期間
15084A 5.3.3.3-02 （ドイツ） ［参考］	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）	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	ナルメフェン：20 mg，錠剤	計：32 例 腎機能正常者：7 例 軽度腎機能障害患者：9 例 中等度腎機能障害患者：8 例 高度腎機能障害患者：8 例	腎機能正常者又は腎機能障害患者	単回投与 1 回	2013.07.03 ～ 2014.08.14
12417A 5.3.3.3-03 （ドイツ） ［参考］	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）	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	ナルメフェン：20 mg，錠剤	計：24 例 肝機能正常者：8 例 軽度肝機能障害患者：8 例 中等度肝機能障害患者：8 例	肝機能正常者又は肝機能障害患者	単回投与 1 回	20[redacted] ～ 20[redacted]
21 5.3.3.3-04 （米国） ［参考］	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）	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	ナルメフェン：2 mg，静脈内	計：24 例 肝機能正常者：12 例 軽度肝機能障害患者：4 例 中等度肝機能障害患者：5 例 高度肝機能障害患者：3 例	肝機能正常者又は肝機能障害患者	単回投与 1 回	19[redacted] ～ 19[redacted]
22 5.3.3.3-05 （米国） ［参考］	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）	単施設，非盲検，2 群（腎機能正常者[c]，腎機能障害患者[d]），単回投与	ナルメフェン：1 mg，静脈内	腎機能障害患者：9 例 腎機能正常者[c]：12 例	腎機能障害患者	単回投与 2 回（血液透析後及び血液透析前）	19[redacted] ～ 19[redacted]

表 2.7.6-1　　臨床試験一覧表（生物薬剤学試験，臨床薬物動態試験，臨床薬力学試験）（続き）

試験の種類 試験番号 添付資料番号 （実施国） ［資料の取扱い］	試験の目的 （試験略名）	試験デザイン	用量[a]及び投与方法 （特に記載がなければ経口投与）	被験者数[b]	対象	投与期間	治験期間
13513A 5.3.3.4-01 （ドイツ） ［参考］	アルコールとの薬物相互作用試験	単施設，無作為化，二重盲検，4期クロスオーバー，プラセボ対照，単回投与	ナルメフェン：20 mg，錠剤 エタノール：0.6 g/kg，溶液 ［Treatment NE］ ナルメフェン + エタノール ［Treatment NP］ ナルメフェン + プラセボ（エタノール） ［Treatment PE］ プラセボ（ナルメフェン）+ エタノール ［Treatment PP］ プラセボ（ナルメフェン）+ プラセボ（エタノール）	46 例	健康成人	単回投与 4 回	20[redacted] ～ 20[redacted]
臨床薬力学試験							
BTT31-CD005 5.3.4.1-01 （英国） ［参考］	QTc 評価試験	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	ナルメフェン 20 mg 群：20 mg（7 日間），錠剤 80 mg 群：40 mg（2 日間），80 mg（5 日間），錠剤 モキシフロキサシン群：プラセボ（6 日間），モキシフロキサシン 400 mg（1 日間） プラセボ群：プラセボ（7 日間）	計：270 例 ナルメフェン 20 mg 群：70 例 ナルメフェン 80 mg 群：71 例 モキシフロキサシン群：65 例 プラセボ群：64 例	健康成人	1 日 1 回 7 日間	20[redacted] ～ 20[redacted]
CPH-101-0902 5.3.4.1-02 （フィンランド） ［参考］	PET 試験	単施設，非盲検，単回及び反復投与	ナルメフェン：20 mg，錠剤	12 例（うち脳内 μ-オピオイド受容体占有率の解析対象は 8 例）	健康成人男性	単回投与 1 回 + 1 日 1 回 7 日間	20[redacted] ～ 20[redacted]

[a] 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] 安全性解析対象例数

[c] 腎機能正常者のデータは試験番号 21 の肝機能正常者のものを用いた。

[d] 末期腎臓病（ESRD）と診断された慢性血液透析患者

表 2.7.6-2　　臨床試験一覧表（有効性及び安全性試験）

試験番号 添付資料番号 （実施国） ［資料の取扱い］	試験の目的	試験デザイン	用量[a]及び投与方法[b] （特に記載がなければナルメフェン経口投与）	被験者数[c]	対象	投与期間	治験期間
339-14-001 5.3.5.1-01 （日本） ［評価］	有効性, 安全性及び用量反応性	多施設共同, 無作為化，二重盲検, プラセボ対照, 並行 3 群間比較	固定用量（10，20 mg）又はプラセボ，頓用	計：677 例 10 mg：184 例 20 mg：248 例 プラセボ：245 例	アルコール依存症患者	24 週間	2015.02.09 ～ 2016.07.30
12014A 5.3.5.1-02 （ドイツ, フィンランド, スウェーデン, オーストリア） ［参考］	有効性, 安全性及び忍容性	多施設共同, 無作為化，二重盲検, プラセボ対照, 並行群間比較	ナルメフェン群：治療期；20 mg, 退薬期；20 mg 又はプラセボ，頓用 プラセボ群：プラセボ，頓用	計：598 例 ナルメフェン：302 例 プラセボ：296 例	アルコール依存症患者	24 週間（治療期）＋4 週間（退薬期）	2008.12.18 ～ 2010.10.14
12023A 5.3.5.1-03 （フランス, イタリア，スペイン, ベルギー, ポーランド，ポルトガル，チェコ） ［参考］	有効性, 安全性及び忍容性	多施設共同, 無作為化，二重盲検, プラセボ対照, 並行群間比較	ナルメフェン群：治療期；20 mg, 退薬期；20 mg 又はプラセボ，頓用 プラセボ群：プラセボ，頓用	計：678 例 ナルメフェン：341 例 プラセボ：337 例	アルコール依存症患者	24 週間（治療期）＋4 週間（退薬期）	2009.03.16 ～ 2011.03.22

表 2.7.6-2　　臨床試験一覧表（有効性及び安全性試験）（続き）

試験番号 添付資料番号 （実施国） ［資料の取扱い］	試験の目的	試験デザイン	用量[a]及び投与方法[b] （特に記載がなければナルメフェン経口投与）	被験者数[c]	対象	投与期間	治験期間
12013A 5.3.5.1-04 （ポーランド, ウクライナ，ロシア, チェコ, エストニア，英国，ラトビア, スロバキア，ハンガリー，リトアニア） ［参考］	長期の有効性, 安全性及び忍容性	多施設共同, 無作為化，二重盲検，プラセボ対照, 並行群間比較	ナルメフェン群：20 mg，頓用 プラセボ群：プラセボ，頓用	計：665 例 ナルメフェン：501 例 プラセボ：164 例	アルコール依存症患者	52 週間	2009.03.24 ～ 2010.11.03
CPH-101-0801 5.3.5.1-05 （フィンランド） ［参考］	有効性及び安全性	多施設共同, 無作為化，二重盲検，プラセボ対照, 並行群間比較	ナルメフェン群：治療期；可変用量［10，20（目標用量），40 mg］，頓用，退薬期；可変用量［10，20（目標用量），40 mg］又はプラセボ，頓用 プラセボ群：プラセボ，頓用	計：403 例 ナルメフェン：242 例 プラセボ：161 例	アルコール使用障害患者	28 週間（治療期）＋24 週間（退薬期）	20[redacted] ～ 20[redacted]
CPH-101-0701 5.3.5.1-06 （英国） ［参考］	有効性及び安全性	多施設共同, 無作為化，二重盲検，プラセボ対照, 並行群間比較	ナルメフェン群：可変用量［10，20（目標用量），40 mg］，頓用 プラセボ群：プラセボ，頓用	計：167 例 ナルメフェン：85 例 プラセボ：82 例	アルコール使用障害患者	28 週間	20[redacted] ～ 20[redacted]
CPH-101-0299 5.3.5.1-07 （米国） ［参考］	有効性, 安全性及び用量反応性	多施設共同, 無作為化，二重盲検，プラセボ対照, 並行群間比較	固定用量（5，20，40 mg）又はプラセボ Week 1～12；1 日 1 回投与 Week 13～52；頓用	計：270 例 5 mg：68 例 20 mg：66 例 40 mg：68 例 プラセボ：68 例	アルコール使用障害患者	12 週間 ＋40 週間	20[redacted] ～ 20[redacted]

表 2.7.6-2　　臨床試験一覧表（有効性及び安全性試験）（続き）

試験番号 添付資料番号 （実施国） ［資料の取扱い］	試験の目的	試験デザイン	用量[a]及び投与方法[b] （特に記載がなければナルメフェン経口投与）	被験者数[c]	対象	投与期間	治験期間
CPH-101-0399 5.3.5.1-08 （フィンランド） ［参考］	有効性，安全性，用量反応性及び忍容性	多施設共同, 無作為化，二重盲検，プラセボ対照, 並行群間比較	固定用量（10，40 mg）又はプラセボ Week 1；5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与 Week 2～16 ; 10，40 mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与	計：150 例 10 mg：50 例 40 mg：50 例 プラセボ：50 例	アルコール使用障害患者	16 週間	20[redacted] ～ 20[redacted]
339-14-002 5.3.5.2-01 （日本） ［評価］	長期の安全性及び有効性	多施設共同, 非盲検，非対照（退薬期は二重盲検, プラセボ対照），継続長期	治療期：20 mg，頓用 退薬期：ナルメフェン群；20 mg，頓用 プラセボ群；プラセボ，頓用	403 例	アルコール依存症患者	24 週間（治療期）+ 4 週間（退薬期）	2015.07.13 ～ 2017.01.18
CPH-101-0400 5.3.5.2-02 （フィンランド） ［参考］	有効性及び安全性	多施設共同, 非盲検，非対照	可変用量［10，20（目標用量），40 mg］，頓用	60 例	アルコール使用障害患者	52 週間	20[redacted] ～ 20[redacted]

[a] ナルメフェンの用量はナルメフェン塩酸塩として 1 日量を示す。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] 頓用は 1 日 1 回を限度とする。

[c] 安全性解析対象例数

2.7.6.1　国内と海外の試験の有害事象について

国内と海外で実施した臨床試験の有害事象の重症度，治験薬との関連性について，以下に示した。また，有害事象は治験薬投与後に発現した有害事象について記載している。

(1)　重症度

(a)　国内臨床試験

国内臨床試験では，「軽度（mild）」，「中等度（moderate）」，「高度（severe）」の 3 段階で判定された。

(b)　海外臨床試験

海外で実施した患者対象の臨床試験では，「mild」，「moderate」，「severe」の 3 段階で判定された。

(2)　治験薬との関連性

(a)　国内臨床試験

国内臨床試験では，治験薬との関連性は「関連性は否定できない（related）」，「関連性は否定できる（not related）」の 2 分類で判定された。「関連性は否定できない（related）」と判定された有害事象を副作用とした。

(b)　海外臨床試験

海外で実施した患者対象の臨床試験では，治験薬との関連性は下記に示すように試験ごとに 3 分類又は 6 分類で判定された。

i)　3 分類で判定

試験番号 CPH-101-0801，CPH-101-0701，CPH-101-0299，CPH-101-0400 では，治験薬との関連性は「probable」，「possible」，「unlikely」の 3 分類で判定された。「probable」又は「possible」と判定された有害事象を副作用とした。

試験番号 21，22 では，治験薬との関連性は「probably related」，「possibly related」，「remotely related」の 3 分類で判定された。「probably related」又は「possibly related」と判定された有害事象を副作用とした。

試験番号 15084A，12417A，12014A，12023A，12013A では，治験薬との関連性は「probable」，「possible」，「not related」の 3 分類で判定された。「probable」又は「possible」と判定された有害事象を副作用とした。

ii)　6 分類で判定

試験番号 CPH-101-0399 では，治験薬との関連性は「definitely」，「probably」，「possibly」，「unlikely」，「none」，「cannot be classified」の 6 分類で判定された。「definitely」，「probably」，「possibly」又は「cannot be classified」と判定された有害事象を副作用とした。

2.7.6.2　生物薬剤学試験

2.7.6.2.1　錠剤と液剤の相対的バイオアベイラビリティ試験（外国人：JF-1-121 試験，添付資料番号 5.3.1.1-01）【参考資料】

2.7.6.2.1.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	ナルメフェン塩酸塩錠剤をナルメフェン塩酸塩液剤と比較した場合の相対的バイオアベイラビリティを検討する。
試験デザイン	単施設，無作為化，非盲検，クロスオーバー
対象	健康成人男性
選択基準	病歴，身体所見，及び臨床検査から健康と判断された成人男性
使用薬剤， ロット番号	**被験薬** ナルメフェン塩酸塩錠 10 mg：[redacted] **対照薬** ナルメフェン塩酸塩溶液 11.08 mg/mL（遊離塩基として 10 mg/mL）：[redacted]
用量及び投与方法	本治験は，単回投与，非盲検，無作為化，2 剤 2 期クロスオーバー試験であった。 各投与の間に 1 週間の休薬期間を設け，以下の投与方法でそれぞれ単回投与した。 • 投与 A：ナルメフェン塩酸塩錠 10 mg × 5 錠を 200 mL の水と共に経口投与 • 投与 B：ナルメフェン塩酸塩溶液 11.08 mg/mL（遊離塩基として 10 mg/mL）5 mL を 200 mL の水で希釈し経口投与 投与順序は以下のとおりとした。 Subjects　Order of Treatment 2, 3, 5　A　B 1, 4, 6　B　A
投与期間	単回投与 2 回
目標被験者数	6 例
目標被験者数の 設定根拠	有意水準 5%，検出力 80%で，各パラメータの剤型間の約 20%の差を検出できる例数とした。
主な併用薬の規定	**併用禁止薬/療法** 慢性的な薬物治療（マルチビタミンを除く），及び治験開始前 12 時間以内のアルコールの摂取を禁止した。

項目	内容
評価項目	**薬物動態パラメータ** C_{max}，t_{max}，AUC_{48h}，AUC_{∞}，及び $t_{1/2}$
解析方法	**薬物動態パラメータの算出** C_{max} 及び t_{max} は血漿中ナルメフェン濃度-時間データから直接算出した。kel は，血漿中濃度-時間曲線における最終相に対し，最小二乗法による対数線形回帰を用いて算出した。対応する $t_{1/2}$ は，ln2/kel として算出した。AUC_{∞}は， $AUC_{\infty} = AUC_t + C_t/kel$ として算出した。AUC_t は投与後 0 時間から最終測定可能時間（t）まで求めた血漿中濃度（C_t）の台形の面積の総和である。 **統計解析** 乱塊法を用いた分散分析により解析した。本分散分析を用いて剤型間，被験者間，及び投与時期間の有意差（$p < 0.05$）を検定した。 剤型（錠剤及び液剤）ごとに，採血時点ごとの血漿中濃度，C_{max}，t_{max}，AUC_{48h}，及び AUC_{∞}を要約した。
治験依頼者	[redacted]
治験実施医療機関	米国 1 施設
治験期間	19[redacted] 年

2.7.6.2.1.2　治験スケジュール

被験者は治験開始前日の夜に治験実施施設に入所した。治験薬投与前 8 時間及び投与後 2 時間までを絶食とした。治験薬投与前（0 時間）の採血後にナルメフェン（投与 A 又は投与 B）を投与し，投与後 0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，12，16，24，36，及び 48 時間に採血した。

2.7.6.2.1.3　試験結果

(1)　被験者の内訳

6 例が治験に組入れられ，全例に治験薬が投与された。

(2)　解析したデータセット

被験者 6 例すべてを解析対象とした。

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2.1-1 に示した。

被験者はすべて白人男性であり，平均年齢は 34.3 歳（範囲：30～40 歳），平均体重は 72.3 kg（範囲 64.4～81.6 kg）であった（資料番号 5.3.1.1-01：Subject Selection 参照）。病歴，身体所見，及び臨床検査の結果から被験者の健康状態は良好であった。

表 2.7.6.2.1-1　　人口統計学的及び他の基準値の特性

Subject No.	Age(yr)	Weight(kg)	Height(cm/in)	Race	Sex
1	[redacted]				
2					
3					
4					
5					
6					

[redacted]

＜資料番号 5.3.1.1-01：Table 1＞

(4)　バイオアベイラビリティ

剤型ごとの血漿中ナルメフェン濃度の要約を表 2.7.6.2.1-2，3 要因（剤型，被験者，及び投与時期）の分散分析の結果を表 2.7.6.2.1-3，血漿中ナルメフェン濃度の推移を図 2.7.6.2.1-1 に示した。

治験薬投与後 2 時間の血漿中ナルメフェン濃度が液剤で高かった（$p = 0.022$）ことを除き，バイオアベイラビリティの各パラメータに剤型間で有意な差は示されなかった（$p > 0.05$）。

表 2.7.6.2.1-2　　血漿中ナルメフェン濃度の要約

PARAMETER	MEAN VALUES* TABLET (NO. 1)	SOLUTION (NO. 2)
CONC 0.5 HR (ng/ml)	15.63 (126)	16.12 (54)
CONC 1 HR (ng/ml)	18.92 (50)	26.11 (13)
CONC 1.5 HR (ng/ml)	21.37 (47)	26.38 (11)
CONC 2 HR (ng/ml)	18.03 (39)	23.82 (19)
CONC 3 HR (ng/ml)	17.42 (22)	18.03 (6)
CONC 4 HR (ng/ml)	13.98 (33)	14.29 (16)
CONC 6 HR (ng/ml)	10.88 (49)	11.30 (39)
CONC 8 HR (ng/ml)	8.77 (63)	9.27 (41)
CONC 12 HR (ng/ml)	8.82 (34)	8.08 (20)
CONC 16 HR (ng/ml)	6.73 (41)	6.09 (24)
CONC 24 HR (ng/ml)	4.60 (41)	3.57 (24)
CONC 36 HR (ng/ml)	1.40 (49)	1.55 (63)
CONC 48 HR (ng/ml)	0.46 (137)	0.57 (87)
CMAX (ng/ml)	30.67 (39)	29.15 (8)
TMAX (hrs)	2.25 (90)	1.33 (45)
AUC 48HRS (ng-hr/ml)	269.16 (20)	268.61 (13)
AUC(0-∞) (ng-hr/ml)	278.38 (21)	280.09 (13)
K (1/hr)	0.083 (24)	0.079 (38)

* CV IN ( )

N = 6

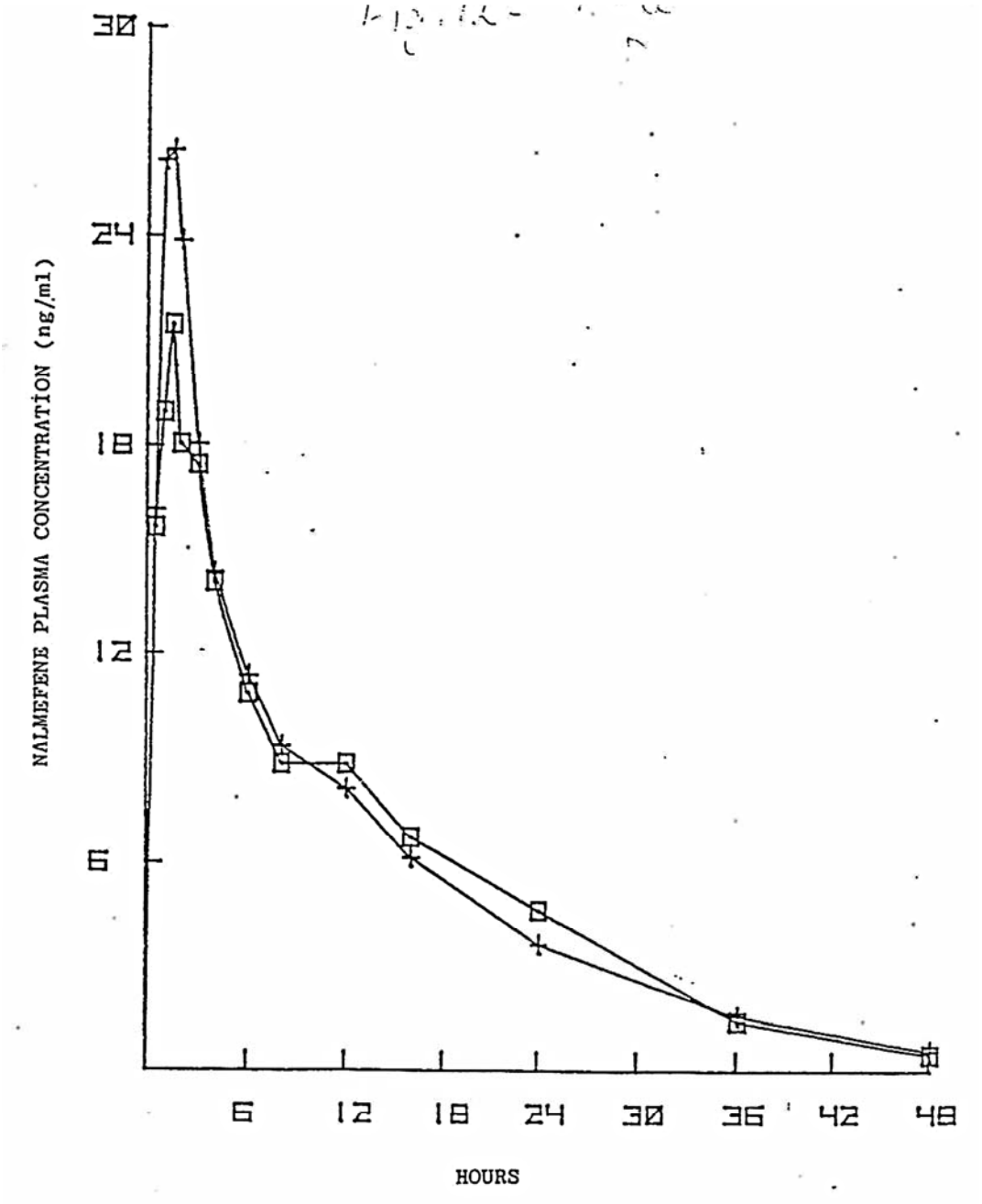
＜資料番号 5.3.1.1-01：Table 3，Table 4 及び Table 5 より作成＞

表 2.7.6.2.1-3　　3 要因（剤型，被験者，及び投与時期）の分散分析

	F-RATIO, P-VALUE		
PARAMETER	SUBJECT	PHASE	PRODUCT
CONC 0.5 HR	0.304	0.324	0.950
CONC 1 HR	0.299	0.621	0.116
CONC 1.5 HR	0.417	0.223	0.262
CONC 2 HR	0.065	0.020	0.022
CONC 3 HR	0.743	0.694	0.762
CONC 4 HR	0.289	0.295	0.861
CONC 6 HR	0.044	0.794	0.779
CONC 8 HR	0.019	0.726	0.669
CONC 12 HR	0.068	0.580	0.412
CONC 16 HR	0.218	0.409	0.559
CONC 24 HR	0.206	0.774	0.192
CONC 36 HR	0.019	0.379	0.489
CONC 48 HR	0.033	0.747	0.506
CMAX	0.612	0.700	0.792
TMAX	0.491	0.662	0.359
AUC 48 HRS	0.063	0.944	0.971
AUC(0-∞)	0.046	0.818	0.909

N = 6

＜資料番号 5.3.1.1-01：Table 3，Table 4 及び Table 6 より作成＞



Solution（+）　Tablet（□）　N = 6

図 2.7.6.2.1-1　　血漿中ナルメフェン濃度（平均値）の推移

＜資料番号 5.3.1.1-01：Figure 1＞

(5)　結論

ナルメフェン塩酸塩錠剤とナルメフェン塩酸塩液剤で，採血時点ごとの血漿中ナルメフェン濃度，t_{max}，C_{max}，及び AUC_{∞}の値に有意差は認められず，吸収率は同等であることが示唆された。

2.7.6.2.2　液剤の絶対的バイオアベイラビリティ試験（外国人：R7 試験，添付資料番号 5.3.1.1-02）【参考資料】

2.7.6.2.2.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	ナルメフェンを経口及び静脈内投与したときの安全性を検討するとともに，血中ナルメフェン濃度を測定する。
試験デザイン	単施設，無作為化，単盲検，プラセボ対照
対象	健康成人男性
選択基準	1) 健康な男性 2) 年齢が 18～40 歳の者 3) 体重が Documenta Geigy 表による理想値の±10%以内の者 4) 病歴を聴取され，Cornell 質問表に回答し，治験組入れ前に身体所見，12 誘導心電図検査及び血液，肝臓及び腎機能の臨床検査を受けた者
除外基準	1) 身体所見又は臨床検査から，治験責任医師によって判断された，臨床的に重要な異常を有する者 2) 薬物過敏症の病歴を有する者 3) 臨床的に重要なアレルギー疾患を有する者 4) 薬物乱用に準じると治験責任医師が判断した何らかの薬物曝露の既往を有する者 5) 本治験の安全性又は信頼性に影響する可能性があると治験責任医師が判断した何らかの物質に曝露した者 6) てんかんを含む神経学的障害を有する者 7) 精神障害の病歴を有する者 8) 心血管障害の病歴を有する者
使用薬剤， ロット番号	**被験薬** ナルメフェン注射液 1.0 mL：[redacted] 各バイアルは 0.01%，0.10%及び 1.00%のナルメフェン塩酸塩を含む。 **対照薬** プラセボ
用量及び投与方法	本治験は時期（Period）1～6 で構成された。健康な男性被験者を無作為に 2 グループ（各 4 例）に分け，時期 1，3，5 でグループ 1，時期 2，4，6 でグループ 2 に治験薬を静脈内投与及び経口投与した。 • グループ 1 - 3 例：ナルメフェン塩酸塩 0.5 mg（時期 1），2.0 mg（時期 3），2.0 mg（時期 5）の静脈内投与，及びナルメフェン塩酸塩 2.0 mg

項目	内容
	（時期 1），8.0 mg（時期 3），32.0 mg（時期 5）の経口投与 - 1 例：プラセボの静脈内及び経口投与（時期 1，3，5） • グループ 2 - 3 例：ナルメフェン塩酸塩 1.0 mg（時期 2），2.0 mg（時期 4），2.0 mg（時期 6）の静脈内投与，及びナルメフェン塩酸塩 4.0 mg（時期 2），16.0 mg（時期 4），64.0 mg（時期 6）の経口投与 - 1 例：プラセボの静脈内及び経口投与（時期 2，4，6） （投与スケジュール及び投与量，表 2.7.6.2.2-1 参照）
投与期間	単回投与 6 回
目標被験者数	8 例
目標被験者数の設定根拠	該当なし
主な併用薬の規定	**併用禁止薬/療法** • 各時期の投与開始前 12 時間及び各時期を通してアルコール飲料の摂取を禁止した。 • 各時期を通してカフェイン含有物質の摂取を禁止した。
評価項目	**薬物動態** 以下の時点で採取した血漿中ナルメフェン濃度及び薬物動態パラメータ 時期 3 又は時期 4 での 2.0 mg 静脈内投与時の投与前，投与後 5，10，15，30，45，60，90 分，2，4，6，8，12，16，24 時間，及び 32.0，64.0 mg 経口投与時の投与前，投与後 30，60，90 分，2，3，4，6，8，12，16，24 時間 **安全性** 有害事象，脳波検査，バイタルサイン，臨床検査値，ナルメフェンの忍容性及び精神検査
解析方法	経口投与と静脈内投与についてそれぞれノンコンパートメントモデル解析を行い，薬物動態パラメータを算出した。 精神検査の解析には，二元配置分散分析を用いた。
治験依頼者	[redacted]
治験実施医療機関	アイルランド 1 施設
治験期間	19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.2.2.2　治験スケジュール

治験薬の投与スケジュール及び投与量を表 2.7.6.2.2-1 に示した。

本治験は時期（Period）1～6 に分けられ，各時期は Day 1～4 の 4 日間で構成された。

連続する時期の間隔を 3 日間以上に設定し，各時期の投与の結果が評価された後に，より高用量を投与することとした。

被験者は治験薬初回投与前日の 24 時から絶食した。絶食は投与後 2 時間まで継続された。9 時にナルメフェン塩酸塩及びプラセボを投与した。

採血は，時期 3 及び 4 のナルメフェン塩酸塩 2.0 mg 静脈内投与時の投与前，投与後 5，10，15，30，45 分，及び 1，1.5，2，4，6，8，12，16，24 時間，及びナルメフェン塩酸塩 32.0，64.0 mg 経口投与時の投与前，投与後 0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，12，16，24 時間に実施した。

血圧（仰臥位及び立位），心拍数，呼吸，体温及び瞳孔反射の身体所見は，各時期の投与前，投与後 20，40，60 分，その後 1 時間間隔で 6 時間まで，及び 12，24 時間に実施した。

脳波検査は，各時期の投与前，投与後 0.5，2.5 時間に 10 分間記録した。

精神検査は，各時期の投与前，投与後 1，3，5，24 時間に以下の一連の精神テストを実施した。

- Critical Flicker Fusion Frequency
- Digit Symbol Substitution Test
- Digit Copying Test
- Perceptual Speed Test
- Simple Reaction Time
- Mood Rating
- Memory Test

有害事象は，治験薬によるすべての異常を報告するよう被験者に依頼した。

表 2.7.6.2.2-1　　投与スケジュール及び投与量

Day	Subject Number	Treatment
1	1	Nalmefene : I.V.
	2	Placebo : I.V.
2	3, 4	Nalmefene : I.V.
3	1	Nalmefene : Oral
	2	Placebo : Oral
4	3, 4	Nalmefene : Oral

Period	Group	Nalmefene Dose
1	1	0.5 mg I.V. : 2.0 mg Oral
2	2	1.0 mg I.V. : 4.0 mg Oral
3	1	2.0 mg I.V. : 8.0 mg Oral
4	2	2.0 mg I.V. : 16.0 mg Oral
5	1	2.0 mg I.V. : 32.0 mg Oral
6	2	2.0 mg I.V. : 64.0 mg Oral

＜資料番号 5.3.1.1-02：STUDY DESIGN＞

2.7.6.2.2.3　試験結果

(1)　被験者の内訳

8 例が治験に組入れられ，全例が治験を完了した。

(2)　解析したデータセット

治験を完了した 8 例が安全性の解析対象となった。

薬物動態パラメータの解析には，血漿中濃度が測定された 4 例からの血漿中ナルメフェン濃度データが用いられた。そのうちの 2 例はナルメフェン塩酸塩 2.0 mg を静脈内投与及び 32.0 mg を経口投与され，他の 2 例はナルメフェン塩酸塩 2.0 mg を静脈内投与及び 64.0 mg を経口投与された被験者であった。

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2.2-2 に示した。

すべての被験者は男性で，平均年齢は 26 歳であった。

表 2.7.6.2.2-2　　人口統計学的及び他の基準値の特性

	Subject No.	Initials	Age	Sex	Height, cm	Weight, kg
Group 1	1	[redacted]				
	2					
	3					
	4					
Group 2	1					
	2					
	3					
	4					

＜資料番号 5.3.1.1-02：Pharmacokinetic Report Text Table 1＞

(4)　薬物動態

ナルメフェン塩酸塩 2.0 mg 静脈内投与後及びナルメフェン塩酸塩経口投与後の血漿中ナルメフェン濃度推移を図 2.7.6.2.2-1 及び図 2.7.6.2.2-2 に，ナルメフェン塩酸塩 2.0 mg 静脈内投与後の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.2-3 及び表 2.7.6.2.2-4 に，ナルメフェン塩酸塩経口投与後の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.2-5 及び表 2.7.6.2.2-6 に示した。

ナルメフェン塩酸塩 2.0 mg を静脈内投与された 4 例は，投与後 10～45 分に 4.3～5.6 ng/mL の C_{max} を示した（資料番号 5.3.1.1-02：Pharmacokinetic Report Text Table 2 参照）。投与後，血漿中ナルメフェン濃度は，比較的速やかに低下し，定量下限未満に達した。血漿中濃度推移は最終消失相に達していない可能性があるため，λ_z に関連するパラメータは注意深く解釈するべきである。

ナルメフェン塩酸塩を経口投与後，C_{max} は 1.5～3 時間に認められ，29.3～30.2 ng/mL（32.0 mg 投与時）及び 37.8～55.4 ng/mL（64.0 mg 投与時）であった（資料番号 5.3.1.1-02：Pharmacokinetic Report Text Table 5 参照）。

経口投与のデータから算出された $t_{1/2}$ は 10.5～14.1 時間であるのに対し，静脈内投与のデータからの $t_{1/2}$ は 2.12～4.34 時間であった。被験者別に経口投与と静脈内投与の AUC_{inf}/D を比較した場合のバイオアベイラビリティは 63.2%，124%，60.4%及び 72.2%であった。

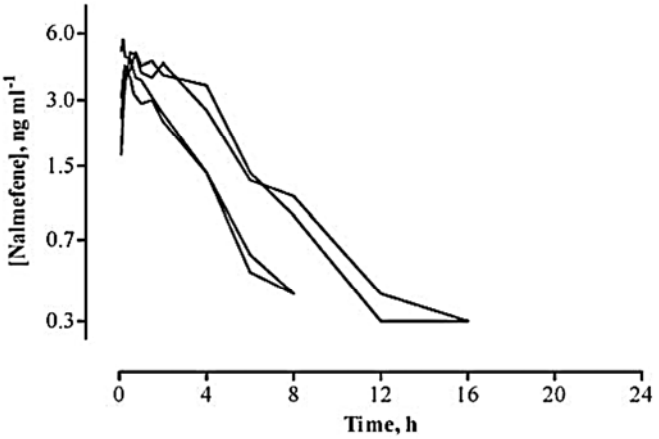


図 2.7.6.2.2-1　　ナルメフェン塩酸塩 2.0 mg 静脈内投与後の血漿中ナルメフェン濃度推移

＜資料番号 5.3.1.1-02：Pharmacokinetic Report Text Figure 1＞

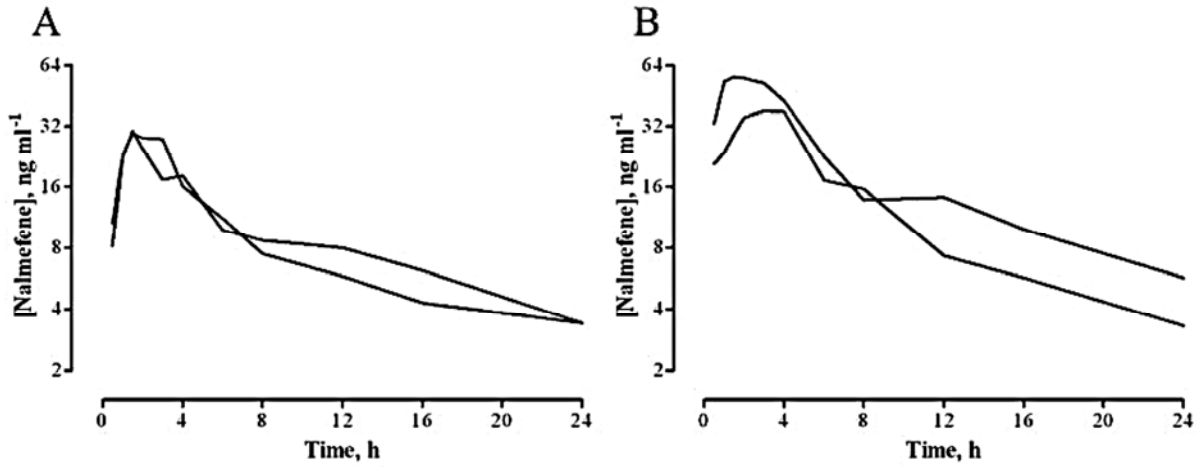


図 2.7.6.2.2-2　　ナルメフェン塩酸塩経口投与後の血漿中ナルメフェン濃度推移

A. Individual curves of two subjects having received 32.0 mg.
B. Individual curves of two subjects having received 64.0 mg.
＜資料番号 5.3.1.1-02：Pharmacokinetic Report Text Figure 2＞

表 2.7.6.2.2-3　　ナルメフェン塩酸塩2.0 mg静脈内投与後の薬物動態パラメータ(1)

		Subject			
	Unit	**1-1**	**1-4**	**2-1**	**2-3**
c_0	ng ml^{-1}	1.7	3.1	2.5	5.0
t_{max}		0.500	0.250	0.750	0.167
c_{max}	ng ml^{-1}	4.9	4.3	4.9	5.6
c_{max}/D	ng ml^{-1} mg^{-1}	2.45	2.15	2.45	2.80
t_{last}	h	16.0	8.0	16.0	8.0
c_{last}	ng ml^{-1}	0.30	0.40	0.30	0.40
AUC_{last}	ng.h ml^{-1}	25.8	12.9	26.5	14.6

C_0: extrapolated concentration at iv dosing

＜資料番号 5.3.1.1-02：Pharmacokinetic Report Text Table 3＞

表 2.7.6.2.2-4　　ナルメフェン塩酸塩2.0 mg静脈内投与後の薬物動態パラメータ(2)

		Subject			
	Unit	**1-1**	**1-4**	**2-1**	**2-3**
λ_z interval	h	6.0-16.0	0.667-8.0	6.0-16.0	0.750-8.0
No of points along λ_z regression line		4	7	4	7
λ_z	h^{-1}	0.1596	0.3104	0.1640	0.3267
$t_{½}$	h	4.34	2.23	4.23	2.12
AUC_{inf}	ng.h ml^{-1}	27.7	14.2	28.3	15.8
AUC_{inf}/D	ng.h ml^{-1} mg^{-1}	13.9	7.10	14.2	7.89
AUC fraction extrapolated	%	6.78	9.07	6.46	7.76
AUC fraction back-extrapolated	%	0.511	1.82	0.736	2.64
V_z	l	452	454	431	388
Cl	l h^{-1}	72.1	141	70.6	127

＜資料番号 5.3.1.1-02：Pharmacokinetic Report Text Table 4＞

表 2.7.6.2.2-5　　ナルメフェン塩酸塩経口投与後の薬物動態パラメータ（1）

		Subject			
	Unit	**ID=1-1**	**ID=1-4**	**ID=2-1**	**ID=2-3**
Dose	mg	32	32	64	64
t_{lag}	h	0.0	0.0	0.0	0.0
t_{max}	h	1.5	1.5	1.5	3.0
c_{max}	ng ml^{-1}	29.3	30.2	55.4	37.8
c_{max}/D	ng ml^{-1} mg^{-1}	0.916	0.944	0.866	0.591
$c_{max}(f)$	%	37.4	43.9	35.3	21.1
t_{last}	h	24.0	24.0	24.0	24.0
c_{last}	ng ml^{-1}	3.4	3.4	5.7	3.3
AUC_{last}	h.ng ml^{-1}	212	222	452	315

t_{lag}: absorption lag, $C_{max}(f)$: ratio of C_{max}/D after po to C_{max}/D after iv dosing

＜資料番号 5.3.1.1-02：Pharmacokinetic Report Text Table 6＞

表 2.7.6.2.2-6　　ナルメフェン塩酸塩経口投与後の薬物動態パラメータ（2）

		Subject			
	Unit	**ID=1-1**	**ID=1-4**	**ID=2-1**	**ID=2-3**
Dose	mg	32	32	64	64
λ_z interval	h	8-24	6-24	8-24	12-24
No of points along λ_z regression line		4	5	4	3
λ_z	h^{-1}	0.0493	0.0579	0.0598	0.0665
$t_{½}$	h	14.1	12.0	11.6	10.5
AUC_{inf}	ng.h ml^{-1}	281	281	547	365
AUC_{inf}/D	ng.h ml^{-1} mg^{-1}	8.77	8.77	8.55	5.70
AUC fraction extrapolated	%	24.6	20.9	17.4	13.6
f_{av}	%	63.2	124	60.4	72.2

f_{av}: bioavailability calculated as AUC_{inf}/D ratio after po and iv dosing

＜資料番号 5.3.1.1-02：Pharmacokinetic Report Text Table 7＞

(5)　安全性

(a)　治験薬の曝露状況

以下の通り，8 例が治験薬を単回投与された。

- 3 例 : ナルメフェン塩酸塩 0.5 mg（1 回），2.0 mg（2 回）静脈内投与，及び 2.0，8.0，32.0 mg 経口投与（各 1 回）
- 3 例：ナルメフェン塩酸塩 1.0 mg（1 回），2.0 mg（2 回）静脈内投与，及び 4.0，16.0，64.0 mg 経口投与（各 1 回）
- 2 例：プラセボ静脈内投与（3 回）及び経口投与（3 回）

(b)　有害事象

有害事象は，軽度で一時的なものであり，頭痛，悪心，いらいら感，激越及び傾眠状態などが認められた。多く認められた有害事象は悪心及び頭痛であった。1 例がナルメフェン塩酸塩 64.0 mg を経口投与後，霧視を発現した（資料番号 5.3.1.1-02：ADVERSE EFFECTS 参照）。

(c)　治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

副作用は治験総括報告書（資料番号 5.3.1.1-02）ADVERSE EFFECTS 参照。

(d)　死亡，その他の重篤な有害事象

i)　死亡

本治験で死亡は報告されなかった。

ii)　その他の重篤な有害事象

本治験でその他の重篤な有害事象は認められなかった。

(e) 投与中止に至った有害事象

本治験で投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(f) 臨床検査

臨床的に重要な臨床検査値の変動は認められなかった。

(g) バイタルサイン

臨床的に重要なバイタルサインの変動は認められなかった。

(h) 脳波検査

臨床的に重要な脳波の変化は認められなかった。

(i) 精神検査

精神測定データから，いずれのナルメフェン用量でも能力又は気分に一定の変化は認められなかった。

(6) 結論

- ナルメフェン塩酸塩 2.0 mg を静脈内投与された 4 例は，投与後 10～45 分に 4.3～5.6 ng/mL の C_{max} を示した。
- ナルメフェン塩酸塩を経口投与後，C_{max} は 1.5～3 時間で認められ，29.3～30.2 ng/mL（32.0 mg 投与時）及び 37.8～55.4 ng/mL（64.0 mg 投与時）であった。
- 経口投与後のナルメフェンの吸収は良好で，経口バイオアベイラビリティは 50%超を示した。経口投与後の $t_{1/2}$ は 10.5～14.1 時間であった。
- ナルメフェンの忍容性は概して良好であった。有害事象は，軽度で一時的なものであり，頭痛，悪心，いらいら感，激越及び傾眠状態などが認められた。1 例が 64.0 mg を経口投与後，霧視を発現した。
- すべての脳波及びバイタルサインは正常範囲内であった。
- 精神測定データから，いずれのナルメフェンの用量を投与しても能力又は気分に共通した変化がないことが示された。
- ナルメフェンは健康成人男性への 0.5～2.0 mg の静脈内投与及び 2.0～64.0 mg の経口投与で良好な忍容性を示した。

2.7.6.2.3　食事の影響試験（外国人：CPH-101-1302 試験，添付資料番号 5.3.1.1-03）【参考資料】

2.7.6.2.3.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	ナルメフェン塩酸塩錠 20 mg の吸収及び相対的バイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響を検討する。
試験デザイン	単施設，無作為化，非盲検，クロスオーバー
対象	健康成人
選択基準	1) 健康な男性又は女性 2) 年齢が 18～54 歳の者 3) 体重が 50 kg 以上の者 4) BMI が 19～27 kg/m^2 の者 5) 詳細な病歴，臨床検査及び身体所見から健康と判断された者 6) 妊娠可能な女性の場合，信頼性のある避妊法を使用する者（子宮内避妊器具，経口避妊ピルなど） 7) 同意文書に署名した者
除外基準	1) 臨床的に重要な心血管系，腎臓，肝臓，血液，消化管，呼吸器系，代謝－内分泌系，神経又は精神の疾患，又は他の主要な疾患を有する者 2) スクリーニング来院前 4 週間以内に臨床的に重要な疾患に罹患した者 3) 過去にナルメフェンの臨床試験に参加した者 4) ナルメフェン又はその賦形剤に過敏性を示した者 5) 薬物アレルギーの者，又はアレルギー反応の可能性が強く疑われる者 6) 治験薬初回投与前 14 日間以内に何らかの薬物治療（OTC 薬及びハーブ療法を含む）を受けた者（避妊薬を除く） 7) スクリーニング来院前 6 ヵ月以内にタバコを常用した者 8) 治験薬初回投与前 1 週間以内に喫煙した者 9) 治験薬初回投与前 1 週間以内にグレープフルーツジュース又はグレープフルーツを摂取した者 10) 治験薬初回投与前 24 時間以内に過量な（メチルキサンチン 1 日 500 mg 以上に相当する）茶，コーヒー，チョコレート又はカフェイン含有飲料を摂取した者 11) アルコール又は薬物の乱用者又はその既往を有する者 12) スクリーニング来院前 24 時間以内及び治験薬初回投与前 24 時間以内に飲酒又は違法薬物を使用した者

項目	内容
	13) 治験薬初回投与前 1 週間以内に過激な身体活動を行った者 14) 治験前の臨床検査で臨床的に重要な異常が認められた者 15) 薬物スクリーニング検査が陽性の者 16) スクリーニング時に呼気アルコール検査が陽性の者 17) スクリーニング来院前 2 ヵ月以内に献血（全血又は血漿）した者 18) スクリーニング来院前3 ヵ月以内に何らかの臨床試験に参加した者 19) 女性の場合，妊娠中又は授乳中の者 20) 標準食の成分に過敏性又は不耐性を示す者
使用薬剤, ロット番号	**被験薬** ナルメフェン塩酸塩錠 20 mg：[redacted]
用量及び投与方法	ナルメフェン塩酸塩 20 mg を単回投与した。各被験者は順不同で空腹時及び食後に治験薬を計 2 回単回投与された。2 回の単回投与の間に 7 日間以上，2 週間以下の休薬期間を設けた。 • 空腹時投与：10 時間以上の一夜絶食の後，治験薬を投与した。 • 食後投与：10 時間以上の一夜絶食の後，治験薬投与前 30 分に標準高脂肪食を摂取させた。食事を 30 分間で摂らせ，食後直ちに治験薬を投与した。 いずれの投与時も投与後 4 時間まで絶食とした。飲水は，治験薬投与前後各 1 時間を除き，自由飲水とした。
投与期間	2 回の単回投与
目標被験者数	16 例
目標被験者数の 設定根拠	検出力は，ナルメフェンの AUC_t の平均値の差 20%を検出する尤度に基づいて計算された。空腹時の AUC_t の期待平均値（349）及び標準偏差（89）は，公表されているデータ（3）を基に設定した。2 回の測定の相関係数を 0.5 と仮定した。20%の差を 80%の検出力，5%の有意水準で検出するためには，被験者数が 13 例必要であった。中止例を考慮して 16 例を目標とした。
主な併用薬の規定	**併用禁止薬/療法** • 何らかの薬物治療（避妊薬を除く）を常用していない被験者を治験組入れ可能とした。 • 治験薬初回投与前14 日間及び初回投与から2 回目投与後の最終採血まで，併用薬（OTC 薬及びハーブ療法を含む）の使用を禁止した。 • 頭痛又は他の痛みに対しては，治験責任医師の判断で，イブプロフェンの頓用を可能とした。

項目	内容
	• 治験中に他の併用治療が必要とされた場合，被験者の治験参加の継続又は中止の判断は，併用治療の時期及び薬理学的性質に基づいて，治験責任医師が決定することとした。 • タバコ，違法薬物，グレープフルーツ，グレープフルーツジュース及び過激な身体活動は治験中禁止した。 • 飲酒，及び過量な茶，コーヒー，チョコレート及びカフェイン含有飲料の摂取は，各投与後から 72 時間の最終採血まで禁止した。
評価項目	**薬物動態** 食後投与と空腹時投与のナルメフェン，ノルナルメフェン，ナルメフェングルクロニド及びノルナルメフェングルクロニドの C_{max}, t_{max}, AUC_t, AUC_∞，$t_{1/2}$ 及び MRT **安全性** 有害事象，バイタルサイン（血圧・心拍数）及び 12 誘導心電図
解析方法	薬物動態パラメータはノンコンパートメントモデル解析により算出した。 ほとんどの薬物動態パラメータの解析には，時期，食事及び性を効果に含めた反復測定混合モデルを用い，モデルに基づいた 90%信頼区間を算出した。食事及び時期の効果が t_{max} に及ぼす影響の検定には，Wilcoxon 順位和検定を用いた。
治験依頼者	[redacted]
治験実施医療機関	フィンランド 1 施設
治験期間	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.2.3.2　治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.2.3-1 に示した。

表 2.7.6.2.3-1　　治験スケジュール

		One dosing period				
Study event	Screening max –2 weeks	Dosing day	24 hours	48 hours	72 hours	Final visit (5-7 days after last dose)
Informed consent	x					
Demography	x					
Medical history	x	x[a]				
Prior/Concomitant medication and treatment	x	x	x	x	x	x
Physical examination	x					(x)[c]
Blood pressure, heart rate	x	x[b]				(x)[c]
12-lead electrocardiography	x	x[d]				(x)[c]
Laboratory tests	x					(x)[c]
Urine drug screening	x					
Breath alcohol test	x					
Serum pregnancy test	x					
Inclusion/Exclusion criteria	x	x[a]				
Nalmefene dosing		x				
Pharmacokinetic samples		x[e]	x	x	x	
Adverse events		x	x	x	x	x

[a]Before the first dosing.

[b]Before, and 0.5, 2 and 8 h after dosing.

[c]Performed only if seen clinically relevant by the investigator.

[d]Before, and 0.5, 2 and 4 h after dosing.

[e]Blood sampling for pharmacokinetic analysis at dosing day: before (0) and at 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60 and 90 min, and 2, 3, 4, 6, 8 and 12 h after dosing.

＜資料番号 5.3.1.1-03：Text Table 1＞

2.7.6.2.3.3　試験結果

(1)　被験者の内訳

16 例（男性 8 例及び女性 8 例）が無作為化され，15 例が治験を完了した。1 例（女性）は，有害事象のため，2 回目の投与の前に治験を中止した。

(2)　解析したデータセット

人口統計学的特性及び他の基準値の特性並びに薬物動態の解析は治験実施計画書に適合した対象集団（PPP，治験を完了した 15 例）で，安全性の解析は ITT（治験に組入れられた 16 例）で実施した。

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2.3-2 に示した。

すべての被験者は白人で（資料番号 5.3.1.1-03：Section 14.1.3 参照），男性が 8 例，女性が 7 例であった。

表 2.7.6.2.3-2　　人口統計学的及び他の基準値の特性（PPP）

	Females (N=7)	Males (N=8)	Total (N=15)
Age (years)	26.6 (6.2; 20-36)	23.6 (7.3; 18-41)	25.0 (6.8; 18-41)
Height (cm)	161.7 (4.6; 154-167)	175.5 (6.3; 167-184)	169.1 (8.9; 154-184)
Weight (kg)	58 (5.8; 51-68)	73.6 (8.7; 62-88)	66.3 (10.8; 51-88)
Body mass index (kg/m^2)	22.1 (1.8; 19.4-24.2)	23.9 (2.8; 19.4-27.1)	23.1 (2.5; 19.4-27.1)

Means (with standard deviation and range) are given.
＜資料番号 5.3.1.1-03：Text Table 4＞

(4)　薬物動態

(a)　ナルメフェン

血漿中ナルメフェン濃度の推移（幾何平均値及び対数平均値）を図 2.7.6.2.3-1 に，ナルメフェンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.3-3 に示した。

ナルメフェンは空腹時投与及び食後投与のいずれでも，経口投与後速やかに吸収された。空腹時投与及び食後投与の t_{max} の平均値及び中央値はいずれも 1.5 時間以下であり，食事に影響されなかった。消失速度も，食事に影響されなかった。

食後投与のナルメフェンのバイオアベイラビリティは，空腹時投与より大きく，食事によって AUC_{∞}は 30.9%及び C_{max} は 53.1%増加した（資料番号 5.3.1.1-03：14.2.1.17，14.2.1.16 及び 14.2.1.13 参照）。AUC_t はすべての被験者で食事により増加した。食事による増加は 1.320 倍（比の 90%信頼区間：1.233～1.412）であり，差は統計学的に有意であった（$p < 0.0001$；反復測定混合モデル）（資料番号 5.3.1.1-03：14.2.1.16 参照）。食事の影響より被験者間のばらつきが大きかったことから，食事によるナルメフェンのバイオアベイラビリティの増加は，臨床的に重要ではなく，ナルメフェンは臨床的に食事の有無を考慮せずに服用できると考えられた。

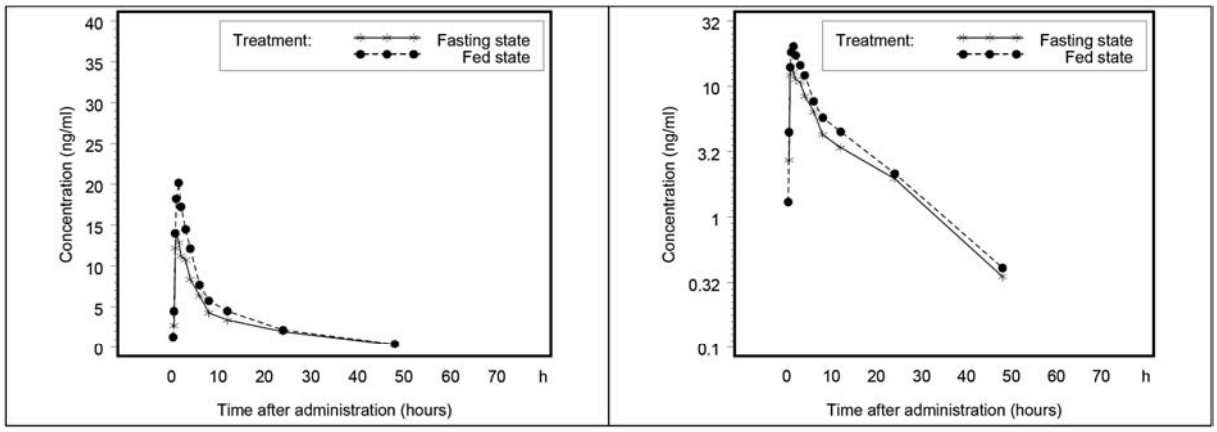


図 2.7.6.2.3-1　　血漿中ナルメフェン濃度の推移（幾何平均値及び対数平均値）（PPP）

＜資料番号 5.3.1.1-03：14.2.1.11＞

表 2.7.6.2.3-3　　ナルメフェンの薬物動態パラメータ（PPP）

	c_{max}, ng ml^{-1}		Time to peak, h		Elimination half-life, h		AUC_t, ng h ml^{-1}		AUC_∞, ng h ml^{-1}		Mean residence time, h	
	Fast	Fed	Fast	Fed	Fast	Fed	Fast	Fed	Fast	Fed	Fast	Fed
Mean	17.17	26.48	1.47	1.40	11.24	10.93	149.76	195.70	153.58	199.36	14.47	13.37
SD	5.22	7.18	0.84	0.67	3.02	2.82	33.95	39.21	34.59	41.19	3.31	3.35
Minimum	9.84	11.80	0.75	0.50	8.24	7.53	103.13	134.59	106.34	137.06	11.08	9.15
Median	16.95	27.72	1.02	1.50	9.98	11.43	148.44	196.82	150.65	200.27	13.06	13.01
Maximum	28.29	37.54	3.00	3.00	16.78	16.73	230.62	292.94	235.80	305.73	21.20	21.04
Gmean	16.48	25.32	-	-	10.90	10.60	146.35	192.21	150.15	195.65	14.14	13.00

Subject count = 15. Gmean: geometric mean.
＜資料番号 5.3.1.1-03：Text Table 5＞

(b)　ノルナルメフェン

ノルナルメフェンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.3-4 に示した。

ナルメフェン塩酸塩 20 mg 単回投与後の血漿中ノルナルメフェン濃度は低かった。食後投与では，空腹時投与に比べて，C_{max} は 34.6%，AUC_t は 22.0%低下した（資料番号 5.3.1.1-03：14.2.2.13 及び 14.2.2.17 参照）。ノルナルメフェンの低い生物学的活性及び低い血漿中濃度を考慮すると，この影響は臨床的に重要ではないと考えられた。

表 2.7.6.2.3-4　　ノルナルメフェンの薬物動態パラメータ（PPP）

	c_{max}, ng ml^{-1}		Time to peak, h		Elimination half-life, h[a]		AUC_t, ng h ml^{-1}	
	Fast	Fed	Fast	Fed	*Fast*	*Fed*	Fast	Fed
Mean	2.76	1.85	0.88	1.20	*22.76*	*27.18*	26.75	20.91
SD	0.69	0.56	0.28	0.67	*11.33*	*7.79*	6.96	5.43
Minimum	1.66	0.92	0.50	0.50	*11.00*	*15.29*	13.33	11.80
Median	2.78	1.97	0.75	1.00	*20.17*	*28.93*	27.50	21.97
Maximum	3.91	2.80	1.50	3.00	*54.49*	*39.09*	36.59	30.12
Gmean	2.68	1.76	-	-	*20.58*	*26.11*	25.79	20.22

Subject count = 15. Gmean: geometric mean.
[a]Half- lives derived from in part unreliably estimated elimination rate constants.
＜資料番号 5.3.1.1-03：Text Table 6＞

(c)　ナルメフェングルクロニド

ナルメフェングルクロニドの薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.3-5 に示した。

血漿中ナルメフェングルクロニド濃度は，ナルメフェン濃度より 10 倍高かった。ナルメフェングルクロニドの薬物動態パラメータは食事に影響されなかった。

表 2.7.6.2.3-5　　ナルメフェングルクロニドの薬物動態パラメータ（PPP）

	c_{max}, ng ml^{-1}		Time to peak, h		Elimination half-life, h		AUC_t, ng h ml^{-1}		AUC_∞, ng h ml^{-1}	
	Fast	Fed	Fast	Fed	Fast	Fed	Fed	Fast	Fed	Fast
Mean	240.69	220.61	1.07	1.35	10.79	10.62	1405.39	1492.08	1424.08	1514.10
SD	73.98	64.72	0.38	0.59	2.72	2.57	274.73	296.86	274.50	306.29
Minimum	130.46	130.30	0.75	0.75	7.83	7.12	932.96	1055.74	964.21	1064.78
Median	244.71	208.68	1.00	1.50	9.82	10.21	1395.76	1482.51	1402.95	1501.17
Maximum	390.48	368.57	2.00	3.00	15.93	16.23	1872.32	2177.34	1909.94	2233.63
Gmean	230.54	211.97	-	-	10.49	10.34	1379.92	1465.60	1399.13	1486.39

Subject count = 15. Gmean: geometric mean.
＜資料番号 5.3.1.1-03：Text Table 7＞

(d)　ノルナルメフェングルクロニド

ノルナルメフェングルクロニドの薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.3-6 に示した。

血漿中ノルナルメフェングルクロニド濃度は，ナルメフェン濃度に近かった。食事摂取により，C_{max} は 23.3%低下したが（資料番号 5.3.1.1-03：14.2.4.13 参照），AUC_t や AUC_∞には臨床的に重要な影響はなかった。

表 2.7.6.2.3-6　　ノルナルメフェングルクロニドの薬物動態パラメータ（PPP）

	c_{max}, ng ml^{-1}		Time to peak, h		Elimination half-life, h		AUC_t, ng h ml^{-1}		AUC_∞, ng h ml^{-1}	
	Fast	Fed	Fast	Fed	Fast	Fed	Fast	Fed	Fast	Fed
Mean	18.62	14.46	2.93	2.90	13.87	15.85	232.62	212.22	256.66	244.21
SD	4.47	4.25	0.86	0.85	3.94	3.93	55.16	53.93	56.11	56.27
Minimum	11.30	9.54	1.50	1.50	7.66	9.90	102.70	97.39	120.94	118.39
Median	17.37	13.23	3.00	3.00	13.39	14.20	233.17	216.45	253.24	245.13
Maximum	26.64	24.84	4.00	4.00	24.01	22.81	324.42	310.62	338.30	333.40
Gmean	18.13	13.94	-	-	13.40	15.40	225.33	204.93	249.79	237.27

Subject count = 15. Gmean: geometric mean.
＜資料番号 5.3.1.1-03：Text Table 8＞

(5)　安全性

(a)　治験薬の曝露状況

15 例がナルメフェン塩酸塩 20 mg を空腹時と食後に計 2 回単回経口投与された。1 例（被験者番号：[redacted]）は 1 回目の空腹時投与後，治験を中止した（資料番号 5.3.1.1-03：Section 12.1 参照）。

(b)　有害事象

有害事象の器官別大分類を表 2.7.6.2.3-7 に，すべての有害事象を表 2.7.6.2.3-8 に，重症度別有害事象及び副作用を表 2.7.6.2.3-10（全期間），表 2.7.6.2.3-11（空腹時投与）及び表 2.7.6.2.3-12（食後投与）に示した。

すべての被験者（16 例）にいずれかの投与時期で有害事象が発現した。空腹時投与時で 15 例に，食後投与時で 13 例に有害事象が発現した。悪心 1 例が高度で，他のすべての有害事象は軽度又は中等度で忍容性は良好であった。すべての有害事象は後遺症なしで回復した。

発現例数の多かった有害事象の器官別大分類は，精神障害，全身障害および投与局所様態，及び神経系障害であった。発現例数が多かった有害事象は，不眠症（11 例），疲労（10 例），筋緊張（7 例），悪心（6 例）及び頭痛（5 例）であった。

表 2.7.6.2.3-7　　有害事象の器官別大分類（ITT）

System organ class	Fasting		Fed		Total	
	Events	Subjects	Events	Subjects	Events	Subjects
All events	40	15	38	13	78	16
心臓障害	2	2	2	2	4	3
胃腸障害	3	3	4	4	7	6
全身障害および投与局所様態	9	8	8	7	17	12
臨床検査	1	1	1	1	2	2
筋骨格系および結合組織障害	6	6	4	4	10	7
神経系障害	8	8	7	7	15	10
精神障害	11	11	11	10	22	13
皮膚および皮下組織障害	-	-	1	1	1	1

MedDRA Version 6.0

＜資料番号 5.3.1.1-03：Text Table 9＞

表 2.7.6.2.3-8　　すべての有害事象（ITT）

	Fasting		Fed		Total	
	Event count	Subject count	Event count	Subject count	Event count	Subject count
All events	40	15	38	13	78	16
不眠症	10	10	8	8	18	11
疲労	6	6	7	7	13	10
筋緊張	6	6	4	4	10	7
悪心	2	2	4	4	6	6
頭痛	4	4	4	4	8	5
動悸	2	2	1	1	3	2
傾眠	2	2	1	1	3	2
悪寒	2	2	-	-	2	2
心電図QT補正間隔延長	1	1	1	1	2	2
浮動性めまい	1	1	1	1	2	2
粘膜乾燥NOS	1	1	1	1	2	1
過覚醒	1	1	1	1	2	1
洞性頻脈	-	-	1	1	1	1
消化不良	1	1	-	-	1	1
注意力障害	1	1	-	-	1	1
下肢静止不能症候群	-	-	1	1	1	1
不安	-	-	1	1	1	1
中期不眠症	-	-	1	1	1	1
湿疹	-	-	1	1	1	1

MedDRA Version 6.0

＜資料番号 5.3.1.1-03：Text Table 10＞

(c)　治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

重症度別有害事象及び副作用を表 2.7.6.2.3-10（全期間），表 2.7.6.2.3-11（空腹時投与）及び表 2.7.6.2.3-12（食後投与）に示した。

(d)　死亡，その他の重篤な有害事象

i)　死亡

本治験で死亡は報告されなかった。

ii)　その他の重篤な有害事象

本治験でその他の重篤な有害事象は認められなかった。

(e)　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象一覧表を表 2.7.6.2.3-13 に示した。

投与中止に至った有害事象は，悪心及び不眠症 1 例（同一被験者に発現）であった。

(f)　臨床検査

該当なし。

(g)　バイタルサイン

臨床的に重要なバイタルサインの変動は認められなかった。

(h)　心電図検査

QTc 延長が有害事象として報告された被験者の心電図検査結果を表 2.7.6.2.3-9 に示した。

2 例の QTc 延長が臨床的に重要な心電図異常と判断され，有害事象として報告された。

1 例（被験者番号：[redacted]）は，食後投与後 4 時間に QTcB 延長（470 ms）を発現した。1 例（被験者番号：[redacted]）は空腹時投与後 2 及び 4 時間に QTcB 延長（2 時間：473 ms，4 時間：470 ms）を発現した。

表 2.7.6.2.3-9　　QTc 延長が有害事象として報告された被験者の心電図検査結果

		Uncorrected QT (ms)	Bazett-corrected QT interval (ms)	Fridericia-corrected QT interval (ms)	Heart rate (beats per minute)	Nalmefene concentr (ng ml $^{-1}$)
Subject [redacted] ([redacted], [redacted] years), fed condition	Before dosing	400	410	407	63	BQL
	30 min	390	424	412	71	0.89
	2 h	410	403	405	58	26.61
	4 h	420	470[a]	453	75	10.98
Subject [redacted], fasting condition	Before dosing	390	424	412	71	BQL
	30 min	390	420	410	70	3.21
	2 h	418	430	426	63	11.07
	4 h	400	450	433	76	7.19
Subject [redacted] ([redacted], [redacted] years), fasting condition	Before dosing	410	443	432	70	BQL
	30 min	420	463	448	73	1.50
	2 h	410	473[a]	451	80	4.53
	4 h	400	470[a]	445	83	11.91

[a] reported as adverse event. BQL, below quantification limit.

＜資料番号 5.3.1.1-03：Text Table 14＞

(6)　結論

- ナルメフェンの薬物動態は，$t_{1/2}$ が 11 時間であること，吸収が速やかであること及び抱合体代謝物の存在比が高いことについて，過去のデータと概して一致していた。
- ナルメフェン塩酸塩 20 mg 単回投与時，空腹時投与に比べて食後投与はナルメフェンの相対的バイオアベイラビリティを統計学的に有意に増加させた。しかし，食事の影響より被験者間のばらつきの方が大きかったことから，臨床的に重要とは考えられず，ナルメフェンは臨床的には食事の有無を考慮せずに服用できると考えられた。
- 食事は t_{max} や消失速度には影響しなかった。
- 血漿中ノルナルメフェン濃度は低く，食事摂取により C_{max} 及び AUC_t は空腹時に比べて低下したが，ノルナルメフェンの低い生物学的活性及び低い血漿中濃度から，この影響は臨床的に重要ではないと考えられた。
- 血漿中ナルメフェングルクロニド濃度は，ナルメフェン濃度より 10 倍高かった。ナルメフェングルクロニドの薬物動態パラメータは食事に影響されなかった。
- 血漿中ノルナルメフェングルクロニド濃度は，ナルメフェン濃度に近かった。食事摂取により，C_{max} は低下したが，AUC_t や AUC_∞には臨床的に重要な影響はなかった。
- すべての被験者にいずれかの投与時期で有害事象が発現した。発現例数の多かった有害事象は，不眠症，疲労，筋緊張，悪心及び頭痛であった。悪心 1 例は高度の有害事象で投与中止に至ったが，他のすべての有害事象は軽度又は中等度で忍容性は良好であった。
- 重篤な有害事象は認められず，ナルメフェン投与によるバイタルサインへの影響はなかった。
- 本治験から，食事によりナルメフェンの曝露量は増加し，ナルメフェンは食後及び空腹時で良好な忍容性を有することが示された。

2.7.6.2.3.4　付録

(1)　重症度別有害事象及び副作用

表 2.7.6.2.3-10　　重症度別有害事象及び副作用 - 全期間 - （ITT）

System organ class Preferred term	Number of events	Number of subjects	Severity			Relationship			Action study medication				Action other treatment			
			Mild	Moderate	Severe	Unlikely	Possible	Probable	1	2	3	4	1	2	3	4
ALL EVENTS	78	16	69	8	1	3	53	22	76	0	0	2	76	2	0	0
心臓障害	4	3	4	0	0	0	3	1	4	0	0	0	4	0	0	0
動悸	3	2	3	0	0	0	3	0	3	0	0	0	3	0	0	0
洞性頻脈	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0
胃腸障害	7	6	5	1	1	0	2	5	6	0	0	1	7	0	0	0
悪心	6	6	4	1	1	0	1	5	5	0	0	1	6	0	0	0
消化不良	1	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0
全身障害および投与局所様態	17	12	17	0	0	0	13	4	17	0	0	0	17	0	0	0
疲労	13	10	13	0	0	0	9	4	13	0	0	0	13	0	0	0
粘膜乾燥NOS	2	1	2	0	0	0	2	0	2	0	0	0	2	0	0	0
悪寒	2	2	2	0	0	0	2	0	2	0	0	0	2	0	0	0
臨床検査	2	2	1	1	0	0	1	1	2	0	0	0	2	0	0	0
心電図QT補正間隔延長	2	2	1	1	0	0	1	1	2	0	0	0	2	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	10	7	10	0	0	0	8	2	10	0	0	0	10	0	0	0
筋緊張	10	7	10	0	0	0	8	2	10	0	0	0	10	0	0	0
神経系障害	15	10	12	3	0	1	10	4	15	0	0	0	13	2	0	0
頭痛	8	5	5	3	0	1	5	2	8	0	0	0	6	2	0	0
傾眠	3	2	3	0	0	0	3	0	3	0	0	0	3	0	0	0
浮動性めまい	2	2	2	0	0	0	0	2	2	0	0	0	2	0	0	0
注意力障害	1	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0
下肢静止不能症候群	1	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0

表 2.7.6.2.3-10　重症度別有害事象及び副作用 - 全期間 - （ITT）（続き）

System organ class Preferred term	Number of events	Number of subjects	Severity			Relationship			Action study medication				Action other treatment			
			Mild	Moderate	Severe	Unlikely	Possible	Probable	1	2	3	4	1	2	3	4
精神障害	22	13	19	3	0	1	16	5	21	0	0	1	22	0	0	0
不眠症	18	11	15	3	0	0	13	5	17	0	0	1	18	0	0	0
過覚醒	2	1	2	0	0	0	2	0	2	0	0	0	2	0	0	0
不安	1	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0
中期不眠症	1	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
湿疹	1	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0

MedDRA Version 6.0

Note: All adverse events resolved without sequelae.

Action study medication: 1 = None, 2 = Dosage reduced, 3 = Discontinued temporarily, 4 = Discontinued permanently

Action other treatment: 1 = None, 2 = Medication only, 3 = Non-drug treatment only, 4 = Both

＜資料番号 5.3.1.1-03：14.3.1.1＞

表 2.7.6.2.3-11　重症度別有害事象及び副作用 - 空腹時投与 - （ITT）

System organ class Preferred term	Number of events	Number of subjects	Severity			Relationship			Action study medication				Action other treatment			
			Mild	Moderate	Severe	Unlikely	Possible	Probable	1	2	3	4	1	2	3	4
ALL EVENTS	40	15	36	3	1	0	29	11	38	0	0	2	40	0	0	0
心臓障害	2	2	2	0	0	0	2	0	2	0	0	0	2	0	0	0
動悸	2	2	2	0	0	0	2	0	2	0	0	0	2	0	0	0
胃腸障害	3	3	2	0	1	0	1	2	2	0	0	1	3	0	0	0
悪心	2	2	1	0	1	0	0	2	1	0	0	1	2	0	0	0
消化不良	1	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0
全身障害および投与局所様態	9	8	9	0	0	0	7	2	9	0	0	0	9	0	0	0
疲労	6	6	6	0	0	0	4	2	6	0	0	0	6	0	0	0
悪寒	2	2	2	0	0	0	2	0	2	0	0	0	2	0	0	0
粘膜乾燥NOS	1	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0
臨床検査	1	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0
心電図QT補正間隔延長	1	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	6	6	6	0	0	0	4	2	6	0	0	0	6	0	0	0
筋緊張	6	6	6	0	0	0	4	2	6	0	0	0	6	0	0	0
神経系障害	8	8	7	1	0	0	6	2	8	0	0	0	8	0	0	0
頭痛	4	4	3	1	0	0	3	1	4	0	0	0	4	0	0	0
傾眠	2	2	2	0	0	0	2	0	2	0	0	0	2	0	0	0
注意力障害	1	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0
浮動性めまい	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0
精神障害	11	11	9	2	0	0	8	3	10	0	0	1	11	0	0	0
不眠症	10	10	8	2	0	0	7	3	9	0	0	1	10	0	0	0
過覚醒	1	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0

MedDRA Version 6.0

Note: All adverse events resolved without sequelae.

Action study medication: 1 = None, 2 = Dosage reduced, 3 = Discontinued temporarily, 4 = Discontinued permanently

Action other treatment: 1 = None, 2 = Medication only, 3 = Non-drug treatment only, 4 = Both

＜資料番号 5.3.1.1-03：14.3.1.2＞

表 2.7.6.2.3-12　重症度別有害事象及び副作用 - 食後投与 - （ITT）

System organ class Preferred term	Number of events	Number of subjects	Severity			Relationship			Action study medication				Action other treatment			
			Mild	Moderate	Severe	Unlikely	Possible	Probable	1	2	3	4	1	2	3	4
ALL EVENTS	38	13	33	5	0	3	24	11	38	0	0	0	36	2	0	0
心臓障害	2	2	2	0	0	0	1	1	2	0	0	0	2	0	0	0
動悸	1	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0
洞性頻脈	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0
胃腸障害	4	4	3	1	0	0	1	3	4	0	0	0	4	0	0	0
悪心	4	4	3	1	0	0	1	3	4	0	0	0	4	0	0	0
全身障害および投与局所様態	8	7	8	0	0	0	6	2	8	0	0	0	8	0	0	0
疲労	7	7	7	0	0	0	5	2	7	0	0	0	7	0	0	0
粘膜乾燥NOS	1	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0
臨床検査	1	1	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0
心電図QT補正間隔延長	1	1	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	4	4	4	0	0	0	4	0	4	0	0	0	4	0	0	0
筋緊張	4	4	4	0	0	0	4	0	4	0	0	0	4	0	0	0
神経系障害	7	7	5	2	0	1	4	2	7	0	0	0	5	2	0	0
頭痛	4	4	2	2	0	1	2	1	4	0	0	0	2	2	0	0
浮動性めまい	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0
下肢静止不能症候群	1	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0
傾眠	1	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0
精神障害	11	10	10	1	0	1	8	2	11	0	0	0	11	0	0	0
不眠症	8	8	7	1	0	0	6	2	8	0	0	0	8	0	0	0
不安	1	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0
過覚醒	1	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0
中期不眠症	1	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0

表 2.7.6.2.3-12　重症度別有害事象及び副作用 - 食後投与 - （ITT）（続き）

System organ class Preferred term	Number of events	Number of subjects	Severity			Relationship			Action study medication				Action other treatment			
			Mild	Moderate	Severe	Unlikely	Possible	Probable	1	2	3	4	1	2	3	4
皮膚および皮下組織障害	1	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
湿疹	1	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0

MedDRA Version 6.0

Note: All adverse events resolved without sequelae.

Action study medication: 1 = None, 2 = Dosage reduced, 3 = Discontinued temporarily, 4 = Discontinued permanently

Action other treatment: 1 = None, 2 = Medication only, 3 = Non-drug treatment only, 4 = Both

＜資料番号 5.3.1.1-03：14.3.1.3＞

(2) 投与中止に至った有害事象

表 2.7.6.2.3-13　投与中止に至った有害事象一覧表（ITT）

Subject identifier	Reported AE	Previous administration	SAE	Discontinued due to AE	AE started (dd/mm/yy)	AE started (hh:mm)	AE resolved (dd/mm/yy)	AE resolved (hh:mm)	Preferred term	System organ class
[redacted]	NAUSEA	FASTING		YES	[redacted]	08:45	[redacted]		悪心	胃腸障害
	INSOMNIA	FASTING		YES	[redacted]	22:30	[redacted]	06:30	不眠症	精神障害

Relation to study drug	Frequency	Severity	Action, study medicaton	Action, other treatment	Outcome
PROBABLE	SINGLE EPISODE	SEVERE	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	RESOLVED, NO SEQUELAE
POSSIBLE	SINGLE EPISODE	MODERATE	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	RESOLVED, NO SEQUELAE

MedDRA Version 6.0

Subject identifier = [redacted], Sequence: A = fasting, B = fed, [redacted]

＜資料番号 5.3.1.1-03：14.3.2＞

2.7.6.3　臨床薬物動態試験

2.7.6.3.1　単回投与時の薬物動態試験（錠剤 10 mg）（日本人：339-102-00003 試験，添付資料番号 5.3.3.1-01）【評価資料】

2.7.6.3.1.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	日本人健康男性にナルメフェン塩酸塩 10 mg を単回経口投与したときの安全性，忍容性及び薬物動態を検討する。
試験デザイン	単施設，非盲検
対象	健康成人男性
選択基準	1) 同意説明文書を読んで理解することができる者 2) 日本人男性 3) スクリーニング検査時の年齢が 20 歳以上，45 歳以下の者 4) スクリーニング検査時の BMI が 19 kg/m^2 以上，25 kg/m^2 以下の者 5) スクリーニング検査時の安静時脈拍数及び心拍数（心電図計測値）が 45 bpm 以上，100 bpm 以下の者 6) スクリーニング検査時の安静時収縮期血圧が 91 mmHg 以上，140 mmHg 以下，かつ，安静時拡張期血圧が 51 mmHg 以上 90 mmHg 以下の者。収縮期血圧が基準外の場合，医学的に妥当な理由があるときは（白衣性高血圧や，外気温が低いときに来院した場合など），1 回のみ再測定することができる。 7) スクリーニング検査時の起立による血圧低下（立位収縮期血圧－臥位収縮期血圧の差）が 20 mmHg 未満の者 8) スクリーニング検査時に採取した血液検体及び尿検体を用いた臨床検査値が基準値内の者。治験責任医師が臨床的に重要でないと判断するときは，境界値も可とする。 9) 既往歴，身体所見，バイタルサイン，心電図，及び血液検査，生化学検査，尿検査，血清学的検査その他の臨床検査の結果から，治験責任医師が概ね健康であると判断した者
除外基準	1) 投与前 14 日以内に，処方薬，市販薬，ビタミンサプリメント又はセント・ジョンズワート（セイヨウオトギリソウ）含有サプリメントを服用した者 2) 著しいアルコール乱用歴（週飲酒量が 21 単位を超える）がある者。アルコール 1 単位とは，ビール 250 mL，ワイン 100 mL 又は蒸留酒 25 mL をいう。 3) 投与前 4 ヵ月以内に治験薬を投与された者

項目	内容
	4) 過去にナルメフェン又はナルトレキソンの投与歴のある者 5) 治験薬又はその添加剤に対して過敏症のある者 6) 薬物アレルギー又は過敏症の既往のある者 7) 既往歴又はスクリーニング検査時の身体所見において，被験者を危険にさらす可能性又は評価項目（薬物の吸収，分布，代謝，排泄を含む）に影響を及ぼす可能性があると治験責任又は分担医師が判断する臨床的に重要な異常が認められる者。この異常には，心疾患，肝疾患，腎疾患，神経疾患，精神疾患，胃腸疾患，呼吸器疾患，血液疾患及び免疫疾患の既往歴又は現症などが含まれる。 8) 癌の既往を有する者 9) 投与前 6 ヵ月以内に腹部手術（腹腔鏡下胆嚢摘出術又は合併症を伴わない虫垂切除を除く）又は胸部又は非末梢血管手術の既往のある者 10) 治験薬の標的又は代謝に影響を及ぼすおそれのある現症のある者 11) 投与前3 ヵ月以内に著しい失血を伴う手術又は外傷の既往のある者 12) 投与前1 ヵ月以内に200 mL を超える，投与前3 ヵ月以内に400 mL を超える又は投与前 1 年以内に 1,200 mL を超える採血（献血など）を行った者 13) HIV，HBsAg，抗-HCV 又は梅毒陽性である者 14) 喫煙者又はその他のニコチン含有製品（嗅ぎタバコ，ニコチンパッチ，ニコチンガムなど）を使用している者。元喫煙者は，投与3 ヵ月以上前に喫煙を中止していなければならない。 15) スクリーニング検査後又は投与前日の呼気中アルコール検査で陽性であった者 16) スクリーニング検査後又は投与前日の尿中薬物スクリーニングで陽性又は過去 6 ヵ月以内に薬物乱用歴がある，又は治験責任医師が重大と判断した物質乱用歴のある者 17) スクリーニング検査時のQTc（Bazett 補正法又はFridericia 補正法）が 450 msec 超である者。基準値外又は心電図異常の場合は再測定を行ってもよい。合計で 3 回連続の心電図を測定し，それを治験責任医師が評価する。うち 2 回以上の測定で QTc が 450 msec を超える場合は，本治験から除外する。 18) 夜勤を含むシフト制で勤務している者 19) 日常生活で，マラソン，トライアスロン，競技者レベルのスポー

項目	内容
	ツのような激しい運動をしている者 20) 治験実施計画を遵守することができない，又はその他の理由で治験への参加に不適であると治験責任医師が判断した者
使用薬剤， ロット番号	**被験薬** ナルメフェン塩酸塩錠 10 mg：[redacted]
用量及び投与方法	空腹時にナルメフェン塩酸塩 10 mg を単回経口投与した。
投与期間	単回投与
目標被験者数	7 例（投与 5 日目の検査を完了した被験者）
目標被験者数の 設定根拠	忍容性，安全性及び薬物動態を検討する上で必要な被験者数を設定した。この目標被験者数は統計手法を用いて算出したものではない。
主な併用薬の規定	**併用禁止薬/療法** 投与前 14 日以内及び投与 5 日目の評価完了まで，処方薬及び市販薬の使用を禁止した。
評価項目	**薬物動態** • ナルメフェンの血漿中濃度 • ナルメフェンの薬物動態パラメータ：C_{max}，C_{max}/BW，AUC_{∞}，AUC_{∞}/BW，AUC_t，AUC_t/BW，AUC_{24h}，AUC_{24h}/BW，t_{max}，$t_{1/2,z}$，CL/F，CL/F/BW，λ_z，AUC_%Extrap，V_z/F，V_z/F/BW，t_{last} **安全性** 有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，体重，心電図，身体所見
解析方法	• C_{max}，AUC_{∞}，AUC_t，AUC_{24h}，t_{max}，$t_{1/2,z}$，CL/F，λ_z，AUC_%Extrap，V_z/F，t_{last} は，各被験者についてノンコンパートメント解析により算出した。時間の値には，投与後の実時間を用いた。 • 血漿中薬物濃度が定量下限を下回る場合，薬物動態パラメータ及び記述統計量の算出にはゼロ（0）（ng/mL）を用いることとした。ただし，λ_z の算出については，血漿中薬物濃度は欠測値として取り扱うこととした。 • C_{max}/BW，AUC_{∞}/BW，AUC_t/BW，AUC_{24h}/BW，CL/F/BW，V_z/F/BW は，C_{max}，AUC_{∞}，AUC_t，AUC_{24h}，CL/F，V_z/F を，それぞれ投与前の体重（kg）で除して算出した。
治験依頼者	大塚製薬株式会社
治験実施医療機関	国内 1 施設
治験期間	2016 年 2 月 10 日～2016 年 3 月 1 日

2.7.6.3.1.2　治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.3.1-1 に示した。

表 2.7.6.3.1-1　　治験スケジュール

Visit / Period	Screening	-	Treatment Period													
Day	Day −21 to −2	Day −1	Day 1										Day 2	Day 3	Day 4	Day 5/ Withdrawal
Timing (hours post-dose)	-	-	predose	0	0.5	1	2	3	4	6	8	12	-	-	-	-
Informed consent	X															
Demographics and height	X															
Neurological examination	X															
Blood sampling for serology[a]	X															
Inclusion / exclusion criteria	X	X	X													
Drug and alcohol screen[b]	X	X														
Admission to trial site		X														
IMP administration				X												
Blood sampling for plasma concentrations of nalmefene[c]			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Clinical safety laboratory tests[d]	X		X										X			X
Vital signs[e]	X	X	X			X	X		X	X		X	X	X	X	X
Body weight[f]	X	X														X[f]
Physical examinations	X															X
12-Lead ECGs[g]	X	X					X									X
Adverse events		←														→
Concomitant medications	X	←														→
Discharge																X

[a] HIV，HBsAg，抗-HCV 及び梅毒の検査を行った。

[b] アルコール検査は呼気検査器を用いて行った。薬物スクリーニングは尿検査により実施した。

[c] 血漿中ナルメフェン濃度測定用採血は投与前，投与 0.5，1，2，3，4，6，8，12，24，48 及び 72 時間後に実施した。

[d] 安全性に関する臨床検査は空腹下で実施した。

[e] 血圧，脈拍数，体温，呼吸数を測定した。バイタルサインの測定は，血漿中ナルメフェン濃度測定用採血を実施する場合には採血の前に実施した。

[f] 体重は，中止時には測定しなかった。

[g] 12 誘導心電図検査は，血漿中ナルメフェン濃度測定用採血を実施する場合には採血の前に実施した。

＜資料番号 5.3.3.1-01：Table 9.5.1.1-1＞

2.7.6.3.1.3　試験結果

(1)　被験者の内訳

7 例が治験薬を投与され，全例が治験を完了した。

(2)　解析したデータセット

治験薬を投与され，血漿中薬物濃度の測定結果が得られた全 7 例を薬物動態及び安全性解析対象とした。

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.3.1-2 に示した。

被験者の平均年齢は 21.6 歳（範囲：21～23 歳），平均体重は 62.90 kg（範囲：59.5～66.2 kg）であった。

表 2.7.6.3.1-2　　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象）

Characteristics		Nalmefene (N=7)
Age (years)	n	7
	Mean	21.6
	SD	0.8
	Min	21
	Median	21.0
	Max	23
Sex (n [%])	Male	7 (100.0)
Race (n [%])	Asian	7 (100.0)
Height (cm)	n	7
	Mean	172.4
	SD	4.8
	Min	165
	Median	175.0
	Max	177
Body weight (kg)	n	7
	Mean	62.90
	SD	2.46
	Min	59.5
	Median	62.40
	Max	66.2
Medical history (n [%])	Yes	1 (14.3)
	No	6 (85.7)
Smoking habit (n [%])	Current	0 (0.0)
	Former	3 (42.9)
	Never	4 (57.1)
Drinking habit (n [%])	Current	3 (42.9)
	Former	1 (14.3)
	Never	3 (42.9)

＜資料番号 5.3.3.1-01：Table 11.2-1＞

(4)　薬物動態

ナルメフェン塩酸塩 10 mg 単回投与後の血漿中ナルメフェン濃度を図 2.7.6.3.1-1 に，ナルメフェンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.3.1-3 に示した。

ナルメフェン塩酸塩 10 mg 単回投与後の C_{max} は 8.88 ± 3.34 ng/mL（平均値 ± 標準偏差，以下同様），AUC_{∞}は 61.8 ± 18.0 ng·h/mL，AUC_t は 55.6 ± 19.6 ng·h/mL，AUC_{24h} は 48.0 ± 12.4 ng·h/mL であった。t_{max} の中央値は 1.00 時間（範囲：0.50～4.00 時間），$t_{1/2,z}$ の平均値は 12.1 時間（範囲：8.7～14.7 時間）であった。

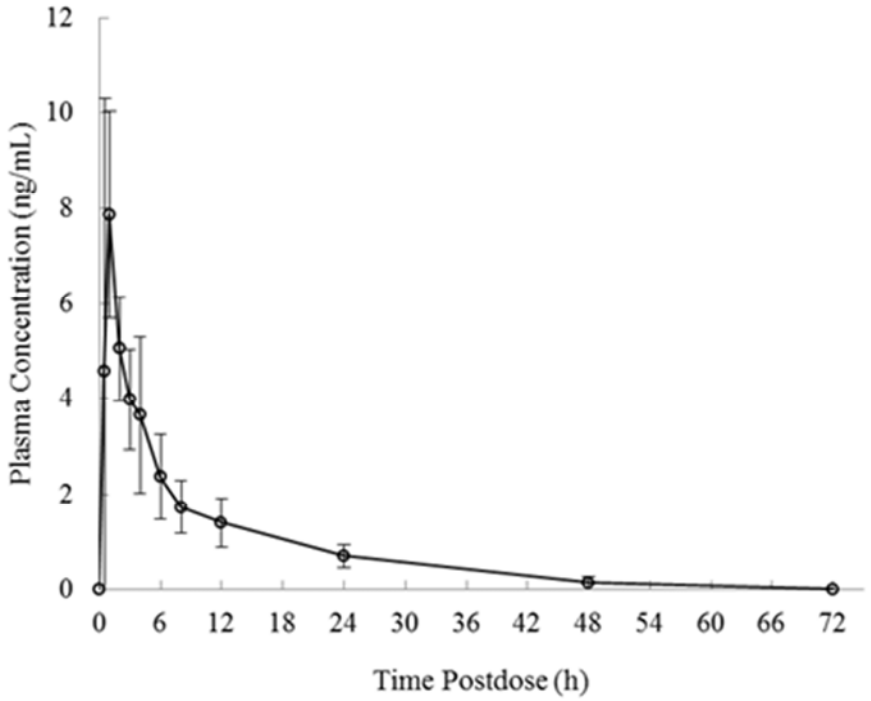


図 2.7.6.3.1-1　　ナルメフェン塩酸塩 10 mg 単回投与後の血漿中ナルメフェン濃度（薬物動態解析対象）

Number of subjects: 7

Error bar indicates standard deviation.

Note: The lower limit of quantification for nalmefene was 0.100 ng/mL.

Plasma concentrations below lower limit of quantification (BLOQ) were considered as zero in descriptive statistics calculation. BLOQ output as 0 ng/mL in normal plots.

＜資料番号 5.3.3.1-01：Figure 11.5.2.3.1-1＞

表 2.7.6.3.1-3　　ナルメフェンの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象）

	C_{max} (ng/mL)	AUC_{∞} (ng·h/mL)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{24h} (ng·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2,z}$ (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 = number of non missing observations; NA = not applicable.

＜資料番号 5.3.3.1-01：Table 11.5.2.3.2-1＞

(5) 安全性

(a) 治験薬の曝露状況

7 例がナルメフェン塩酸塩 10 mg を単回経口投与された（資料番号 5.3.3.1-01 : 16.2.5 参照）。

(b) 有害事象

重症度別有害事象を表 2.7.6.3.1-4 に示した。

有害事象が 1 例（14.3%）に発現し，発現した事象は悪心，嘔吐であった。いずれの事象も重症度は軽度で, ナルメフェン投与後 10～11 時間に発現し, 同日に回復した（資料番号 5.3.3.1-01 : 16.2.7 参照）。

表 2.7.6.3.1-4　　重症度別有害事象（安全性解析対象）

	Nalmefene (N=7)			
System organ class	Mild	Moderate	Severe	Total
Preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total number of subjects with TEAEs	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
Gastrointestinal disorders	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
Nausea	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
Vomiting	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)

MedDRA Version 19.0

TEAE = treatment-emergent adverse event.

＜資料番号 5.3.3.1-01：CT-8.2.2＞

(c) 治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

重症度別副作用を表 2.7.6.3.1-5 に示した。

副作用が 1 例（14.3%）に発現し，発現した事象は悪心，嘔吐であった。

表 2.7.6.3.1-5　　重症度別副作用（安全性解析対象）

	Nalmefene (N=7)			
System organ class	Mild	Moderate	Severe	Total
Preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total number of subjects with Drug-related TEAEs	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
Gastrointestinal disorders	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
Nausea	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
Vomiting	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)

MedDRA Version 19.0

TEAE = treatment-emergent adverse event.

＜資料番号 5.3.3.1-01：CT-8.3.2＞

(d) 死亡，その他の重篤な有害事象

i) 死亡

死亡は報告されなかった。

ii) その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象は認められなかった。

(e) 臨床検査

臨床的に重要な臨床検査値の変動は認められなかった。

(f) バイタルサイン及び体重

臨床的に重要なバイタルサイン及び体重の変動は認められなかった。

(g) 心電図検査

臨床的に重要な心電図の変化は認められなかった。

(6) 結論

- ナルメフェン塩酸塩 10 mg 単回投与後の C_{max} は 8.88 ± 3.34 ng/mL（平均値 ± 標準偏差，以下同様），AUC_{∞}は 61.8 ± 18.0 ng·h/mL，AUC_t は 55.6 ± 19.6 ng·h/mL，AUC_{24h} は 48.0 ± 12.4 ng·h/mL であった。t_{max} の中央値は 1.00 時間（範囲：0.50～4.00 時間），$t_{1/2,z}$ の平均値は 12.1 時間（範囲：8.7～14.7 時間）であった。
- ナルメフェン塩酸塩 10 mg の単回投与は，健康な日本人男性で安全かつ忍容性は良好であった。

2.7.6.3.2　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）（外国人：JF-1-101-101A 試験，添付資料番号 5.3.3.1-02）【参考資料】

2.7.6.3.2.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	ナルメフェンを用量漸増単回静脈内投与及び単回筋肉内投与した時の最大耐用量を検討するとともに，ナルメフェンの薬物動態プロファイルを検討する。
試験デザイン	単施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較
対象	健康成人男性
選択基準	1) 年齢が 18～40 歳の男性 2) 体重が理想体重の±10%以内の者 3) 病歴，身体所見，心電図検査，生化学検査，血液学的検査及び尿検査から健康と判断された者
除外基準	1) 身体所見又は臨床検査で臨床的に重要な異常が認められた者 2) 重篤なアレルギー疾患，喘息又は薬物過敏症の病歴を有する者 3) てんかんを含む神経学的障害を有する者 4) 精神障害の病歴を有する者 5) 心血管障害の病歴を有する者 6) 薬物乱用に準じると治験責任医師が判断した薬物（アルコールを含む）曝露の既往を有する者 7) 治験の安全性又は信頼性に影響する可能性があると治験責任医師が判断した何らかの物質に曝露した者 8) アルコールを治験薬投与前 12 時間以内に摂取又は他の薬物を治験薬投与前 3 日以内に服用した者
使用薬剤， ロット番号	**被験薬** ナルメフェン塩酸塩注射剤（遊離塩基として 1.0 mg/mL）：[redacted] ナルメフェン塩酸塩注射剤（遊離塩基として 10.0 mg/mL）：[redacted] **対照薬** プラセボ：[redacted]
用量及び投与方法	被験者は無作為に 6 例ずつ，以下のグループに分けられ，ナルメフェン又はプラセボを静脈内投与された。 • グループ I：ナルメフェン 2 mg 群 4 例，プラセボ群 2 例 • グループ II：ナルメフェン 6 mg 群 4 例，プラセボ群 2 例 • グループ III：ナルメフェン 12 mg 群 4 例，プラセボ群 2 例 • グループ IV：ナルメフェン 24 mg 群 4 例，プラセボ群 2 例 また，ナルメフェン 24 mg を静脈内投与された 4 例は，その後ナルメフ

項目	内容
	ェン 24 mg を筋肉内投与された。
投与期間	1 回（20 例，静脈内投与）又は 2 回（4 例，静脈内投与及び筋肉内投与各 1 回）の単回投与
目標被験者数	24 例（ナルメフェン 2 mg 群 4 例，6 mg 群 4 例，12 mg 群 4 例，24 mg 群 4 例，プラセボ群 8 例）
評価項目	**薬物動態** • 静脈内投与後のナルメフェンの薬物動態パラメータ：t_{max}，C_{max}，C_{max}/D，t_{last}，C_{last}，AUC_{last}，λ_z，$t_{1/2}$，AUC_{inf}，AUC_{inf}/D，AUC_%Extrap，V_z，Cl，MRT，V_{ss} • ナルメフェンの尿中排泄率 **安全性** 収縮期血圧，拡張期血圧，心拍数，心電図，口腔体温，有害事象，臨床検査値，呼吸数
解析方法	薬物動態パラメータは，ナルメフェン 2，6，12 及び 24 mg を静脈内投与された各 4 例計 16 例の血漿中ナルメフェン濃度を用いてノンコンパートメント法で算出した。筋肉内投与後の血漿中濃度は薬物動態パラメータの算出に用いなかった。
治験依頼者	[redacted]
治験実施医療機関	米国 2 施設（グループ I，グループ II～IV の治験を各 1 施設で実施）
治験期間	19[redacted] 年 [redacted] 月～19[redacted] 年 [redacted] 月

2.7.6.3.2.2　治験スケジュール

グループ I（2 mg 群）及びグループ II～IV（6，12 及び 24 mg 群）の治験スケジュールを表 2.7.6.3.2-1 及び表 2.7.6.3.2-2 に示した。

表 2.7.6.3.2-1　　治験スケジュール（グループ I）

	Study Days																	
			Time post administration															
			In minutes						In hours									
	Pre-study	Predose	5	10	15	20	30	40	1	2	3	4	5	6	8	12	24	36
Blood Pressure (Supine and standing)	X	X				X		X	X	X	X	X	X	X		X	X	
Heart rate	X	X				X		X	X	X	X	X	X	X		X	X	
Respiration rate	X	X				X		X	X	X	X	X	X	X		X	X	
Oral temperature	X	X				X		X	X	X	X	X	X	X		X	X	
EKG	X									X							X	
Pupillary light reflex	X	X				X		X		X	X	X	X	X		X	X	
Hematology	X	X															X	
Serum chemistry	X	X															X	
Urinalysis	X	X															X	
Hepatitis B-Antigen	X																	
Drug screen	X																	
Blood drawings - intravenous		X	X	X	X		X		X	X	X	X		X	X	X	X	X
Urine collections		X												X		X	X	

Pupillary light reflex: pre-study, 0 (pre-dose), 20, 40 minutes, 1 hour, 2, 3, 4, 5, 6, 12, 24 hours
Blood drawings intravenous: 0 (predose), 5, 10, 15, 30 minutes, 1 hour, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36 and 48 hours
Urine collections: −12 hours-0 (pre-study), 0-6, 6-12, 12-24, 24-48 hours
＜資料番号 5.3.3.1-02：Appendix A Clinical Protocol JF-1-101 4.6 Assessments to be made during the study, Study Flow Sheet＞

表 2.7.6.3.2-2　　治験スケジュール（グループ II～IV）

	Pre-study	Predose	Study Days: Time post administration: In minutes: 5	10	15	20	30	40	In hours: 1	2	3	4	5	6	8	12.	24	36	48
Blood Pressure (Supine and standing)	X	X				X		X	X	X	X	X	X	X		X	X		
Heart rate	X	X				X		X	X	X	X	X	X	X		X	X		
Respiration rate	X	X				X		X	X	X	X	X	X	X		X	X		
Oral temperature	X	X				X		X	X	X	X	X	X	X		X	X		
EKG	X									X							X		
Pupillary light reflex	X	X				X		X		X	X	X	X	X		X	X		
Hematology	X	X															X		
Serum chemistry	X	X															X		
Urinalysis	X	X															X		
Hepatitis B-Antigen	X																		
Drug screen	X																		
Blood drawings - intravenous		X	X	X	X		X		X	X	X	X		X	X	X	X	X	X
Urine collections		X												X		X	X		X

Pupillary light reflex: pre-study, 0 (pre-dose), 20, 40 minutes, 1 hour, 2, 3, 4, 5, 6, 12, 24 hours

Blood drawings intravenous: 0 (predose), 5, 10, 15, 30 minutes, 1 hour, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 30, 36, 42 and 48 hours (Addendums to protocol No.101A)

Blood drawings intramuscular: 0 (predose), 15, 30 minutes, 1 hour, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 30, 36, 42 and 48 hours. (Addendums to protocol No.101A)

Urine collections: −12 hours-0 (pre-study), 0-6, 6-12, 12-24, 24-48 hours

＜資料番号 5.3.3.1-02：Appendix A Clinical Protocol JF-1-101A 4.6 Assessments to be made during the study, Addendums to protocol No.101A Addendum 3. Blood and urine sampling, Appendix I Study Flow Sheet＞

2.7.6.3.2.3　試験結果

(1)　被験者の内訳

24 例が治験に組入れられ，全例が治験を完了した（資料番号 5.3.3.1-02：2.8 参照）。

(2)　解析したデータセット

治験を完了した 24 例を安全性の解析対象とし，そのうちナルメフェンを投与された 16 例を薬物動態の解析対象とした（資料番号 5.3.3.1-02：Pharmacokinetic Report Synopsis 参照）。

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

ナルメフェンを投与された 16 例の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.3.2-3 に示した。

被験者の年齢は 19～46 歳，人種は白人 13 例，黒人 3 例，体重は 57.2～98.0 kg であった。

表 2.7.6.3.2-3　　人口統計学的及び他の基準値の特性

Subject No.	Age	Race[a]	Weight(kg)	Dose(mg)[b]
1	[redacted]			2
3				2
4				2
6				2
7				6
8				6
10				6
12				6
14				12
15				12
17				12
18				12
19[c]				24
20[c]				24
21[c]				24
24[c]				24

[a] [redacted]

[b] Dose calculated in mg of free base

[c] Received both i.v. and i.m. doses

＜資料番号 5.3.3.1-02：P 0083 Table 1＞

(4) 薬物動態

静脈内投与後の血漿中ナルメフェン濃度を表 2.7.6.3.2-4 に，静脈内投与後の血漿中ナルメフェン濃度推移を図 2.7.6.3.2-1 に，ナルメフェン静脈内投与後の薬物動態パラメータを表 2.7.6.3.2-5 及び表 2.7.6.3.2-6 に，体重補正後の薬物動態パラメータを表 2.7.6.3.2-7 に，ナルメフェンの尿中排泄率を表 2.7.6.3.2-8 に示した。

ナルメフェン 2 mg の静脈内投与後，血漿中ナルメフェン濃度は比較的速やかに低下し，定量下限未満に達したことから，これらの被験者では最終相の消失過程が明らかになっていない可能性が示唆された。

ナルメフェン 2 mg 群の 4 例及び 6 mg 群の 1 例を除いた消失相が明確な被験者で，$t_{1/2}$ は 7.23～9.80 時間，V_z は 8.34～13.5 L kg^{-1}，Cl は 10.4～19.2 mL min^{-1} kg^{-1} 及び V_{ss} は 5.09～9.35 L kg^{-1} であった。

ナルメフェン 6～24 mg 単回静脈内投与後のナルメフェンの薬物動態は，本質的に線形性から外れることはなかった。

投与量の 2.0%～9.0%が未変化体として尿中に排泄された。

表 2.7.6.3.2-4　　静脈内投与後の血漿中ナルメフェン濃度

Time	Group I: 2 mg *iv*				Group II: 6 mg *iv*				Group III: 12 mg *iv*				Group IV: 24 mg *iv*			
h	1	3	4	6	7	8	10	12	14	15	17	18	19	20	21	24
0.083	4.80	10.9	8.00	5.00	44.2	36.0	42.3	43.1	72.3	126	83.3	170	188	200	86.8	236
0.167	3.90	7.00	5.50	5.60	30.5	32.7	28.1	25.6	50.3	57.8	46.7	105	100	149	94.6	137
0.25	5.20	3.60	5.20	4.70	23.1	22.5	25.8	27.4	37.6	51.5	40.2	75.7	ns	129	98.9	131
0.5	4.20	4.60	4.10	4.60	12.2	18.3	20.0	21.3	27.8	34.3	40.7	41.3	56.5	60.5	53.4	111
1	2.80	4.70	3.00	3.70	7.40	12.2	16.6	17.0	20.8	20.2	20.7	32.2	38.7	47.4	37.6	67.0
1.5	ns	ns	ns	3.10	7.10	8.10	14.3	12.8	20.3	9.90	26.5	20.7	30.8	43.0	41.0	46.0
2	2.20	2.80	2.20	2.60	5.70	5.70	13.1	12.3	14.6	11.1	17.6	ns	29.5	38.0	34.4	32.0
3	1.50	1.90	1.70	ns	5.70	5.30	7.70	8.50	17.4	7.80	17.5	18.5	22.0	34.0	26.2	32.0
4	1.20	1.70	1.10	1.40	3.80	3.20	6.90	8.30	11.7	6.30	8.90	16.6	15.4	35.0	29.4	26.3
6	0.74	0.99	0.46	0.60	3.40	2.80	4.80	5.30	8.30	4.00	6.80	9.90	11.4	15.7	22.9	16.0
8	0.66	0.71	0.49	0.40	2.00	1.60	3.90	4.30	5.00	4.90	6.40	4.90	8.80	16.1	9.90	11.2
10	0.36	0.35	bql	bql	1.00	1.70	3.10	3.30	3.90	3.40	3.80	3.90	7.70	7.10	6.70	11.6
12	bql	bql	bql	bql	0.62	1.20	3.30	2.50	3.70	3.50	4.10	4.10	6.90	5.00	5.20	6.90
16	bql	bql	bql	bql	0.72	1.20	2.10	2.00	3.50	2.40	3.00	2.70	4.40	4.50	6.10	7.60
24	bql	bql	bql	bql	bql	0.41	0.90	0.94	2.00	0.91	1.00	2.00	2.80	2.00	3.20	3.10
30	ns	ns	ns	ns	bql	bql	bql	0.66	0.91	bql	0.82	0.93	1.80	1.40	1.40	1.80
36	bql	bql	bql	bql	bql	bql	bql	bql	bql	bql	0.45	0.33	1.40	0.51	0.52	0.98
42	ns	ns	ns	ns	bql	bql	bql	bql	bql	bql	bql	bql	0.55	0.32	bql	0.91
48	bql	bql	bql	bql	bql	bql	bql	bql	bql	bql	bql	bql	0.49	bql	bql	0.67

Concentrations are in ng mL^{-1}. ns: no sample, bql: below the limit of quantification

＜資料番号 5.3.3.1-02：Pharmacokinetic Report Text Table 2＞

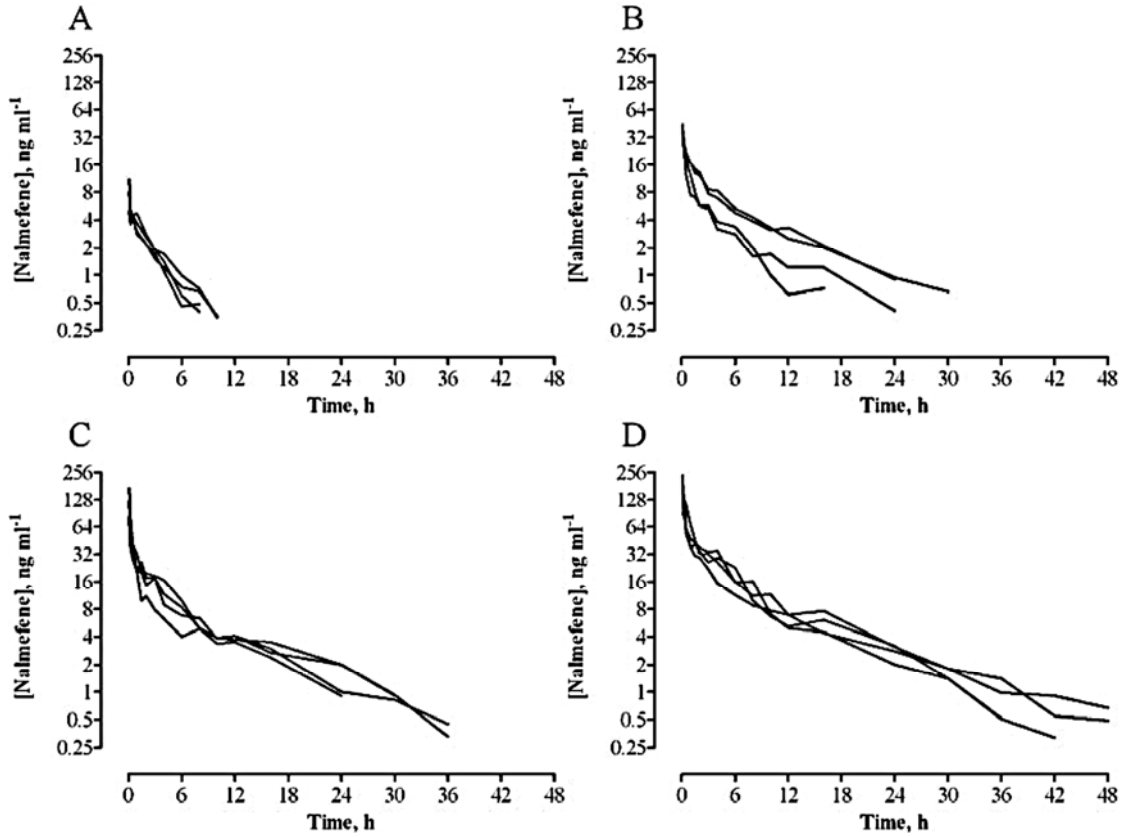


図 2.7.6.3.2-1　　静脈内投与後の血漿中ナルメフェン濃度推移

A. Group I, 2 mg. B. Group II, 6 mg. C. Group III, 12 mg. D. Group IV, 24 mg

＜資料番号 5.3.3.1-02：Pharmacokinetic Report Text Figure 1＞

表 2.7.6.3.2-5　　ナルメフェン静脈内投与後の薬物動態パラメータ（1）

	Unit	Group I: 2 mg *iv*				Group II: 6 mg *iv*			
		1	3	4	6	7	8	10	12
c_0	ng ml^{-1}	5.91	16.97	11.64	5.00	64.05	39.63	63.68	72.56
t_{max}	min	15	5	5	10	5	5	5	5
c_{max}	ng ml^{-1}	5.2	10.9	8.0	5.6	44.2	36.0	42.3	43.1
c_{max}/D	ng ml^{-1} mg^{-1}	2.60	5.45	4.00	2.80	7.37	6.00	7.05	7.18
t_{last}	h	10	10	8	8	16	24	24	30
c_{last}	ng ml^{-1}	0.36	0.35	0.49	0.40	0.72	0.41	0.90	0.66
AUC_{last}	ng.h ml^{-1}	14.2	19.0	13.2	14.7	56.3	67.2	113	120
	Unit	Group III: 12 mg *iv*				Group IV: 24 mg *iv*			
		14	15	17	18	19	20	21	24
c_0	ng ml^{-1}	103.9	274.7	148.6	275.2	353.4	268.5	86.8	406.5
t_{max}	min	5	5	5	5	5	5	15	5
c_{max}	ng ml^{-1}	72.3	126.0	83.3	170.0	188.0	200.0	98.9	236.0
c_{max}/D	ng ml^{-1} mg^{-1}	6.03	10.50	6.94	14.17	7.83	8.33	4.12	9.83
t_{last}	h	30	24	36	36	48	42	36	48
c_{last}	ng ml^{-1}	0.91	0.91	0.45	0.33	0.49	0.32	0.52	0.67
AUC_{last}	ng.h ml^{-1}	181	142	184	234	323	391	354	453

C_0: extrapolated concentration at time 0

＜資料番号 5.3.3.1-02：Pharmacokinetic Report Text Table 3＞

表 2.7.6.3.2-6　　ナルメフェン静脈内投与後の薬物動態パラメータ（2）

	Group I: 2 mg *iv*				Group II: 6 mg *iv*			
	1	**3**	**4**	**6**	**7**	**8**	**10**	**12**
λ_z interval, h	3-10	3-10	1-8	0.25-8	2-16	8-24	6-24	12-30
Points along λ_z regression line	5	5	6	8	8	5	6	4
λ_z, h^{-1}	0.1911	0.2386	0.2885	0.3324	0.1785	0.0866	0.0907	0.0773
$t_{½}$, h	3.63	2.91	2.40	2.09	3.88	8.00	7.64	8.97
AUC_{inf}, ng.h ml^{-1}	16.1	20.5	14.9	15.9	60.4	71.9	123	129
AUC_{inf}/D, ng.h ml^{-1} mg^{-1}	8.03	10.26	7.46	7.93	10.1	12.0	20.5	21.5
AUC extrapolated, %	11.73	7.15	11.38	7.59	6.68	6.58	8.05	6.63
AUC back-extrapolated, %	2.78	5.66	5.48	2.63	7.47	4.38	3.58	3.74
V_z, l	652	409	465	379	557	964	537	603
Cl, l h^{-1}	125	97.5	134	126	99.4	83.5	48.7	46.6
MRT, h	4.42	3.60	3.24	2.95	4.75	7.24	8.48	9.18
V_{ss}, l	551	351	435	372	472	604	413	428
	Group III: 12 mg *iv*				**Group IV: 24 mg *iv***			
	14	**15**	**17**	**18**	**19**	**20**	**21**	**24**
λ_z interval, h	10-30	6-24	10-36	8-36	8-48	12-42	10-36	12-48
Points along λ_z regression line	5	6	6	7	9	6	6	7
λ_z, h^{-1}	0.0707	0.0886	0.0879	0.0877	0.0740	0.0958	0.0927	0.0726
$t_{½}$, h	9.80	7.82	7.88	7.90	9.37	7.23	7.48	9.54
AUC_{inf}, ng.h ml^{-1}	194	152	189	238	330	394	360	462
AUC_{inf}/D, ng.h ml^{-1} mg^{-1}	16.1	12.7	15.8	19.8	13.7	16.4	15.0	19.3
AUC extrapolated, %	6.64	6.74	2.70	1.58	2.01	0.85	1.56	2.00
AUC back-extrapolated, %	3.79	10.97	5.10	7.81	6.84	4.95	2.01	5.79
V_z, l	876	889	721	576	983	635	720	715
Cl, l h^{-1}	61.9	78.8	63.4	50.5	72.8	60.9	66.7	51.9
MRT, h	9.76	7.27	7.79	6.86	9.33	6.49	7.84	8.51
V_{ss}, l	604	573	494	346	679	395	523	441

＜資料番号 5.3.3.1-02：Pharmacokinetic Report Text Table 4＞

表 2.7.6.3.2-7　　体重補正後の薬物動態パラメータ

	Group I: 2 mg *iv*				Group II: 6 mg *iv*			
	1	**3**	**4**	**6**	**7**	**8**	**10**	**12**
c_{max}/D, ng.kg ml^{-1} mg^{-1}	255	415	363	204	608	438	454	411
AUC_{inf}/D, ng.h.kg ml^{-1} mg^{-1}	787	782	677	579	831	875	1323	1228
V_z, l kg^{-1}	6.65	5.36	5.12	5.20	6.74	13.2	8.34	10.5
Cl, ml min^{-1} kg^{-1}	21.2	21.3	24.6	28.8	20.1	19.1	12.6	13.6
V_{ss}, l kg^{-1}	5.62	4.60	4.79	5.09	5.71	8.27	6.41	7.48
	Group III: 12 mg *iv*				**Group IV: 24 mg *iv***			
	14	**15**	**17**	**18**	**19**	**20**	**21**	**24**
c_{max}/D, ng.kg ml^{-1} mg^{-1}	415	719	545	963	569	574	273	816
AUC_{inf}/D, ng.h.kg ml^{-1} mg^{-1}	1113	869	1239	1346	998	1132	992	1599
V_z, l kg^{-1}	12.7	13.0	9.18	8.47	13.5	9.22	10.9	8.61
Cl, ml min^{-1} kg^{-1}	15.0	19.2	13.5	12.4	16.7	14.7	16.8	10.4
V_{ss}, l kg^{-1}	8.77	8.36	6.29	5.09	9.35	5.74	7.90	5.32

＜資料番号 5.3.3.1-02：Pharmacokinetic Report Text Table 5＞

表 2.7.6.3.2-8　　ナルメフェンの尿中排泄率

ID	Dose *iv*	Time interval post dose, hr				Total	Fraction excreted
	mg	0-6	6-12	12-24	24-48	mg	%
1	2	0.026	0.012	0.043	0.004	0.085	4.3
3	2	0.044	0.004	0.056	0.024	0.128	6.4
4	2	0.012	0.008	0.008	0.013	0.041	2.1
6	2	0.017	0.002	0.002	0.024	0.045	2.3
7	6	0.254	0.030	0.087	0.050	0.421	7.0
8	6	0.099	0.053	0.046	0.119	0.317	5.3
10	6	0.132	0.035	0.075	0.058	0.300	5.0
12	6	0.080	0.047	0.040	0.101	0.268	4.5
14	12	0.261	0.046	0.043	0.180	0.530	4.4
15	12	0.565	0.086	0.168	0.052	0.871	7.3
17	12	0.371	0.023	0.032	0.066	0.492	4.1
18	12	0.166	0.245	0.261	0.152	0.824	6.9
19	24	1.048	0.905	0.115	0.095	2.163	9.0
20	24	0.267	0.091	0.111	0.004	0.473	2.0
21	24	0.727	0.065	0.007	bql	0.799	3.3
24	24	1.151	0.019	0.076	0.134	1.380	5.8

Amounts are in mg. bql: below the lower limit of quantification
＜資料番号 5.3.3.1-02：Pharmacokinetic Report Text Table 6＞

(5)　安全性

(a)　治験薬の曝露状況

ナルメフェン 2，6，12 及び 24 mg が各 4 例に単回静脈内投与された。24 mg を静脈内投与された 4 例にはその後ナルメフェン 24 mg が単回筋肉内投与された。プラセボは 8 例に単回静脈内投与された（資料番号 5.3.3.1-02：2.3 参照）。

(b)　有害事象

有害事象（静脈内投与及び筋肉内投与）を表 2.7.6.3.2-9 に示した。

発現した有害事象は，ナルメフェン 6 mg 群で頭部ふらふら感 1 例，12 mg 群で頭部ふらふら感及び疲労各 1 例，24 mg i.v.群で頭部ふらふら感，会話障害，傾眠状態，霧視，頭重，疲労，及び精神疲労各 1 例，24 mg i.m.群で頭部ふらふら感 4 例，めまい感 3 例，プラセボ群で眠気状態及び眼瞼攣縮各 1 例，頭部ふらふら感 2 例であった。いずれの事象も軽度又は中等度で持続時間は短かった（資料番号 5.3.3.1-02：4.0 Clinical Safety Report for Protocol 101A 4 参照）。

ナルメフェン 2 mg 群 4 例，プラセボ群 2 例で有害事象は報告されなかった（資料番号 5.3.3.1-02：3.0 Study Report for Protocol 101 3.1 参照）。

表 2.7.6.3.2-9　　有害事象（静脈内投与及び筋肉内投与）

	Placebo	Nalmefene			
		6 mg	12 mg	24 mg i.v.	24 mg i.m.
	N = 6	N = 4	N = 4	N = 4	N = 4
Adverse Event	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
眠気状態[a]	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
眼瞼攣縮[b]	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
頭部ふらふら感[a]	2 (33)	1 (25)	1 (25)	1 (25)	4 (100)
会話障害[c]	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (25)	0 (0)
めまい感[a]	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (75)
傾眠状態[d]	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (25)	0 (0)
霧視[a]	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (25)	0 (0)
頭重[e]	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (25)	0 (0)
疲労[f]	0 (0)	0 (0)	1 (25)	1 (25)	0 (0)
精神疲労[g]	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (25)	0 (0)

[a]MedDRA Version 13.0 で読替えた。
[b]「Eye twitching」を「Eyelid twitching」に置換えて MedDRA Version 13.0 で読替えた。
[c]「Effort in Speaking」を「Speech disorder」に置換えて MedDRA Version 13.0 で読替えた。
[d]「Drowsy」を「Drowsiness」に置換えて MedDRA Version 13.0 で読替えた。
[e]「Heavy Headed」を「Heaviness of head」に置換えて MedDRA Version 13.0 で読替えた。
[f]「Tired」を「Tiredness」に置換えて MedDRA Version 13.0 で読替えた。
[g]MedDRA Version 19.0 で読替えた。
Note: The 2 mg group enrolled under Protocol 101 had no case report forms available to determine adverse events.
＜資料番号 5.3.3.1-02：2.0 Study Summary 2.9 Adverse Events＞

(c)　死亡，その他の重篤な有害事象

i)　死亡

本治験で死亡は報告されなかった。

ii)　その他の重篤な有害事象

本治験でその他の重篤な有害事象は認められなかった。

(d)　投与中止に至った有害事象

本治験で投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(e)　臨床検査

臨床的に重要な臨床検査値の変動又は異常は認められなかった。

(f) バイタルサイン

臨床的に重要なバイタルサインの変動又は異常は認められなかった。

(g) 心電図検査

臨床的に重要な心電図検査値の変動又は異常は認められなかった。

(6) 結論

- 最高用量の 24 mg を含むすべての用量で，ナルメフェン静脈内投与及び筋肉内投与はいずれも良好な忍容性を示した。そのため，本治験ではナルメフェンの最大耐用量を決定することはできなかった。
- ナルメフェン 6～24 mg 静脈内投与後の $t_{1/2}$ は 7.23～9.80 時間，V_z は約 10 L kg^{-1}，Cl は約 15 mL min^{-1} kg^{-1} 及び V_{ss} は約 7 L kg^{-1} であった。
- 未変化体の尿中排泄率が 2%～9%と算出されたことから，未変化体の尿中排泄は，主要な消失経路ではないと考えられた。
- ナルメフェン 6～24 mg 静脈内投与後の薬物動態は，用量線形性が認められた。

2.7.6.3.3　単回投与時の薬物動態試験（注射剤 0.5～2 mg）（外国人：09 試験，添付資料番号 5.3.3.1-03）【参考資料】

2.7.6.3.3.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	健康成人を対象にナルメフェン塩酸塩 0.5，1.0 及び 2.0 mg 単回静脈内投与後のナルメフェンの薬物動態パラメータを検討する。
試験デザイン	単施設，非盲検，並行群間比較
対象	健康成人男性
選択基準	1) 健康な男性 2) 年齢が 18～35 歳の者 3) 身長及び体重が平均（Metropolitan Life Insurance Company standards 1983）の±10%以内の者 4) 病歴調査，身体所見，心電図検査，臨床検査及び薬物乱用検査を受けた者 5) スクリーニングの前に同意文書に署名した者
除外基準	1) 身体所見，心電図検査又は臨床検査で臨床的に重要な異常が認められた者 2) 主要なアレルギー，喘息，アレルギー性皮膚発疹，重要なアレルギー性鼻炎又は薬物過敏症，臨床的に重要な心血管系，肝臓，造血系，腎臓又は代謝性疾患の病歴を有する者 3) 治験薬投与前 24 時間以内にエタノール又はカフェインを摂取した者又は喫煙した者 4) 入所前 28 日以内に何らかの治験薬を投与された者又は何らかの治験機器を使用した者 5) 薬物乱用検査が陽性及び薬物又はエタノール乱用歴を有する者
使用薬剤， ロット番号	**被験薬** ナルメフェン塩酸塩注射剤 1.0 mg/mL：[redacted]
用量及び投与方法	ナルメフェン 0.5 mg 群，1.0 mg 群及び 2.0 mg 群（各群 6 例）にそれぞれナルメフェン塩酸塩 0.5，1.0 及び 2.0 mg を 15 秒かけて単回静脈内ボーラス投与した。
投与期間	単回投与
目標被験者数	18 例（ナルメフェン 0.5 mg 群 6 例，1.0 mg 群 6 例，2.0 mg 群 6 例）
目標被験者数の 設定根拠	目標被験者数について統計学的な算定は行っていない。
主な併用薬の規定	**併用禁止薬/療法** 治験期間中，すべての併用薬物治療を禁止した。

項目	内容
評価項目	**薬物動態** ナルメフェンの薬物動態パラメータ：C_{max}，Dose Normalized C_{max}，$t_{1/2}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，Dose Normalized $AUC_{0\text{-}inf}$，CL **安全性** バイタルサイン，臨床検査値，身体所見，心電図，有害事象
解析方法	モデルに依存しない薬物動態解析を行った。 $t_{1/2}$，2.0 mg の投与量に換算した $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の回帰分析を実施した。回帰直線の傾きを算出して不適合度検定を実施し，モデルの線形性を検討した。対数変換したデータを用いて一元配置分散分析を実施し，投与群間の平均値を比較した。
治験依頼者	[redacted]
治験実施医療機関	米国 1 施設
治験期間	19[redacted] 年 [redacted] 月～19[redacted] 年 [redacted] 月

2.7.6.3.3.2　治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.3.3-1 に示した。

表 2.7.6.3.3-1　　治験スケジュール

EVENT/TIME	-8	0	.08	.25	.5	1.0	2.0	3.0	4.0	5.0	6.0	8.0	10.0	12.0	14.0	16.0	18.0	22.0	24.0	30.0	36.0	40.0
ADMISSION	X																					
MEDICAL HISTORY	X																					
PHYSICAL EXAM	X																					
VITAL SIGNS		X				X	X		X		X	X		X			X		X	X	X	X
EKG	X																					
CLINICAL LABORATORY TESTS	X																					
DRUGS-OF-ABUSE SCREEN	X																					
ANALYTICAL SPECIMENS		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X

48.0 hours: PHYSICAL EXAM, VITAL SIGNS, EKG, CLINICAL LABORARORY TESTS, ANALYTICAL SPECIMENS

＜資料番号 5.3.3.1-03：Table 2，6.1 Overall Design and Plan of the Study＞

2.7.6.3.3.3　試験結果

(1)　被験者の内訳

18 例が治験に組入れられ，全例が治験を完了した。

(2)　解析したデータセット

薬物動態の解析は 17 例（ナルメフェン 0.5 mg 群 6 例，1.0 mg 群 6 例及び 2.0 mg 群 5 例）を対象とした。2.0 mg 群の 1 例（被験者番号 18）は，血漿中濃度の異常高値のため，薬物動態の解析からは除外した。安全性の解析は 18 例（ナルメフェン 0.5 mg 群 6 例，1.0 mg 群 6 例及び 2.0 mg 群 6 例）を対象とした。

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.3.3-2（0.5 mg 群），表 2.7.6.3.3-3（1.0 mg 群）及び表 2.7.6.3.3-4（2.0 mg 群）に示した。

治験を完了した 18 例の被験者はすべて白人で，平均年齢は 26 歳（範囲：19～35 歳），平均体重は 73.9 kg（範囲：61.8～94.5 kg）であった。

表 2.7.6.3.3-2　　人口統計学的及び他の基準値の特性 - 0.5 mg 群

Subject Number	Age (YRS)	Height (CM)	Weight (KG)	Race
1	[redacted]			
2				
3				
4				
5				
6				
Mean	28	178.0	79.4	
SEM	2	4	4	

＜資料番号 5.3.3.1-03：Table 3＞

表 2.7.6.3.3-3　　人口統計学的及び他の基準値の特性 - 1.0 mg 群

Subject Number	Age (YRS)	Height (CM)	Weight (KG)	Race
7 8 9 10 11 12	[redacted]			
Mean	24	178.2	67.5	
SEM	2	3	2	

＜資料番号 5.3.3.1-03：Table 4＞

表 2.7.6.3.3-4　　人口統計学的及び他の基準値の特性 - 2.0 mg 群

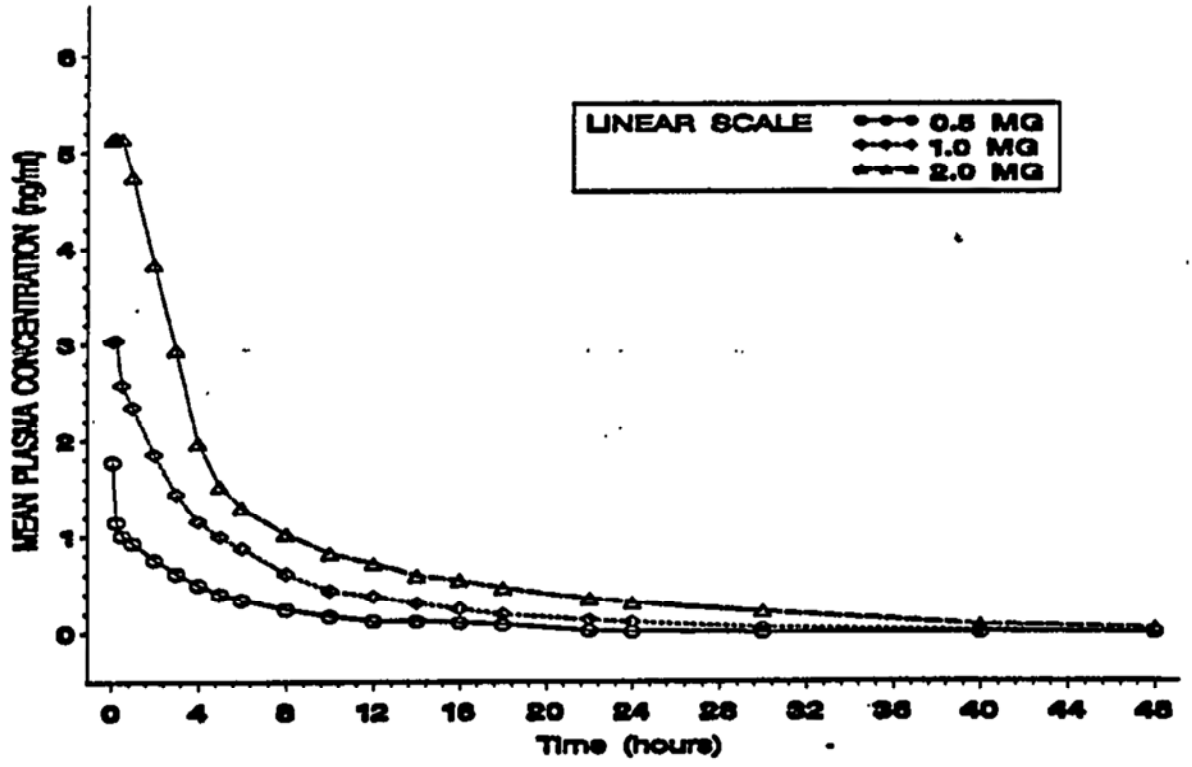
Subject Number	Age (YRS)	Height (CM)	Weight (KG)	Race
13 14 15 16 17 18*	[redacted]			
Mean	27	176.0	74.8	
SEM	2	1	4	

*Subject 18 was excluded from the kinetic analysis due to aberrant data but was included in the safety analysis.
＜資料番号 5.3.3.1-03：Table 5＞

(4)　薬物動態

血漿中ナルメフェン濃度推移を図 2.7.6.3.3-1 及びナルメフェンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.3.3-5 に示した。

C_{max} は，多くの被験者で投与後 5 分の時点で認められた（資料番号 5.3.3.1-03：Table 6～8 参照）。$t_{1/2}$ の平均値は 7.92～9.66 時間であった。ナルメフェンの $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} は用量比例性を示し，$t_{1/2}$ は投与量に関連しないことが示唆された。



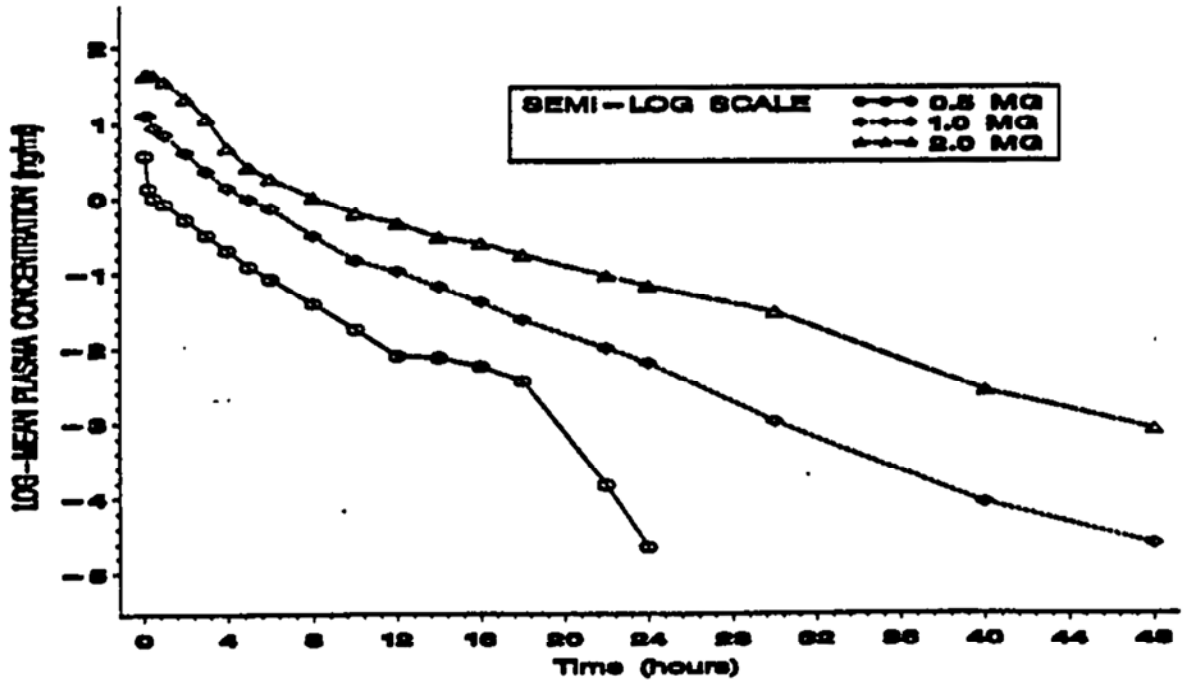


図 2.7.6.3.3-1　　血漿中ナルメフェン濃度（平均値）推移

＜資料番号 5.3.3.1-03：Figure 1＞

表 2.7.6.3.3-5　　ナルメフェンの薬物動態パラメータ

Mean Pharmacokinetic Parameter Values						
Nalmefene Dose (mg)	$AUC_{0\text{-}INF}$ (ng*hr/ml)	Dose Normalized* $AUC_{0\text{-}INF}$ (ng*hr/ml)	Cmax (ng/ml) Observed	Dose Normalized* Cmax (ng/ml) Observed	Half-Life (hours)	Clearance (L/hr/kg)
0.5	6.91	27.37	1.77	6.58	8.19	0.7590
1.0	17.03	33.28	3.16	6.29	7.92	0.9473
2.0	34.00	33.44	5.75	5.72	9.66	0.9320

*Normalized to 2.0 mg dose

Least square means were used for dose normalized $AUC_{0\text{-}inf}$ and C_{max}.

＜資料番号 5.3.3.1-03：2.0 Synopsis 2.8.2 Plasma Levels＞

(5)　安全性

(a)　治験薬の曝露状況

ナルメフェン塩酸塩 0.5，1.0 及び 2.0 mg が各 6 例に単回静脈内ボーラス投与された。

(b)　有害事象

器官分類別有害事象を表 2.7.6.3.3-6 及び有害事象を表 2.7.6.3.3-7 に示した。

有害事象は頭痛，手首浮腫，発疹，及び便秘であった。すべての事象が軽度であった。

表 2.7.6.3.3-6　　器官分類別有害事象

	Nalmefene		
	0.5 mg	1.0 mg	2.0 mg
Body System	N = 6	N = 6	N = 6
Body as a whole	1	0	0
Cardiovascular	0	0	0
Endocrine	0	0	0
Gastrointestinal	0	1	0
Hemic & Lymphatic	0	0	0
Metabolic & Nutrional	0	0	0
Musculoskeletal	1	0	0
Nervous	0	0	0
Respiratory	0	0	0
Skin & Appendages	1	0	0
Special senses	0	0	0
Urogenital	0	0	0

COSTART

＜資料番号 5.3.3.1-03：Table 145＞

表 2.7.6.3.3-7　　有害事象

	Nalmefene		
Adverse Event	0.5 mg N = 6	1.0 mg N = 6	2.0 mg N = 6
頭痛[a]	1	0	0
手首浮腫[b]	1	0	0
発疹[a]	1	0	0
便秘[a]	0	1	0

[a]COSTART を MedDRA version 13.0 で読替えた。
[b]「Edema of wrist」を「Wrist edema」に置換えて MedDRA version 19.1 で読替えた。
＜資料番号 5.3.3.1-03：Table 146＞

(c)　治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

頭痛，発疹及び便秘は，治験責任医師により治験薬との関連性があるかもしれないと判断された。

(d)　死亡，その他の重篤な有害事象

i)　死亡

本治験で死亡は報告されなかった。

ii)　その他の重篤な有害事象

本治験でその他の重篤な有害事象は認められなかった。

(e)　投与中止に至った有害事象

本治験で投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(f)　臨床検査

臨床的に重要な臨床検査値の変動は認められなかった。

(g)　バイタルサイン

臨床的に重要なバイタルサイン及び呼吸数の変動は認められなかった。

(h)　心電図検査

臨床的に重要な心電図検査値の異常は認められなかった。

(6)　結論

- ナルメフェン塩酸塩 0.5～2.0 mg を単回静脈内投与したときの $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} は，用量比例性を示した。
- ナルメフェン塩酸塩 0.5～2.0 mg を単回静脈内投与したときの $t_{1/2}$ の平均値は 7.92～9.66 時

間であった。

- 多くの被験者で投与後 5 分に C_{max} が認められた。
- 投与された用量範囲では，$t_{1/2}$ は投与量に関連しないことが示唆された。
- 有害事象の発現例数に，臨床的に重要な群間差は認められなかった。
- すべての有害事象が軽度であった。
- いずれの投与群でも，心拍数，収縮期血圧及び拡張期血圧に臨床的に重要な変動は認められなかった。
- 臨床検査値の上昇及び低下はナルメフェンとの関連が否定され，臨床的に重要な変動ではなかった。
- ナルメフェンは全般的に良好な忍容性を示した。

2.7.6.3.4　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）（外国人：19 試験，添付資料番号 5.3.3.1-04）【参考資料】

2.7.6.3.4.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	健康な男性高齢者を対象に，ナルメフェン単回静脈内投与後の薬物動態の特徴を検討する。
試験デザイン	単施設，非盲検，並行群間比較
対象	健康な男性高齢者
選択基準	1) 年齢が 60～85 歳の健康な男性 2) 身長及び体重が平均（Metropolitan Life Insurance Company standards 1983）の±12%以内の者 3) 病歴調査，身体所見，心電図検査，臨床検査及び薬物乱用検査を受けた者 4) スクリーニングの前に同意文書に署名した者
除外基準	1) 身体所見，心電図検査又は臨床検査で臨床的に重要な異常が認められた者 2) 主要なアレルギー，喘息，アレルギー性皮膚発疹，重要なアレルギー性鼻炎又は薬物過敏症，臨床的に重要な心血管系，肝臓，造血系，腎臓又は代謝性疾患の病歴を有する者 3) 治験薬投与前 24 時間以内にエタノール又はカフェインを摂取した者又は喫煙した者 4) 入所前 28 日以内に何らかの治験薬を投与された者又は何らかの治験機器を使用した者 5) 薬物乱用検査が陽性及び薬物又はエタノール乱用歴を有する者
使用薬剤， ロット番号	**被験薬** ナルメフェン塩酸塩注射剤 1.0 mg/mL：[redacted]
用量及び投与方法	ナルメフェン 0.5 mg 群，1.0 mg 群及び 2.0 mg 群（各群 12 例）にそれぞれナルメフェン塩酸塩 0.5，1.0 及び 2.0 mg を 15 秒かけて単回静脈内ボーラス投与した。
投与期間	単回投与
目標被験者数	36 例（ナルメフェン 0.5 mg 群 12 例，1.0 mg 群 12 例，2.0 mg 群 12 例）
目標被験者数の設定根拠	目標被験者数について統計学的な算出は行っていない。過去の第 I 相試験結果から，本薬物動態試験の被験者数を 36 例とした。
主な併用薬の規定	**併用禁止薬/療法** 治験期間中，すべての併用薬物治療を禁止した。
評価項目	**薬物動態**

項目	内容
	ナルメフェンの血漿中濃度推移 ナルメフェンの薬物動態パラメータ：C_{max}，消失速度定数，$t_{1/2}$，MRT，$AUC_{0\text{-}inf}$，CL，Volume of distribution **安全性** バイタルサイン，臨床検査値，心電図，身体所見，有害事象
解析方法	$t_{1/2}$，投与量を 2.0 mg に換算した $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の回帰分析を実施した。回帰直線の傾きを算出して不適合度検定を実施し，モデルの線形性を検討した。対数変換したデータを用いて一元配置分散分析を実施し，投与群間の平均値を比較した。
治験依頼者	[redacted]
治験実施医療機関	米国 1 施設
治験期間	19[redacted] 年 [redacted]月～19[redacted] 年 [redacted] 月

2.7.6.3.4.2　治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.3.4-1 に示した。

表 2.7.6.3.4-1　　治験スケジュール

	Screening	Baseline	Post-Dose																			
EVENT/TIME	-0	0*	5 min	15 min	30 min	1.0 hour	2.0 hours	3.0 hours	4.0 hours	5.0 hours	6.0 hours	8.0 hours	10.0 hours	12.0 hours	14.0 hours	16.0 hours	18.0 hours	22.0 hours	24.0 hours	30.0 hours	36.0 hours	40.0 hours	48.0 hours
ADMISSION	X																					
MEDICAL HISTORY	X																					
PHYSICAL EXAM	X																					X
VITAL SIGNS		X	X	X	X	X	X		X		X	X		X			X		X	X	X	X	X
BODY TEMPERATURE		X							X			X		X					X				X
EKG	X																						X
CLINICAL LABORATORY TESTS	X																						X
DRUGS-OF-ABUSE SCREEN	X																						
ANALYTICAL SPECIMENS		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X		X		X		X
ADVERSE REACTIONS		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

*Within 5 minutes prior to study drug administration

＜資料番号 5.3.3.1-04：Final Version of Protocol P 0297 Appendix II＞

2.7.6.3.4.3　試験結果

(1)　被験者の内訳

36 例が治験に組入れられ，全例が治験を完了した。

(2)　解析したデータセット

薬物動態の解析は 33 例（ナルメフェン 0.5 mg 群 10 例，1.0 mg 群 11 例及び 2.0 mg 群 12 例）を対象とした。0.5 mg 群の 2 例（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）及び 1.0 mg 群の 1 例（被験者番号 [redacted]）は異常な薬物動態プロファイルのため薬物動態の解析から除外した。

安全性の解析は 36 例（ナルメフェン 0.5 mg 群 12 例，1.0 mg 群 12 例及び 2.0 mg 群 12 例）を対象とした。

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.3.4-2 に示した。

年齢，体重及び人種の分布は投与群間で差は認められなかった（資料番号 5.3.3.1-04 : Appendix C Table C.9.2 参照）。ベースラインの体温，心拍数又は血圧に関しても，投与群間で差は認められなかった。ナルメフェン 0.5 mg 群の呼吸数のベースライン値が，1.0 mg 群に比べて低かったが，その差は臨床的に重要ではなかった（資料番号 5.3.3.1-04：Table 9.2-2 及び Appendix C Table C.9.2 参照）。

表 2.7.6.3.4-2　　人口統計学的及び他の基準値の特性

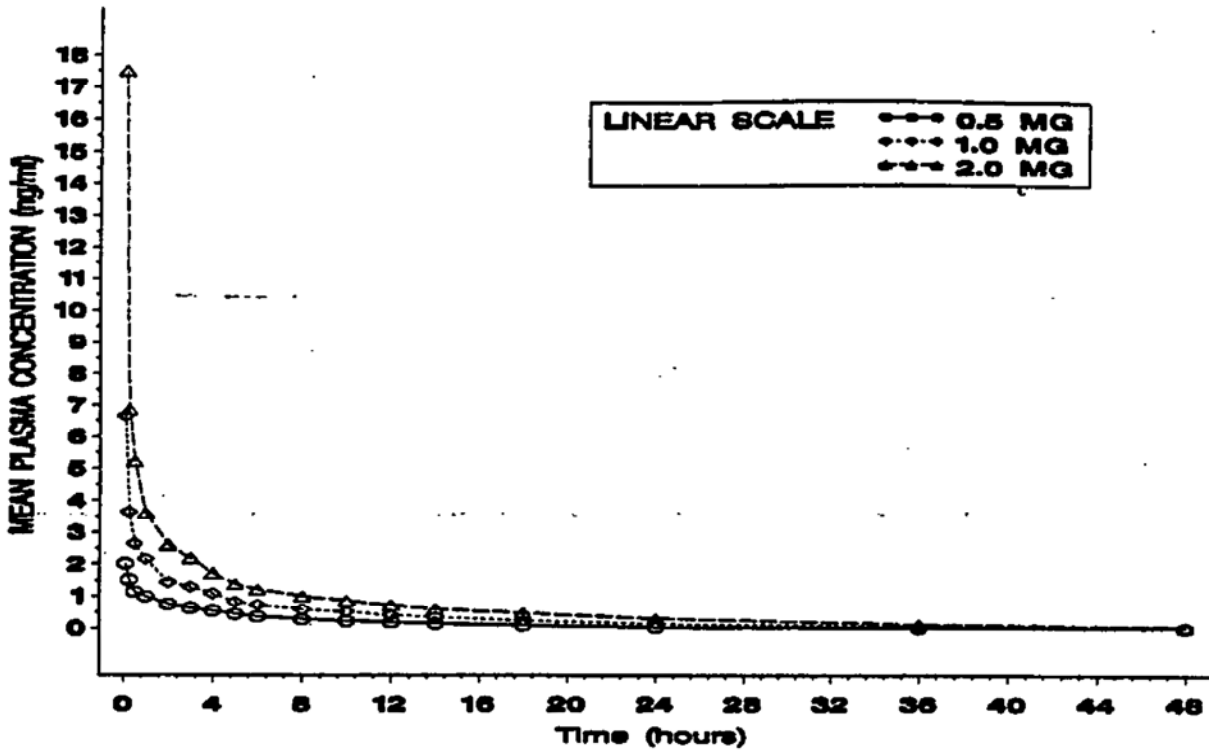
	NALMEFENE 0.5 MG N = 12	NALMEFENE 1.0 MG N = 12	NALMEFENE 2.0 MG N = 12	TOTAL N = 36
AGE (yr)				
N	12	12	12	36
MEAN	70.9	70.3	68.4	69.9
STD	3.8	6.0	4.4	4.8
MINIMUM	63.8	61.5	62.3	61.5
MAXIMUM	75.7	80.1	76.3	80.1
WEIGHT (kg)				
N	12	12	12	36
MEAN	76.8	73.0	74.4	74.7
STD	9.3	9.2	11.6	9.9
MINIMUM	60.0	57.6	59.0	57.6
MAXIMUM	88.9	90.2	90.0	90.2
RACE				
BLACK	0	1	0	1
CAUCASIAN	7	5	8	20
HISPANIC	4	6	4	14
INDIAN	1	0	0	1

＜資料番号 5.3.3.1-04：Table 9.2-1＞

(4) 薬物動態

血漿中ナルメフェン濃度推移（被験者番号 [redacted]，[redacted]及び [redacted]の症例を除く）を図 2.7.6.3.4-1 及び血漿中ナルメフェン薬物動態パラメータ（被験者番号 [redacted]，[redacted] 及び [redacted]の症例を除く）を表 2.7.6.3.4-3 に示した。

C_{max} は，ほとんどの被験者で投与後 5 分の時点で認められた（資料番号 5.3.3.1-04：Table 9.5.1 参照）。C_{max} に用量比例性は認められなかった（資料番号 5.3.3.1-04：Appendix C Table C.9.5.3.A 参照）。$t_{1/2}$ は，ナルメフェン 0.5 mg 群で 2.0 mg 群より短く，1.0 mg 群と 2.0 mg 群に差は認められなかった（資料番号 5.3.3.1-04：Appendix C Table C.9.5.2.A 参照）。$AUC_{0\text{-}inf}$ は用量比例性を示した（資料番号 5.3.3.1-04：Appendix C Table C.9.5.1.A 参照）。



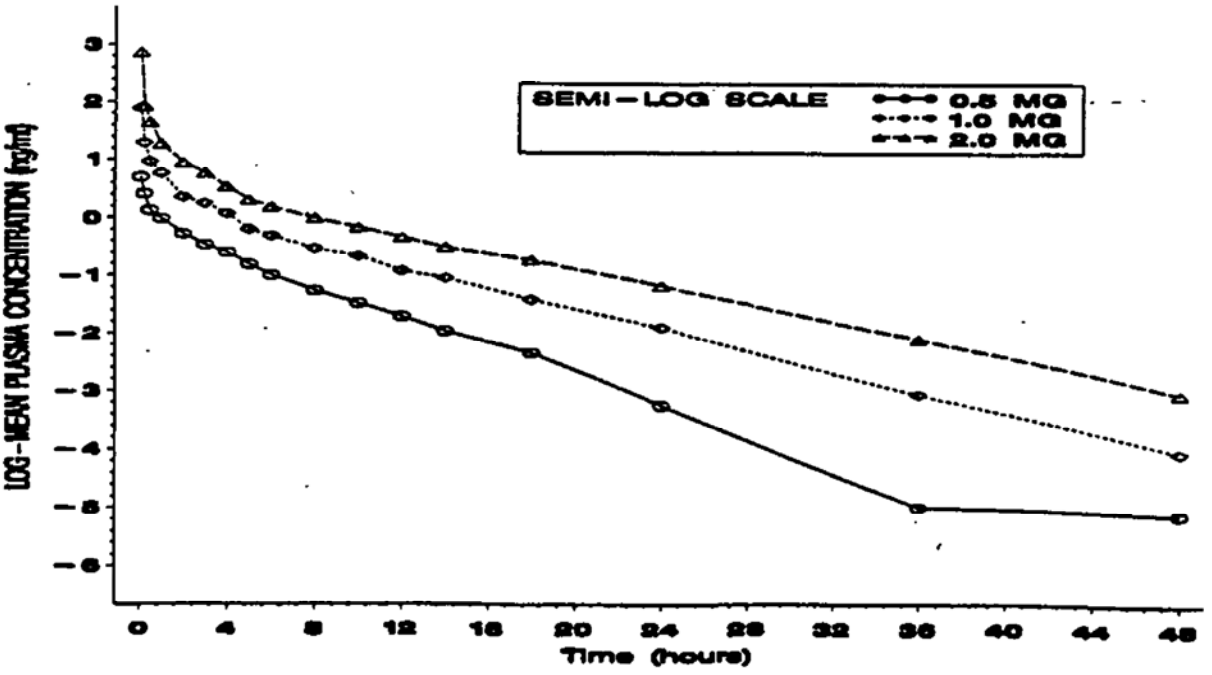


図 2.7.6.3.4-1　　血漿中ナルメフェン濃度（平均値）推移（被験者番号 [redacted]，[redacted] 及び [redacted] の症例を除く）

＜資料番号 5.3.3.1-04：Figure 9.5.2A＞

表 2.7.6.3.4-3　　血漿中ナルメフェン薬物動態パラメータ（被験者番号 [redacted]，[redacted] 及び [redacted] の症例を除く）

Plasma Nalmefene Pharmacokinetic Parameters Excluding Subjects 103, 110 and 124			
	Nalmefene 0.5 mg	Nalmefene 1.0 mg	Nalmefene 2.0 mg
Maximum Plasma Conc. (ng/mL) MEAN±STD RANGE	2.021±0.844 1.188-3.825	6.650±1.752 4.645-9.815	17.491±7.466 8.440-34.075
Elimination Rate Constant (1/hr) MEAN±STD RANGE	0.102±0.030 0.051-0.144	0.079±0.026 0.037-0.125	0.070±0.013 0.050-0.089
Elimination Half-life (hr) MEAN±STD RANGE	7.5±2.6 4.8-13.6	9.8±3.9 5.5-18.6	10.3±1.9 7.7-13.7
Mean Residence Time (hr) MEAN±STD RANGE	9.1±3.2 6.1-17.5	11.0±3.3 7.3-17.7	11.0±2.1 8.6-15.8
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng*hr/mL) MEAN±STD RANGE	7.922±1.849 4.274-10.276	18.064±2.566 14.376-23.339	32.930±6.006 24.829-45.732
Plasma Clearance (l/hr/kg) MEAN±STD RANGE	0.891±0.236 0.591-1.372	0.797±0.136 0.622-1.023	0.852±0.161 0.650-1.239
Volume of Distribution (l/kg) MEAN±STD RANGE	7.661±1.523 5.552-10.35	8.574±2.245 6.489-12.946	9.295±1.874 6.991-13.204

＜資料番号 5.3.3.1-04：9.0 Plasma Concentrations 9.5.2 Results＞

(5)　安全性

(a)　治験薬の曝露状況

ナルメフェン塩酸塩 0.5，1.0 及び 2.0 mg が各 12 例に単回静脈内ボーラス投与された。

(b)　有害事象

すべての有害事象を表 2.7.6.3.4-4 に示した。

有害事象の発現割合に，投与群間で差は認められなかった（資料番号 5.3.3.1-04：Appendix C Table C.10.4 参照）。全体で発現割合が最も高かった有害事象は浮動性めまい（19.4%, 7/36 例），次いで頭痛（11.1%，4/36 例）であった。有害事象のほとんどは軽度及び一過性であった。

表 2.7.6.3.4-4　　すべての有害事象

	Adverse Experiemces			
	Nalmefene 0.5 mg	Nalmefene 1.0 mg	Nalmefene 2.0 mg	Total
	N = 12	N = 12	N = 12	N = 36
Body System	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Adverse Events	2 (16.7)	3 (25.0)	7 (58.3)	12 (33.3)
BODY				
背部痛	1 (8.3)	0 (0)	1 (8.3)	2 (5.6)
頭痛	0 (0)	0 (0)	4 (33.3)	4 (11.1)
CV				
脚ブロック	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)	1 (2.8)
高血圧	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)	1 (2.8)
低血圧	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)	1 (2.8)
失神	1 (8.3)	0 (0)	0 (0)	1 (2.8)
DIG				
下痢	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)	1 (2.8)
悪心	0 (0)	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (5.6)
NER				
浮動性めまい	0 (0)	2 (16.7)	5 (41.7)	7 (19.4)
高血圧	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)	1 (2.8)
傾眠	0 (0)	2 (16.7)	1 (8.3)	3 (8.3)
血管拡張	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)	1 (2.8)
回転性めまい	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)	1 (2.8)
RES				
咽頭炎	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)	1 (2.8)
SS				
耳痛	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)	1 (2.8)

COSTART を MedDRA version13.0 で読替えた。
＜資料番号 5.3.3.1-04：Table 10.4＞

(c)　死亡，その他の重篤な有害事象

i)　死亡

本治験で死亡は報告されなかった。

ii)　その他の重篤な有害事象

本治験でその他の重篤な有害事象は認められなかった。

(d)　投与中止に至った有害事象

本治験で投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(e)　臨床検査

臨床的に重要な臨床検査値の変動は認められなかった。

(f)　バイタルサイン

呼吸数，心拍数，収縮期血圧及び拡張期血圧にベースラインからの臨床的に重要な変動は認

められなかった。

(g) 心電図検査

1 例（被験者番号 ■）に脚ブロックが認められた。心筋梗塞や他の脚ブロックの原因は見つからなかった。治験責任医師は脚ブロックの治験薬との関連性を「related」と判断した。

その他，臨床的に重要な心電図検査値の変動は認められなかった。

(6) 結論

- ナルメフェン 0.5 mg 群は 2.0 mg 群より短い $t_{1/2}$ を示した。$t_{1/2}$ は，1.0 mg 群と 2.0 mg 群の間に差は認められなかった。
- $AUC_{0\text{-}inf}$ は用量比例性を示した。
- 検討した用量範囲では C_{max} に用量比例性は認められなかった。
- 有害事象の発現例数に投与群間で差は認められなかった。最も多く認められた有害事象は浮動性めまい，次いで頭痛であったが，ナルメフェンは全般的に良好な忍容性を示した。有害事象のほとんどは軽度及び一過性であった。
- いずれの投与群でも，心拍数，収縮期血圧及び拡張期血圧に臨床的に重要な変動は認められなかった。
- 臨床検査値の上昇及び低下は，ナルメフェンとの関連性が否定され，臨床的に重要な変動ではなかった。

2.7.6.3.5 ^{14}C-ナルメフェンを用いた薬物動態試験（液剤 20 mg）（外国人：12393A 試験，添付資料番号 5.3.3.1-05）【参考資料】

2.7.6.3.5.1 試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	主目的： • ^{14}C-ナルメフェンを単回経口投与時のマスバランスを算出する。 • 血漿中及び全血中の総放射能（ナルメフェン関連物質）の薬物動態を評価する。 • ナルメフェン及びナルメフェンの代謝物であるナルメフェン 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を評価する。 副次目的： • 総放射能（ナルメフェン関連物質）の血漿蛋白結合画分及び遊離画分を推定する。 • ナルメフェン単回投与の安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	単施設，非盲検
対象	健康成人
選択基準	1) 説明文書の読解が可能な者 2) 被験者と医師は当該治験の同意文書に署名していること。医師が被験者から文書による同意を得る前に，スクリーニング検査を含む治験に関連したいかなる手順も行ってはならない。 3) 男性 4) 以下のいずれかに該当する者 • パートナーが妊娠可能な女性の場合，パートナーと共に 2 種類の避妊法を使用する。この併用避妊法は，治験開始から少なくとも治験薬最終投与 1 ヵ月後まで使用する。避妊法のうち少なくとも 1 つはバリアー避妊法でなければならない。許容される避妊法には，コンドーム，ペッサリーと殺精子薬の併用，子宮内避妊器具，避妊用インプラント，ミニ・ピル（黄体ホルモンのみ），黄体ホルモン注射剤，ホルモン併用避妊法（エチニルエストラジオール及び黄体ホルモン含有の錠剤，パッチ又は膣内リング）がある。 • 治験組入れ時に性的に非活動的であり，治験期間中又は少なくとも治験薬最終投与 1 ヵ月後までに被験者が性的に活動的になった場合には，二重バリアー避妊法を使用することに同意する

項目	内容
	こと。 • 治験組入れ前に避妊手術を受けた。 • パートナーが閉経後かつ最後の自然月経が治験組入れの 24 ヵ月以上前であった。 • パートナーが治験組入れ前に子宮摘出術を受けた。 • パートナーが治験組入れ前に避妊手術を受けた。 5) 40 歳以上，55 歳以下の者 6) BMI が 19 kg/m^2 以上 29 kg/m^2 以下で，体重が 60.0 kg 以上の者 7) 安静時の脈拍数及び心拍数（心電図で測定）が 45 bpm 以上 100 bpm 以下の者 8) 仰臥位での安静時収縮期血圧が 91 mmHg 以上 140 mmHg 以下，仰臥位での安静時拡張期血圧が 51 mmHg 以上 90 mmHg 以下の者。安静時収縮期血圧が上記の範囲外の場合，白衣性高血圧や低温の屋外からの入室など医学的に正当な理由があれば，1 回再測定してよい。医学的に正当な理由は，治験責任医師が記録して署名すること。 9) 起立性血圧［仰臥位から立位（起立後 1 分以内）の収縮期血圧の差］が 20 mmHg 未満の者 10) 臨床検査値が基準範囲内の者。境界領域の値は，治験責任医師が臨床的に重要でないと判断した場合，許容される。 11) 通常，午前 6 時～9 時に起床し，午後 9 時～午前 0 時に就寝する正常な概日リズムを有する者 12) 病歴，身体所見，バイタルサイン，心電図検査，及び血液学的検査，生化学検査，尿検査，血清学的検査，その他の臨床検査の結果から治験責任医師が全般的に健康と判断した者
除外基準	1) 併用禁止薬を治験薬初回投与前 1 週間以内に服用した者，又は治験組入れから遡って何らかの薬剤をその半減期の 5 倍の期間以内に服用した者。併用禁止薬は，すべての処方薬，OTC 薬及びハーブである。全身又は局所用の非処方薬を使用した者は，その薬物が治験手順，治験結果又は安全性確保に影響しないと治験責任医師が判断した場合，治験に登録してよい。 2) DSM-IV-TR に定義される物質乱用関連障害を有する者，又は以下のいずれかに該当する薬物又はアルコール乱用の重要な病歴を有する者 • アルコール消費量が，週 21 単位超（アルコール 1 単位は，ラガー/ビール 250 mL，ワイン 100 mL，又は蒸留酒 25 mL と定義す

項目	内容
	る） • 過去 6 ヵ月以内の薬物乱用歴 • 治験責任医師が重要と判断する物質乱用歴 3) 治験薬初回投与前 3 ヵ月以内に何らかの治験薬を投与された者 4) 過去にナルメフェンを投与された者 5) 治験薬又はその賦形剤に過敏症を有する者 6) 高度の薬物アレルギー又は過敏症の病歴を有する者 7) 臨床的に重要な免疫，心血管系，呼吸器系，代謝系，腎臓，肝臓，消化管，内分泌，血液，皮膚，性病，神経又は精神の疾患，又は他の主要な疾患の病歴又は現症を有する者 8) 皮膚の基底細胞癌又はステージ 1 の扁平上皮癌以外の癌の病歴を有する者で，少なくとも治験薬投与前 5 年間に寛解していない者 9) 治験薬投与前 6 ヵ月以内に，腹部（無併発性虫垂切除術を除く），胸部，又は非末梢血管の外科手術を受けた者 10) 治験薬の代謝又は特定の標的に影響する可能性のある何らかの疾患を有する者 11) 治験薬投与前 4 週間以内に臨床的に重要な疾患に罹患した者 12) 治験薬投与前の直近 3 ヵ月以内に大量の出血を伴う手術又は外傷を受けた者 13) 治験薬投与前の直近 3 ヵ月以内に献血した者 14) HIV，HBsAg，又は抗 HCV 検査で陽性の者 15) 喫煙者又は他のニコチン含有製品（嗅ぎタバコ，ニコチン・パッチ，ニコチン・チューインガム，ニコチン吸入器など）を使用している者。元喫煙者/禁煙者の場合，治験薬投与前 3 ヵ月以上禁煙していなければならない。 16) スクリーニング来院時又は安全性のベースライン来院時に，薬物［オピオイド，メタドン，コカイン，アンフェタミン（エクスタシーを含む），バルビツール酸，ベンゾジアゼピン系，及びカンナビノイド］乱用検査の結果が陽性の者 17) スクリーニング来院時又は安全性のベースライン来院時の心電図検査で，QTc（Bazett’s 又は Fridericia’s 補正）が 450 msec 超の者。スクリーニング来院時又は安全性のベースライン来院時に基準範囲外又は心電図異常が認められた場合は再検査してよい。連続して計 3 回測定し，治験責任医師はそれら 3 回分を評価する。連続 3 回測定のうちの 2 回以上で QTc が 450 msec 超の場合，その被験者を除外すること。 18) 重大な電離放射線への職業被曝を受ける者

項目	内容
	19) 本治験開始前 12 ヵ月以内に X 線照射を受けた者（歯科用 X 線を除く）又は放射標識物質を投与された者 20) 通常の生活で，マラソン，トライアスロン，又は競技レベルの身体スポーツのような激しい運動をする者 21) 治験責任医師が本治験に不適切と判断した排便パターン（1 日あたりの排便回数が 1 回未満など）の者 22) 治験責任医師が，治験実施計画書に不遵守のおそれがある又はその他の理由により不適切であると判断した者
使用薬剤, ロット番号	**被験薬** ^{14}C-ナルメフェン塩酸塩溶液（フリー体として 4 mg/mL）：[redacted] 原薬：[redacted]
用量及び投与方法	^{14}C-ナルメフェンフリー体 20 mg［^{14}C-ナルメフェン塩酸塩溶液 5 mL, 約 81 μCi（3.0 MBq）］を単回経口投与した。
投与期間	単回投与
目標被験者数	6 例
目標被験者数の 設定根拠	目標被験者数について統計学的な算定は行っていない。目標被験者数 6 例は AME 試験で一般的に使用され，広く受け入れられている。この例数は本治験の目的を達するのに十分と判断し設定した。
主な併用薬の規定	**併用禁止薬/療法** 治験期間中，併用薬は原則として禁止した。ただし，治験責任医師の裁量でパラセタモールは 1 日 4 g まで最大 3 日間許容された。
評価項目	**薬物動態** 1) 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-グルクロニドの以下に示す血漿中の薬物動態パラメータを標準的ノンコンパートメント法を用いて算出した。 $AUC_{0\text{-}inf}$，$AUC_{0\text{-}t}$，C_{max}，t_{max}，λ_z，$t_{1/2}$，CL/F*，V_z/F*，MR_{AUC}，MR_{Cmax}（*はナルメフェンのみ） 2) 以下に示す血漿中及び全血中の総放射能の薬物動態パラメータを標準的ノンコンパートメント法を用いて算出した。 $AUC_{0\text{-}inf}$，$AUC_{0\text{-}t}$，C_{max}，t_{max}，λ_z，$t_{1/2}$ 3) $AUC_{0\text{-}inf}$ を用いて以下の放射能の比率を算出した。 • 血漿中総放射能/全血中総放射能 • 血漿中ナルメフェン由来の放射能/血漿中総放射能 • （血漿中のナルメフェン + ノルナルメフェン + ナルメフェン 3-O-グルクロニド + ノルナルメフェン 3-O-グルクロニド由来

項目	内容
	の放射能）/血漿中総放射能 4) 尿中，糞中，及び合計での以下の排泄パラメータを計測した。 • 評価時点ごとの放射能の累積回収率（投与された放射能に対する排泄された放射能の比率） • 総回収率（投与された放射能に対する排泄された総放射能の比率） **安全性** 有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，体重，身体所見，クレアチニンクリアランス，12 誘導心電図
解析方法	データの要約及び提示には記述統計量を用いた。正式な統計検定は実施しなかった。
治験依頼者	H. Lundbeck A/S
治験実施医療機関	英国 1 施設
治験期間	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.3.5.2 治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.3.5-1 に示した。

表 2.7.6.3.5-1　　治験スケジュール

Visit/Period	Screen	Safety Baseline	Days						Follow - up[a]
Day	-21 to -3	-1	1	2	3	4	5	6 to 11	15 to 16
Signed informed consent	√								
Demographics and height	√								
Relevant history (social, medical, psychiatric, neurological)	√								
Neurological examination	√								
Blood sampling for serology (HIV, HBsAg, anti-HCV)	√								
Inclusion/exclusion criteria	√	√							
IMP administered			√						
Blood sampling for pharmacokinetic and metabolite analysis[b]			√	√	√	√	√		
Blood sampling for metabolite profiling and identification[c]			√	√	√	√	√		
Blood sampling for radioactivity[d]			√	√	√	√	√	√	
Blood sampling for protein binding[e]			√	√					
Urine and faeces sampling for radioactivity			√	√	√	√	√	√	
Urine sampling for metabolite profiling and identification[f,g]		√	√	√	√	√	√		
Faeces sampling for metabolite profiling and identification[f, h]		√	√	√	√	√	√		
Adverse events[i]			√	√	√	√	√		√
Blood sampling for clinical safety laboratory tests	√	√		√					√
Vital signs[j]	√	√	√	√					√
Weight	√	√							√
Body temperature	√	√							√
Physical examination[k]	√								√
ECG[l]	√	√	√						√
Creatinine clearance[m]		√	√	√					
Drug and alcohol screen[n]	√	√							
Recent and concomitant medication	√	√	√	√	√	√	√	√	√
Subjects confined to CRO[o]		√	√	√	√	√	√	√	

[a]All subjects were to have Follow-up assessments before being discharged once they had reached the excretion criterion, or on Day 15 or 16 if they had not reached this by Day 11.

[b]For the pharmacokinetic evaluations, the concentrations of nalmefene and the metabolites nalmefene 3-O-glucuronide, nornalmefene and nornalmefene 3-O-glucuronide in lithium heparin plasma tubes were determined in 4 mL blood samples drawn at pre-dose, 1, 2, 3, 4, 6, 12, 24, 48, 72, and 96 hours post-dose.

[c]Blood samples were drawn at pre-dose, 1, 2, 3, 4, 6, 12, 24, 48, 72, and 96 hours post-dose.

[d]Blood samples were drawn at pre-dose, 1, 2, 3, 4, 6, 12, 24, 48, 72, and 96 hours post-dose, and at 120, 144, 168, 192, 216, and 240 hours post-dose as applicable.

[e]Blood samples were drawn at pre-dose, 1, 4, 8, and 24 hours post-dose.

[f]Urine and faeces were collected at the following intervals, -24 to 0, 0 to 24, 24 to 48, 48 to 72, 72 to 96, and 96 to 120 hours and at 120 to 144, 144 to 168, 168 to 192, 192 to 216, and 216 to 240 hours post-dose as applicable.

[g]Urine subsamples were taken at collection intervals -24 to 0, 0 to 24, 24 to 48, 48 to 72, and 72 to 96 hours post-dose.

[h]Faeces subsamples for metabolite profiling were taken at [redacted] from each of the collection intervals -24 to 0, 0 to 24, 24 to 48, 48 to 72, and 72 to 96 hours post-dose. Also, 100 g faeces subsamples for possible metabolite identification were retained at [redacted] for the collection intervals -24 to 0, 0 to 24, 24 to 48, and 48 to 72 hours post-dose.

[i]Pre-treatment adverse events were recorded on the *Adverse Event Form*. Adverse events from open questioning on Day -1, Day 1 at pre-dose, 1, 2, 3, 4, 6, and 12 hours post-dose, and further at 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168, 192, 216, and 240 hours post-dose as applicable. All spontaneously reported adverse events were recorded on the *Adverse Event Form*. If an SAE, the *Serious Adverse Event Report Form* was to be completed in addition and reported to Lundbeck. For practical reasons, questioning for adverse events followed vital sign assessments.

[j]Vital signs on Day 1 were recorded at approximately 2, 4, and 8 hours post-dose and at the Follow-up Visit. Respiratory rate was included at Screening, Safety Baseline (Day -1) and Day 1 at approximately 2 and 4 hours post-dose.

[k]The physical examination at Screening was considered the baseline physical examination.

[l]The safety ECGs were evaluated by the investigator “at the bedside”. 12-lead ECGs to be used for in-clinic safety evaluation were assessed at Screening, Safety Baseline (Day -1), and the Follow-up Visit (recorded on paper). In addition, paper printouts of ECGs (supine) were assessed Day 1 approximately 2 hours post-dose.

[m]From the urine collected in the intervals -24 to 0 and 0 to 24 hours post-dose, an additional 10 mL sample was taken at [redacted] to determine the concentration of creatinine in order to calculate the creatinine clearance.

[n]Urine sample for the drug screen and a breath test for the alcohol screen.

[o]Length of confinement to the clinic depended on the results of the daily radioactivity measurement in urine and faeces. After 96 hours (Day 5), if more than 90% of the radioactive dose had been recovered or the daily excretion in both urine and faeces was less than 1% of the radioactive dose for 2 consecutive days, subjects were discharged before Day 11. The Follow-up Visit was the day where the subject was finally ‘discharged’ from the study.

＜資料番号 5.3.3.1-05：Panel 2＞

2.7.6.3.5.3　試験結果

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.3.5-2 に示した。

6 例が治験に組入れられ，全例が治験を完了した。

表 2.7.6.3.5-2　　被験者の内訳

	Total	
	n	(%)
Subjects Enrolled	6	
Subjects Treated (ASTS)	6	(100%)
Subjects completed	6	(100%)
Subjects withdrawn	0	(0%)
Analysis Sets		
ASTS	6	(100%)

＜資料番号 5.3.3.1-05：Table 1＞

(2) 解析したデータセット

ASTS を薬物動態，マスバランス，及び安全性の解析対象とした。

(3) 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.3.5-3 に示した。

被験者はすべて白人男性であった。年齢は 41～50 歳，BMI は 22～28 kg/m^2 であった（資料番号 5.3.3.1-05：Table 2，Table 3 参照）。

表 2.7.6.3.5-3　　人口統計学的及び他の基準値の特性（ASTS）

	ASTS (N=6)
Age (years)	45 ± 3.1
Height (cm)	175 ± 6.8
Weight (kg)	78 ± 10.9
BMI (kg/m^2)	25 ± 2.2

Arithmetic mean ± SD data presented
N = number of subjects
＜資料番号 5.3.3.1-05：Panel 4＞

(4) 薬物動態

^{14}C-ナルメフェンフリー体 20 mg 単回経口投与後の血漿中ナルメフェン，ノルナルメフェン，ナルメフェン 3-O-グルクロニド，及びノルナルメフェン 3-O-グルクロニド，並びに血漿中及び全血中の総放射能の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.3.5-4 に示した。また，^{14}C-ナルメフェンフリー体 20 mg 単回経口投与後のナルメフェン，ノルナルメフェン，ナルメフェン 3-O-グルクロニド，及びノルナルメフェン 3-O-グルクロニドの血漿中濃度（中央値及び四分位）ー時間プロファイルを図 2.7.6.3.5-1 に，総放射能の血漿中及び全血中濃度（中央値及び四分位）ー時間プロファイルを図 2.7.6.3.5-2 にそれぞれ示した。

^{14}C-ナルメフェンフリー体 20 mg は単回経口投与後，速やかに吸収された。t_{max} は 1.00～2.00 時間，t_{max} の中央値は 1.00 時間であった。ナルメフェンの $t_{1/2}$ の平均値は 12.1 時間であった。ナルメフェンの V_z/F の平均値は 3145 L であった（表 2.7.6.3.5-4，図 2.7.6.3.5-1，及び資料番号 5.3.3.1-05：Table 8 参照）。

ナルメフェンは速やかに代謝されてナルメフェン 3-O-グルクロニドとなり，一部はノルナルメフェン及びノルナルメフェン 3-O-グルクロニドに変換された。ノルナルメフェン，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-グルクロニドは，ナルメフェン投与後 1 時間の全例の血漿中で検出され，t_{max} の中央値はそれぞれ 1.00，1.50，及び 3.00 時間であった（表 2.7.6.3.5-4）。

ナルメフェン 3-O-グルクロニドの曝露量はナルメフェンの曝露量より高く，MR_{AUC} は 11.0 であった。ノルナルメフェン 3-O-グルクロニドの曝露量はナルメフェンの曝露量の 1.74 倍であったが，ノルナルメフェンの曝露量はナルメフェンの曝露量より低く，MR_{AUC} は 0.253 であった。

ノルナルメフェンの $t_{1/2}$ の平均値は 27.0 時間であり，ナルメフェンの $t_{1/2}$ の平均値 12.1 時間よりも長かった。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-グルクロニドの $t_{1/2}$ の平均値はそれぞれ 10.6 時間及び 14.0 時間であった（表 2.7.6.3.5-4）。

全血中の総放射能の平均濃度－時間プロファイルは血漿中の総放射能の平均濃度－時間プロファイルと同様であり，吸収及び消失速度は血漿中と全血中で類似していた。血漿中及び全血中の総放射能はいずれも投与後 1.50 時間で C_{max} に達した。ナルメフェンに由来する放射能は血漿中総放射能の約 4.5%（$AUC_{0\text{-inf}}$ に基づき算出）を占めた。ノルナルメフェン，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-グルクロニド由来の放射能を含めると血漿中総放射能の 62.3%となった（資料番号 5.3.3.1-05：Table 18 参照）。血漿中総放射能の $t_{1/2}$ の平均値は 17.9 時間であり，ナルメフェンの $t_{1/2}$ の平均値（12.1 時間）よりも長かった（表 2.7.6.3.5-4 及び図 2.7.6.3.5-2）。

血漿中の総放射能は全血中の総放射能の 1.46 倍（範囲：1.21～1.85 倍，$AUC_{0\text{-inf}}$ に基づき算出）であった（資料番号 5.3.3.1-05：Table 18 参照）。

ナルメフェン関連物質は血漿蛋白に結合し，*ex vivo* での投与後 1～24 時間の血漿蛋白結合の平均値は 1.9%～32.6%であった（資料番号 5.3.3.1-05：Table 26 参照）。

表 2.7.6.3.5-4　^{14}C-ナルメフェンフリー体 20 mg 単回経口投与後の血漿中ナルメフェン，ノルナルメフェン，ナルメフェン 3-O-グルクロニド，及びノルナルメフェン 3-O-グルクロニド，並びに血漿中及び全血中の総放射能の薬物動態パラメータの要約（ASTS）

Parameter	Plasma Nalmefene (N=6)	Plasma Nornalmefene (N=6)	Plasma Nalmefene 3-O-glucuronide (N=6)	Plasma Nornalmefene 3-O-glucuronide (N=6)	Plasma Total Radioactivity (N=6)	Whole Blood Total Radioactivity (N=6)
$AUC_{0\text{-inf}}$ (h·ng/mL[a]; h·ng eq/mL[b])	112 (12.6)	28.7 (25.5)	1244 (17.7)	195 (17.1)	2547 (19.4)	1788 (31.6)[c]
C_{max} (ng/mL[a]; ng eq/mL[b])	14.3 (22.7)	2.02 (30.9)	181 (27.6)	12.7 (19.3)	236 (25.6)	144 (24.3)
t_{max} (h)	1.00 (1.00, 2.00)	1.00 (1.00, 2.00)	1.50 (1.00, 3.00)	3.00 (2.00, 4.00)	1.50 (1.00, 3.00)	1.50 (1.00, 2.00)
$t_{½}$ (h)	12.1 (17.0)	27.0 (7.89)	10.6 (20.8)	14.0 (7.56)	17.9 (13.2)	22.3 (53.3)[c]
CL/F (L/h)	180 (12.5)					
MR_{AUC}		0.253 (25.2)	11.0 (11.7)	1.74 (15.8)		

Arithmetic mean (CV%) data are presented for $AUC_{0\text{-inf}}$, C_{max}, $t_{1/2}$, CL/F, and MR_{AUC}.

Median (min, max) data are presented for t_{max}.

N = number of subjects

[a]For plasma nalmefene, nornalmefene, nalmefene 3-O-glucuronide, and nornalmefene 3-O-glucuronide

[b]For plasma and whole blood total radioactivity

[c]N = 4

＜資料番号 5.3.3.1-05：Panel 7＞

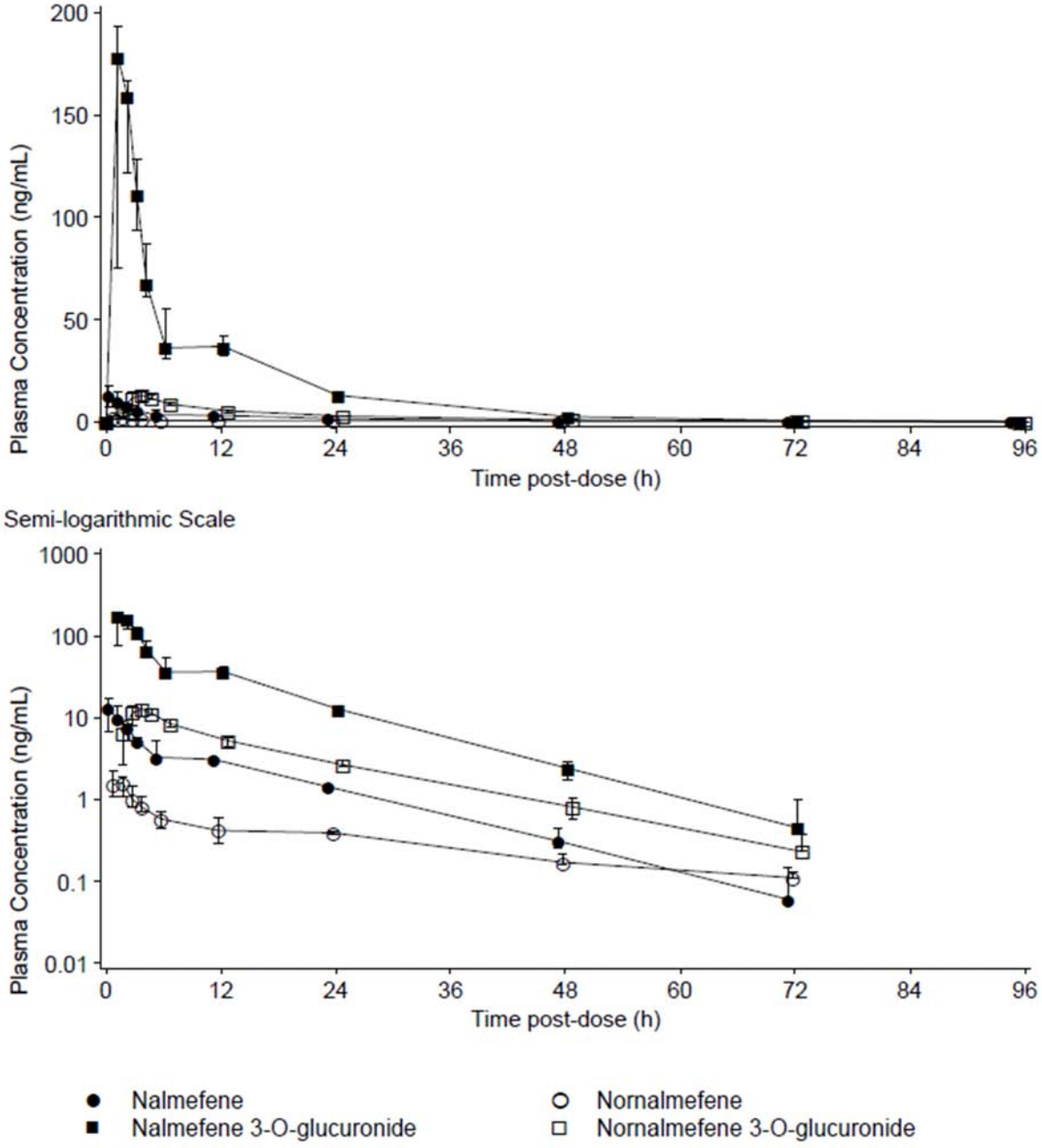


図 2.7.6.3.5-1　^{14}C-ナルメフェンフリー体20 mg単回経口投与後のナルメフェン，ノルナルメフェン，ナルメフェン 3-O-グルクロニド，及びノルナルメフェン 3-O-グルクロニドの血漿中濃度（中央値及び四分位）－時間プロファイル（ASTS）

＜資料番号 5.3.3.1-05：Panel 5＞

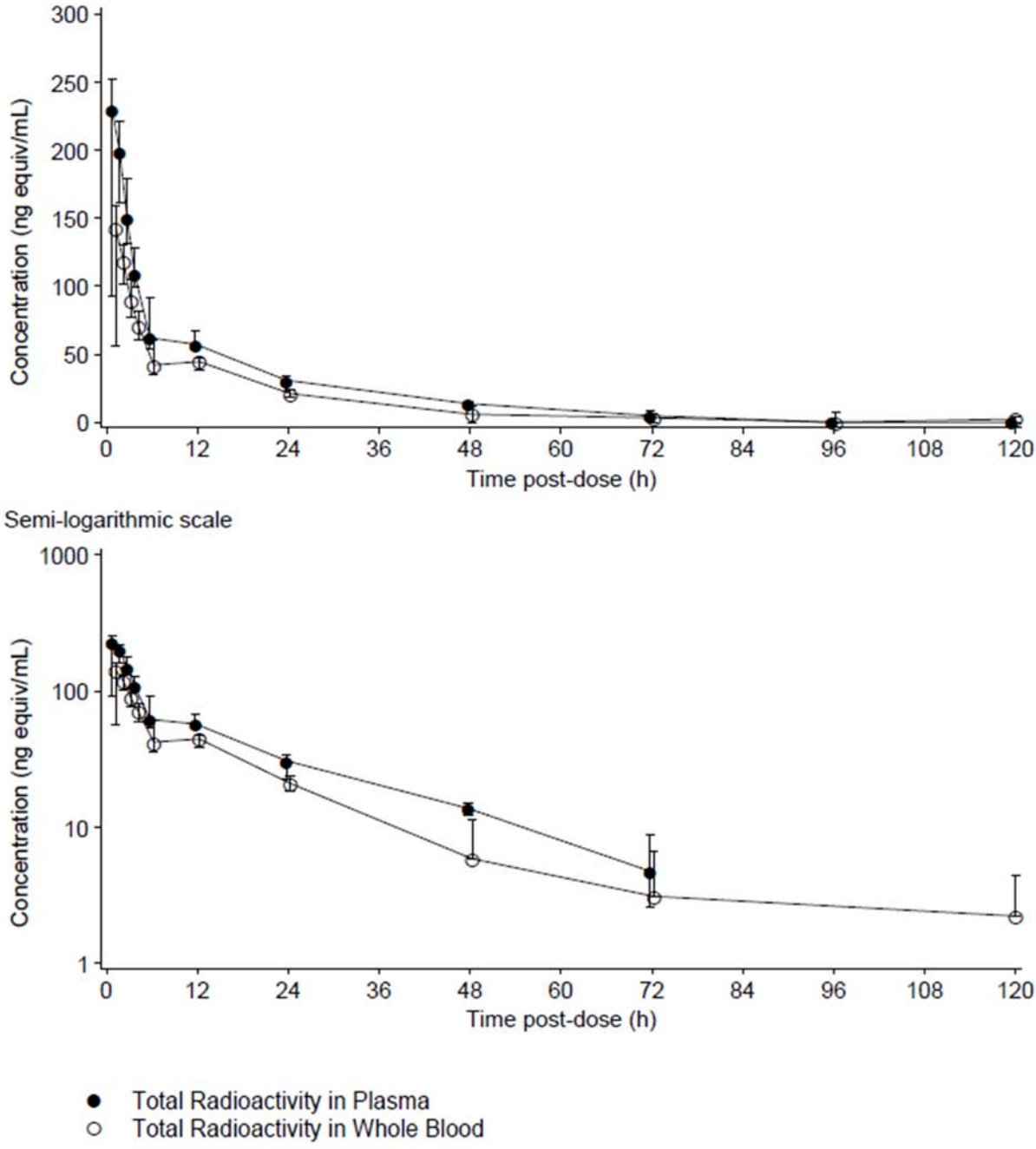


図 2.7.6.3.5-2　^{14}C-ナルメフェンフリー体 20 mg 単回経口投与後の総放射能の血漿中及び全血中濃度（中央値及び四分位）－時間プロファイル（ASTS）

＜資料番号 5.3.3.1-05：Panel 6＞

(5)　マスバランス

^{14}C-ナルメフェンフリー体 20 mg 単回経口投与後の尿中及び糞中（及び合計）での放射能の排泄量の要約を表 2.7.6.3.5-5 に示した。また，^{14}C-ナルメフェンフリー体 20 mg 単回経口投与後の尿中及び糞中での総放射能の累積回収率（中央値及び四分位）を図 2.7.6.3.5-3 に示した。

ナルメフェンは投与後 120 時間までに多くが排泄された。尿中及び糞中での総放射能の平均回

収率は投与後 240 時間で 90.8%であった（尿中 71.2%，糞中 19.6%）。

表 2.7.6.3.5-5　^{14}C-ナルメフェンフリー体 20 mg 単回経口投与後の尿中及び糞中（及び合計）での放射能の排泄量の要約（ASTS）

	Percentage of Radioactivity Excreted (0 to 240 hours post-dose) (N=6)
Urine	71.2 (64.8, 75.0)
Faeces	19.6 (17.1, 24.2)
Total urine and faeces	90.8 (89.0, 92.5)

Arithmetic mean (min, max) data are presented.

N = number of subjects studied

＜資料番号 5.3.3.1-05：Panel 9＞

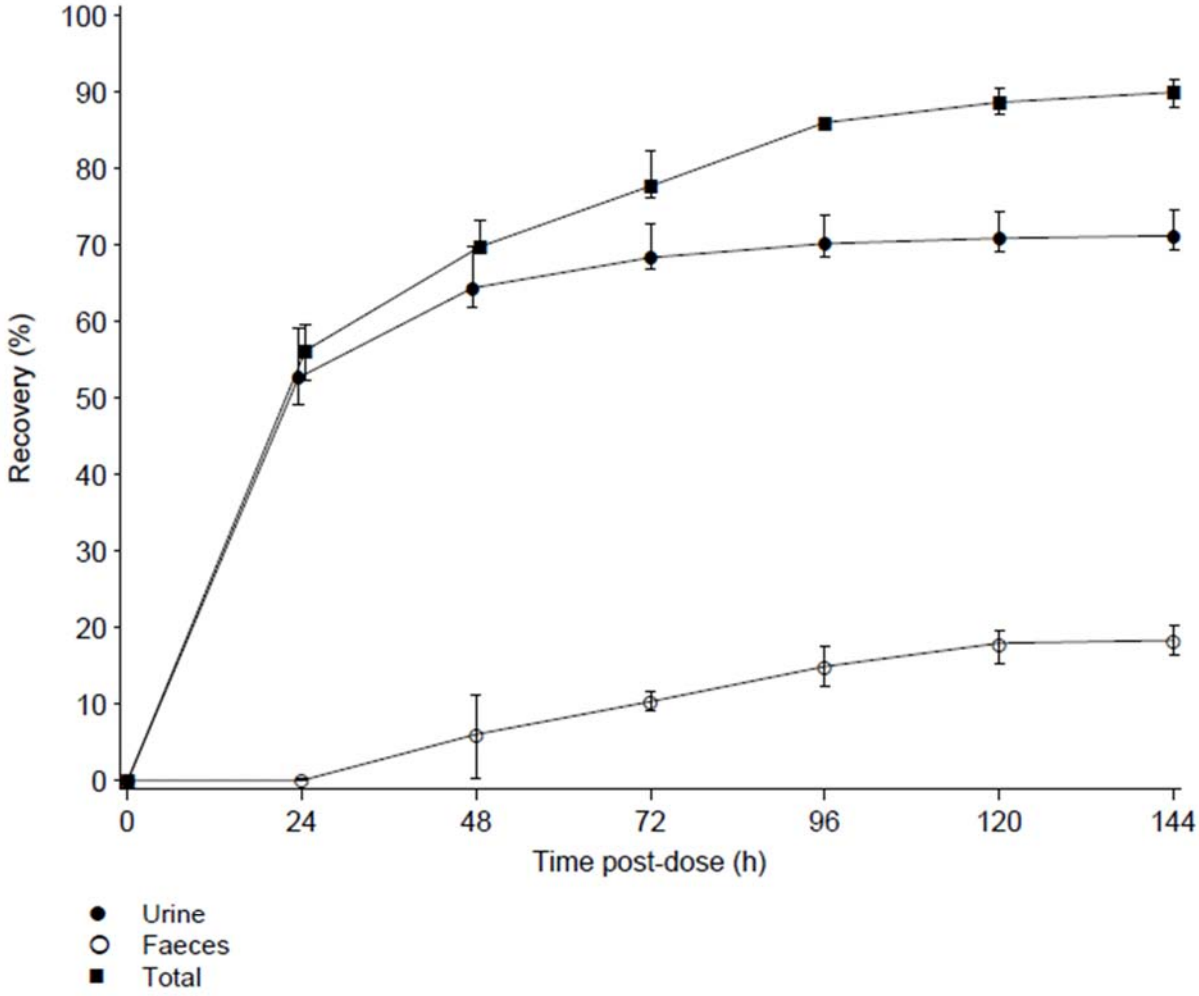


図 2.7.6.3.5-3　^{14}C-ナルメフェンフリー体 20 mg 単回経口投与後の尿中及び糞中での総放射能の累積回収率（中央値及び四分位）（ASTS）

＜資料番号 5.3.3.1-05：Panel 8＞

(6) 安全性

(a) 治験薬の曝露状況

^{14}C-ナルメフェンフリー体 20 mg［放射能約 81 μCi（3.0 MBq）］が 6 例に単回経口投与された。

(b) 有害事象

すべての有害事象を表 2.7.6.3.5-6 に，すべての有害事象の一覧表（治験薬投与前に発現した有害事象を含む）を表 2.7.6.3.5-8 に示した。

6 例全例に有害事象が発現した。発現した有害事象はすべて軽度であり，ほとんどが治療することなく回復した。2 例以上に発現した有害事象は，浮動性めまい（6 例），頭痛，疲労，頻尿（各 2 例）であった。

表 2.7.6.3.5-6　　すべての有害事象（ASTS）

	Overall	
SOC and preferred term[a]	n (%)	E
Total Number of Subjects	6	
Number of Subjects with Adverse Events	6 (100%)	25
神経系障害	6 (100%)	9
浮動性めまい	6 (100%)	6
頭痛	2 (33%)	3
全身障害および投与局所様態	3 (50%)	4
疲労	2 (33%)	2
カテーテル留置部位関連反応	1 (17%)	1
熱感	1 (17%)	1
筋骨格系および結合組織障害	2 (33%)	3
頚部痛	1 (17%)	2
筋骨格硬直	1 (17%)	1
眼障害	2 (33%)	2
眼精疲労	1 (17%)	1
眼痛	1 (17%)	1
腎および尿路障害	2 (33%)	2
頻尿	2 (33%)	2
胃腸障害	1 (17%)	1
腹痛	1 (17%)	1
感染症および寄生虫症	1 (17%)	1
気道感染	1 (17%)	1
代謝および栄養障害	1 (17%)	1
食欲減退	1 (17%)	1
精神障害	1 (17%)	1
不眠症	1 (17%)	1

表 2.7.6.3.5-6　　すべての有害事象（ASTS）（続き）

	Overall	
SOC and preferred term[a]	n (%)	E
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (17%)	1
鼻出血	1 (17%)	1

[a]MedDRA Version 12.1

Sorting is done after SOC code.

n = Number of subjects

E = Number of events

＜資料番号 5.3.3.1-05：Table 28＞

(c)　治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

重症度別，治験薬との関連性別有害事象を表 2.7.6.3.5-7 に示した。

発現した有害事象の大半が，治験薬との関連性を possibly 又は probably と判断された。

表 2.7.6.3.5-7　　重症度別，治験薬との関連性別有害事象（ASTS）

	Mild			
	Related		Not related	
Preferred term[a]	n (%)	E	n (%)	E
Total Number of Subjects	6			
Subjects with Adverse Events	6 (100%)	23	2 (33%)	2
浮動性めまい	6 (100%)	6		
頭痛	2 (33%)	3		
疲労	2 (33%)	2		
頻尿	2 (33%)	2		
頚部痛	1 (17%)	2		
腹痛	1 (17%)	1		
眼精疲労	1 (17%)	1		
カテーテル留置部位関連反応			1 (17%)	1
食欲減退	1 (17%)	1		
鼻出血	1 (17%)	1		
眼痛	1 (17%)	1		
熱感	1 (17%)	1		
不眠症	1 (17%)	1		
筋骨格硬直	1 (17%)	1		
気道感染			1 (17%)	1

[a]MedDRA Version 12.1

Sorting is done after number of subjects experiencing the specific adverse event.

n = Number of subjects

E = Number of events

＜資料番号 5.3.3.1-05：Table 30＞

(d) 死亡，その他の重篤な有害事象

i) 死亡

本治験で死亡は報告されなかった。

ii) その他の重篤な有害事象

本治験でその他の重篤な有害事象は認められなかった。

(e) 投与中止に至った有害事象

本治験で投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(f) 臨床検査

臨床的に重要な臨床検査値の変動は認められなかった。

(g) バイタルサイン及び体重

臨床的に重要なバイタルサイン及び体重の変動は認められなかった。

(h) 心電図検査

臨床的に重要な心電図検査値の変動は認められなかった。

(i) クレアチニンクリアランス

臨床的に重要なクレアチニンクリアランスの変動は認められなかった。

(7) 結論

- ^{14}C-ナルメフェンフリー体 20 mg は単回経口投与後，速やかに吸収された。t_{max} は 1.00～2.00 時間，$t_{1/2}$ の平均値は 12.1 時間であった。
- ナルメフェンは速やかに代謝されてナルメフェン 3-O-グルクロニドとなり，一部はノルナルメフェン及びノルナルメフェン 3-O-グルクロニドに変換された。これらの代謝物は投与後 1 時間ですべての被験者の血漿中から検出された。主要代謝物であるナルメフェン 3-O-グルクロニドへの曝露は，ナルメフェンへの曝露の 11.0 倍であった（$AUC_{0\text{-}inf}$ に基づき算出）。
- ノルナルメフェン，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-グルクロニドの t_{max} の中央値は，それぞれ投与後 1.00，1.50，及び 3.00 時間であった。ナルメフェン 3-O-グルクロニド濃度及びノルナルメフェン 3-O-グルクロニド濃度の低下速度はナルメフェンと類似していたが，ノルナルメフェン濃度の低下速度はナルメフェンよりも遅く，$t_{1/2}$ の平均値は 27.0 時間であった。
- ナルメフェンに由来する放射能は血漿中総放射能の約 4.5%（$AUC_{0\text{-}inf}$ に基づき算出）を占めた。ノルナルメフェン，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-グルクロニド由来の放射能を含めると血漿中総放射能の 62.3%となった。

- 血漿中の総放射能は全血中の総放射能の 1.46 倍（範囲：1.21～1.85 倍，$AUC_{0\text{-}inf}$ に基づき算出）であり，ある程度のナルメフェン関連物質が赤血球以外の血漿中に存在していることが示唆された。
- ナルメフェンは投与後 120 時間までに多くが排泄された。尿中及び糞中での総放射能の平均回収率は投与後 240 時間で 90.8%であった。腎排泄が主要な経路と考えられ，総放射能の 71.2%が尿中に排泄され，19.6%が糞中に排泄された。
- ナルメフェン関連物質は血漿蛋白に結合し，*ex vivo* での投与後 1～24 時間の血漿蛋白結合の平均値は 1.9%～32.6%であった。
- 健康男性に対するナルメフェンの単回経口投与は安全かつ忍容性は良好であると考えられた。

2.7.6.3.5.4　付録

(1)　有害事象

表 2.7.6.3.5-8　　すべての有害事象の一覧表（治験薬投与前に発現した有害事象を含む）（ASTS）

Subject No.	Sex/Race/ Age/BMI	Adverse event [Preferred term]	Start date [Time]	Stop date [Time]	Duration	Time relative to dose of IMP	Causality	Intensity	Event was present	SAE	Action taken	Outcome
[redacted]	[redacted]	HEAVY EYELIDS	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	2h 45m	25m	POS	Mild	Sing	No	NONE	Recovered
		[眼精疲労]	[09:25]	[12:10]								
		LIGHTHEADEDNESS	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	20m	25m	POS	Mild	Sing	No	NONE	Recovered
		[浮動性めまい]	[09:25]	[09:45]								
		INCREASED FREQUENCY OF MICTURITION	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	5h 50m	3h 10m	POS	Mild	Int	No	NONE	Recovered
			[12:10]	[18:00]								
		[頻尿]										
		DIFFICULTY IN SLEEPING	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	1 day	14h 30m	POS	Mild	Sing	No	NONE	Recovered
		[不眠症]	[23:30]	[08:00]	8h 30m							
[redacted]	[redacted]	DIZZINESS	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	30m	5m	POS	Mild	Sing	No	NONE	Recovered
		[浮動性めまい]	[09:15]	[09:45]								
		WARM FEELING IN HANDS & FEET.	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	4h 0m	3h 50m	POS	Mild	Sing	No	NONE	Recovered
		[熱感]	[13:00]	[17:00]								
[redacted]	[redacted]	DIZZINESS	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	3 days	40m	POS	Mild	Cont	No	NONE	Recovered
		[浮動性めまい]	[10:00]	[22:00]	12h 0m							
		HEADACHE	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	1 day	40m	POS	Mild	Sing	No	NONE	Recovered
		[頭痛]	[10:00]	[15:00]	5h 0m							
		PAIN BEHIND THE EYES	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	3 days	40m	PRO	Mild	Int	No	NONE	Recovered
		[眼痛]	[10:00]	[07:30]	21h 30m							

表 2.7.6.3.5-8　　すべての有害事象の一覧表（治験薬投与前に発現した有害事象を含む）（ASTS）（続き）

Subject No.	Sex/Race/ Age/BMI	Adverse event [Preferred term]	Start date [Time]	Stop date [Time]	Duration	Time relative to dose of IMP	Causality	Intensity	Event was present	SAE	Action taken	Outcome
[redacted]	[redacted]	TIREDNESS [疲労]	[redacted]20[redacted] [10:00]	[redacted]20[redacted] [18:30]	8h 30m	40m	POS	Mild	Sing	No	NONE	Recovered
		LOSS OF APPETITE [食欲減退]	[redacted]20[redacted] [11:25]	[redacted]20[redacted] [18:30]	7h 5m	2h 5m	POS	Mild	Sing	No	NONE	Recovered
		NECK STIFFNESS [筋骨格硬直]	[redacted]20[redacted] [07:30]	[redacted]20[redacted] [15:20]	7h 50m	4 days 22h 10m	PRO	Mild	Sing	No	NONE	Recovered
		RESPIRATORY TRACT INFECTION [気道感染]	[redacted]20[redacted] [08:00]	[redacted]20[redacted] [10:00]	5 days 2h 0m	6 days 22h 40m	NR	Mild	Cont	No	NONE	Recovered
		NOSE BLEEDING [鼻出血]	[redacted]20[redacted] [09:00]	[redacted]20[redacted] [11:00]	1 day 2h 0m	7 days 23h 40m	PRO	Mild	Sing	No	NONE	Recovered
[redacted]	[redacted]	HEADACHE [頭痛]	[redacted]20[redacted] [07:55]	[redacted]20[redacted] [11:00]	3 days 3h 5m	4 days 1h 35m before first dose	NR	Mild	Int	No	REQUIRED CONCOMITANT MEDICATION	Recovered
		LIGHTHEADEDNESS [浮動性めまい]	[redacted]20[redacted] [10:08]	[redacted]20[redacted] [11:15]	1h 7m	38m	POS	Mild	Sing	No	NONE	Recovered
		HEADACHE [頭痛]	[redacted]20[redacted] [10:20]	[redacted]20[redacted] [11:40]	1h 20m	50m	POS	Mild	Sing	No	NONE	Recovered
		PAIN IN THE NECK (CERVICALGIA) [頚部痛]	[redacted]20[redacted] [21:00]	[redacted]20[redacted] [07:00]	10h 0m	11h 30m	POS	Mild	Sing	No	NONE	Recovered
		HEADACHE [頭痛]	[redacted]20[redacted] [13:00]	[redacted]20[redacted] [19:30]	6h 30m	3 days 3h 30m	POS	Mild	Int	No	REQUIRED CONCOMITANT MEDICATION	Recovered
		PAIN IN THE NECK (CERVICALGIA) [頚部痛]	[redacted]20[redacted] [13:00]	[redacted]20[redacted] [19:30]	6h 30m	3 days 3h 30m	POS	Mild	Int	No	NONE	Recovered

表 2.7.6.3.5-8　　すべての有害事象の一覧表（治験薬投与前に発現した有害事象を含む）（ASTS）（続き）

Subject No.	Sex/Race/ Age/BMI	Adverse event [Preferred term]	Start date [Time]	Stop date [Time]	Duration	Time relative to dose of IMP	Causality	Intensity	Event was present	SAE	Action taken	Outcome
[redacted]	[redacted]	LIGHTHEADEDNESS [浮動性めまい]	[redacted]20[redacted] [09:50]	[redacted]20[redacted] [12:00]	2h 10m	10m	POS	Mild	Sing	No	NONE	Recovered
		INCREASED MICTURITION [頻尿]	[redacted]20[redacted] [10:15]	[redacted]20[redacted] [17:00]	6h 45m	35m	POS	Mild	Int	No	NONE	Recovered
		TIREDNESS [疲労]	[redacted]20[redacted] [12:00]	[redacted]20[redacted] [15:00]	3h 0m	2h 20m	POS	Mild	Sing	No	NONE	Recovered
		INFLAMATION OF THE CANNULA SITE [カテーテル留置部位関連反応]	[redacted]20[redacted] [16:00]	[redacted]20[redacted] [unknown]	~1 day	6h 20m	NR	Mild	Sing	No	OTHER (SPECIFY) - CANNULA REMOVED.	Recovered
[redacted]	[redacted]	LIGHT HEADEDNESS [浮動性めまい]	[redacted]20[redacted] [09:55]	[redacted]20[redacted] [11:25]	1h 30m	5m	POS	Mild	Sing	No	NONE	Recovered
		ABDOMINAL PAIN [腹痛]	[redacted]20[redacted] [13:00]	[redacted]20[redacted] [08:30]	19h 30m	3 days 3h 10m	POS	Mild	Sing	No	NONE	Recovered

MedDRA Version 12.1

[redacted]

Causality: NR = Not related, POS = Possible related, PRO = Probably related

Adverse event was present: Cont = Continuously, Int = Intermittently, Sing = Single

＜資料番号 5.3.3.1-05：Listing 9＞

2.7.6.3.6 ^{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）（外国人：JF-1-137 試験，添付資料番号 5.3.3.1-06）【参考資料】

2.7.6.3.6.1 試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	健康成人を対象に ^{14}C-ナルメフェン塩酸塩単回静脈内投与又は単回経口投与後の薬物動態プロファイルを検討する。
試験デザイン	単施設，非盲検
対象	健康成人
選択基準	1) 男性 2) 年齢が 18～40 歳の者 3) 体重が理想値の±10%以内の者 4) 病歴，身体所見，及び臨床検査から健康と判断された者
除外基準	1) 薬物過敏症の病歴を有する者 2) 治験開始前 14 日以内に薬物治療を受けた者
使用薬剤， ロット番号	**被験薬** 注射剤：^{14}C-ナルメフェン塩酸塩 4.92 mg（41.49 μCi）を 5 mL の生理食塩液に溶解 液剤：^{14}C-ナルメフェン塩酸塩 198.7 mg（43.63 μCi）を 100 mL の水に溶解
用量及び投与方法	10 時間以上の一夜絶食後，^{14}C-ナルメフェン塩酸塩 4.92 mg（41.49 μCi）を静脈内投与した。投与後 3 時間は絶食とした。静脈内投与時の最後の採血から 14 日間の休薬期間をおいて，静脈内投与時と同様な絶食状態で ^{14}C-ナルメフェン塩酸塩 198.7 mg（43.63 μCi）を経口投与した。
投与期間	単回投与 2 回（14 日間の休薬期間を設けた。）
目標被験者数	4 例
主な併用薬の規定	**併用禁止薬/療法** 治験開始前 14 日間及び治験期間中は薬物治療を禁止した。
評価項目	**薬物動態** • 血漿中の総放射能，非抱合体分画放射能及び抱合体分画放射能濃度（静脈内投与時及び経口投与時） • 尿中の総放射能，非抱合体分画放射能及び抱合体分画放射能回収率（静脈内投与時及び経口投与時） • 糞中の総放射能回収率（静脈内投与時及び経口投与時） • ナルメフェンの血漿蛋白結合率
解析方法	該当なし
治験依頼者	[redacted]

項目	内容
治験実施医療機関	英国 1 施設
治験期間	19[redacted] 年

2.7.6.3.6.2　治験スケジュール

10 時間以上の一夜絶食後，被験者にナルメフェン塩酸塩を静脈内投与し，投与後 3 時間は絶食とした。静脈内投与時の最後の採血から 14 日間の休薬期間をおいて，静脈内投与時と同様な絶食状態で被験者にナルメフェン塩酸塩を経口投与した。

静脈内投与直前，投与後 5，10，15，30 分及び 1，2，3，4，6，8，10，12，16，24，36，48，72，96 及び 120 時間に採血した。経口投与の場合は投与後 5 及び 10 分の採血を省略した。

蓄尿は投与後 0～6，6～12，12～24，24～48，48～72，72～96 及び 96～120 時間に採取した。

糞便は 7 日間，排便時に全量を採取した。

2.7.6.3.6.3　試験結果

(1)　被験者の内訳

4 例が治験に組入れられ，全例が治験を完了した。

(2)　解析したデータセット

4 例を薬物動態の解析対象とした。

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

被験者はすべて男性で年齢は 21～38 歳，体重は 60～73 kg であった。

(4)　薬物動態

血漿中及び尿中の非抱合体分画及び酵素処理後の抱合体分画の放射能を TLC で分析したところ，静脈内投与後及び経口投与後共に，血漿中及び尿中の非抱合体分画の大部分はナルメフェンであり，抱合体分画の大部分はナルメフェンの抱合体（ナルメフェングルクロニド）であった。N-脱アルキルナルメフェンは静脈内投与後及び経口投与後の尿中の非抱合体分画に微量検出された。

静脈内投与後及び経口投与後，いずれもすみやかに高濃度のナルメフェングルクロニド（抱合体分画）が血漿中に認められ，血漿中総放射能の大部分をしめた［資料番号 5.3.3.1-06：Table 1～4（静脈内投与）及び Table 7～10（経口投与）参照］。ナルメフェン（非抱合体分画）は総放射能のごく一部であり，ナルメフェンの大部分は代謝されることが示された。

ナルメフェンの血漿蛋白結合率は 45%であり，0.1～2 μg/mL の範囲で一定であった。

経口投与後，ナルメフェンはすみやかに吸収され，投与後 0.5～1 時間でナルメフェン及びナルメフェングルクロニドは C_{max} に達した（資料番号 5.3.3.1-06：Table 7～10 参照）。

静脈内投与及び経口投与共に，投与された放射能（^{14}C）の 80%までが投与後 1 週間以内に尿中及び糞中に排泄された。総放射能の尿中排泄率及び糞中排泄率は，静脈内投与の場合，投与量

のそれぞれ 36.1%～68.5%（資料番号 5.3.3.1-06：Table 5 参照）及び 16.6%～18.2%（資料番号 5.3.3.1-06：Table 6 参照）であり，経口投与の場合，投与量のそれぞれ 32.9%～62.3%（資料番号 5.3.3.1-06：Table 11 参照）及び 19.4%～27.2%（資料番号 5.3.3.1-06：Table 12 参照）であった。

尿中のナルメフェンは，静脈内投与及び経口投与の場合，投与量のそれぞれ 3.2%～8.2%及び 2.3%～5.5%であり，尿中に排泄された放射能の大部分はナルメフェングルクロニドであった［資料番号 5.3.3.1-06：Table 5（静脈内投与）及び Table 11（経口投与）参照］。

(5) 結論

- ナルメフェンは高い全身クリアランスを示した。
- 投与されたナルメフェンの大部分はグルクロン酸抱合体に代謝された。
- ナルメフェンの N-脱アルキル化はナルメフェンの代謝で重要ではないと考えられた。
- 静脈内投与及び経口投与共に，投与された放射能（^{14}C）の 80%までが投与後 1 週間以内に尿中及び糞中に排泄された。

2.7.6.3.7　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）（日本人及び外国人：13505A 試験，添付資料番号 5.3.3.3-01）【評価資料】

2.7.6.3.7.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	主目的： 健康な日本人男女でのナルメフェンの単回及び反復経口投与の薬物動態を評価するとともに，健康な白人男女での反復投与の結果と比較検討する。 副次目的： • 健康な日本人男女にて，代謝物であるナルメフェン 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を検討するとともに，健康な白人男女での反復投与の結果と比較検討する。 • 健康な日本人男性でのナルメフェン塩酸塩 20 mg 単回投与の薬物動態に及ぼす食事の影響を評価する。 • 健康な日本人男女でのナルメフェンの単回及び反復経口投与の安全性及び忍容性を評価するとともに，健康な白人男女での反復投与の結果と比較検討する。
試験デザイン	単施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，単回及び反復投与
対象	健康成人
選択基準	1) 説明文書の読解が可能な者 2) 被験者と担当医師は当該治験の同意文書に署名していること。 3) 男性（パート A 及び B）又は女性（パート B） • 被験者が男性の場合，以下のいずれかに該当する者 - パートナーが妊娠可能な場合，パートナーとともに 2 種類の避妊法を使用する。この併用避妊法は，治験開始から少なくとも治験薬最終投与 3 ヵ月後まで使用する。避妊法のうち少なくとも 1 つはバリアー避妊法でなければならない。許容される避妊法には，コンドーム，ペッサリーと殺精子薬の併用，子宮内避妊器具，避妊用インプラント，ミニ・ピル（黄体ホルモンのみ），黄体ホルモン注射剤，ホルモン併用避妊法（エチニルエストラジオール及び黄体ホルモン含有の錠剤，パッチ又は膣内リング）がある。 - 治験組入れ時に性的に活動的でなかったが，治験中又は治験薬最終投与後 3 ヵ月以内に被験者が性的に活動的になった場

項目	内容
	合，二重バリアー避妊法を使用することに同意すること。 - 治験組入れ前に避妊手術を受けた。 - パートナーが閉経後かつ最後の自然月経が治験組入れの 24 ヵ月以上前であった。 - パートナーが治験組入れ前に子宮摘出術を受けた。 - パートナーが治験組入れ前に避妊手術を受けた。 • 被験者が女性の場合，以下のいずれかに該当する者 - 被験者が妊娠可能な場合，男性のパートナーとともに 2 種類の避妊法を用いる。この併用避妊法は，治験開始から少なくとも治験薬最終投与 3 ヵ月後まで使用する。避妊法のうち少なくとも 1 つはバリアー避妊法でなければならない。許容される避妊法には，コンドーム，ペッサリーと殺精子薬の併用，子宮内避妊器具，避妊用インプラント，ミニ・ピル（黄体ホルモンのみ），黄体ホルモン注射剤，ホルモン併用避妊法（エチニルエストラジオール及び黄体ホルモン含有の錠剤，パッチ又は膣内リング）がある。 - 治験組入れ時に性的に活動的でなかったが，治験中又は治験薬最終投与後 3 ヵ月以内に被験者が性的に活動的になった場合，二重バリアー避妊法を使用することに同意すること。 - 閉経後かつ最後の自然月経が治験組入れの 24 ヵ月以上前であった。 - 治験組入れ前に子宮摘出術を受けた。 - 治験組入れ前に避妊手術を受けた。 - パートナーが治験組入れ前に避妊手術を受けた。 4) スクリーニング来院時に 20 歳以上，45 歳以下の者 5) スクリーニング来院時に BMI が 19 kg/m^2 以上，25 kg/m^2 以下の者 6) 日本人の被験者は，スクリーニング来院時に日本国パスポートを提示し，日本で生まれ，4 人の日本人の祖父母をもち，過去 10 年以内に日本を出国した者 7) 白人の被験者は，白色から褐色の皮膚色素，直毛からウェーブ又はカール（巻き毛）の髪から識別される生来のヨーロッパ人である者。そのため，治験では北アメリカ，オーストラリア，南アフリカからの白人も同様に登録することができる。 8) スクリーニング来院時に安静時の脈拍数及び心電図からの心拍

項目	内容
	数が 45 bpm 以上，100 bpm 以下である者 9) スクリーニング来院時に安静時の収縮期血圧が 91 mmHg 以上，140 mmHg 以下，拡張期血圧が 51 mmHg 以上，90 mmHg 以下である者。安静時の収縮期血圧が基準値を外れた場合，白衣性高血圧や低温の屋外からの入室など医学的に妥当な理由があれば，1 回再測定してよい。医学的に妥当な理由は，治験責任医師が記録して署名する。 10) スクリーニング来院時に仰臥位から立位に体位変換した際の収縮期血圧の低下が 20 mmHg 未満である者（立位の収縮期血圧－仰臥位の収縮期血圧 ＞−20 mmHg） 11) スクリーニング来院時の血液及び尿検体で臨床検査値が基準範囲内の者。境界領域の値は，治験責任医師が臨床的に重要でないと判断した場合，許容される。 12) 治験責任医師が，病歴，身体所見，バイタルサイン，心電図，血液学的検査，生化学検査，尿検査，血清学的検査，及び他の臨床検査から全般的に健康と判断した者
除外基準	1) 併用禁止薬を，治験薬初回投与前 1 週間以内に服用した者，又は治験組入れから遡って何らかの薬剤をその半減期の 5 倍の期間以内に服用した者。併用禁止薬は，すべての処方薬又は OTC 薬及び CYP 代謝経路に影響を及ぼすことが知られているセントジョーンズワートなどのハーブである。処方薬以外の全身性又は局所性薬物治療を受けた被験者は，治験責任医師が，その薬物治療が治験手順，治験結果又は安全性確保を妨害しないと判断した場合，治験に登録することができる。 2) 1 週間に男性で 21 単位超，女性で 14 単位超の飲酒で定義されるアルコール乱用歴，又は過去 6 ヵ月以内に薬物乱用歴，又は治験責任医師によって重要とみなされた物質乱用歴を有する者。アルコールの 1 単位は，ラガー/ビールで 250 mL，ワインで 100 mL，蒸留酒で 25 mL と定義。 3) 治験薬初回投与前 3 ヵ月以内に何らかの治験薬を投与された者 4) 過去にナルメフェン又はナルトレキソンを投与された者 5) 治験薬又はそれらの賦形剤に過敏症を示した者 6) 高度の薬物アレルギー又は過敏症の病歴を有する者 7) 妊娠又は授乳中の者 8) 臨床的に重要な免疫，心血管系，呼吸器系，代謝性，腎臓，肝臓，消化管，内分泌，血液，皮膚，性病，神経又は精神の疾患，又は他の主要な疾患の病歴又は現症を有する者

項目	内容
	9) 皮膚の基底細胞癌又はステージ1の扁平上皮癌以外の癌の病歴のある者で少なくとも治験薬初回投与前5年間に寛解していない者 10) 治験薬初回投与前6ヵ月以内に，腹部手術を受けた者（腹腔鏡下胆嚢摘出術又は単純性虫垂切除術を除く）又は胸部又は非末梢性血管外科手術を受けた者 11) 治験薬の標的又は代謝に影響を及ぼすおそれのある何らかの疾患を有する者 12) 治験薬初回投与前4週間以内に臨床的に重要な疾患に罹患した者 13) 治験薬初回投与前3ヵ月以内に大量の出血を伴う手術又は外傷を受けた者 14) 治験薬初回投与前3ヵ月以内に献血した者 15) HIV，HBsAg又は抗HCVの検査で陽性の者 16) 喫煙者又は他のニコチン含有製品（嗅ぎタバコ，ニコチン・パッチ，ニコチン・チューインガム，モック・シガレット，吸入器など）を使用している者。元喫煙者/禁煙者の場合，治験薬初回投与の3ヵ月以上前から禁煙している者 17) スクリーニング検査後又は安全性のベースライン来院時に，薬物［オピオイド，メタドン，コカイン，アンフェタミン（エクスタシーを含む），バルビツール酸，ベンゾジアゼピン及びカンナビノイド］乱用検査の結果が陽性の者 18) スクリーニング来院時の心電図検査でQTc（Bazett's又はFridericia's補正）が450 msecを超えた者。基準範囲外又は心電図異常は，再検査してよい。連続して計3回記録し，治験責任医師はそれら3回分を評価する。そのうち2回以上でQTcが450 msecを超える場合，治験責任医師はその被験者を除外すること。 19) 治験薬初回投与前3週間以内に夜勤を含む交代勤務をした者 20) 通常の生活でマラソン，トライアスロン，競技レベルでの身体スポーツなどの激しい運動を行う者 21) 治験責任医師が，治験実施計画書に不遵守のおそれがある又はその他の理由により不適切であると判断した者
使用薬剤， ロット番号	**被験薬** ナルメフェン塩酸塩錠20 mg：[redacted]/[redacted] **対照薬** プラセボ錠：[redacted]/[redacted]

項目	内容
用量及び投与方法	本治験はパート A とパート B の 2 パートに分けられ，パート B はパート A が終了してから開始した。 パート A（単回投与－食事クロスオーバー）： • パート A は 1 コホート（コホート 1）からなり，被験者（日本人男性 12 例）はナルメフェン塩酸塩 20 mg を無作為化した順で空腹時又は食後にそれぞれ 1 回，単回経口投与された。2 回の投与（1 期及び 2 期）の間に少なくとも 5 日間の休薬期間を設けた。 パート B（5 回反復投与）： • パート B は 4 コホート（コホート 2～5）からなり，被験者はナルメフェン塩酸塩 20 mg 又は 40 mg，又はプラセボを 1 日 1 回 5 日間，軽い朝食（Day 1 及び 5）又は標準の朝食（Day 2～4）の後，経口投与された。各コホートの人種ごとに，7 例はナルメフェン（20 mg 又は 40 mg）及び 3 例はプラセボを投与された。 - コホート 2（20 mg，日本人男性 10 例及び白人男性 10 例） - コホート 3（20 mg，日本人女性 10 例及び白人女性 10 例） - コホート 4（40 mg，日本人男性 10 例及び白人男性 10 例） - コホート 5（40 mg，日本人女性 10 例及び白人女性 10 例） （試験デザインの概要，表 2.7.6.3.7-1 参照）
投与期間	パート A：単回投与 2 回 パート B：反復投与 5 日間
目標被験者数	パート A：12 例 パート B：80 例
目標被験者数の設定根拠	パート A では正式な被験者数の算定を行っていないが，先行試験では 12 例で十分な情報が得られており，規制当局の指針にも沿っている。 パート B でも正式な被験者数の算定を行っていないが，各コホートの人種（日本人及び白人）で被験薬 7 例，プラセボ 3 例というデザインは，薬物動態及び安全性の傾向を臨床的に評価するための情報を得るのに十分であると考えられた。
主な併用薬の規定	**併用禁止薬/療法** 治験期間中，薬物治療は原則禁止とした。治験責任医師の裁量でパラセタモールを 1 日 2 g まで最大 3 日間許容された。
評価項目	**薬物動態** 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，ノルナルメフェン 3-O-グルクロニドについて，標準的ノンコンパートメント法を用いて算出した以下の薬物動態パラメータ： $AUC_{0\text{-}inf}$，$AUC_{0\text{-}t}$，$AUC_{0\text{-}24h}$，AI，C_{max}，CL/F，MR，$t_{1/2}$，t_{max}，V_z/F

項目	内容
	安全性 有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，体重，12 誘導心電図，身体所見
解析方法	パート A： • ナルメフェン単回投与に及ぼす食事の影響は，ナルメフェン及びその代謝物の薬物動態パラメータである $AUC_{0\text{-}inf}$，$AUC_{0\text{-}t}$，C_{max}，CL/F，及び $t_{1/2}$ から評価した。解析は，FDA のガイドラインに従って行った。モデルは，朝食（空腹時又は食後）及び時期（1 期又は 2 期）を固定効果及び被験者を変量効果とした。パラメータは解析前に対数変換した。 パート B： • コホートごとに人種間で比較する薬物動態パラメータは，C_{max}，$AUC_{0\text{-}24h}$，CL/F，$t_{1/2}$ 及び t_{max} とした。C_{max}，$AUC_{0\text{-}24h}$，CL/F 及び $t_{1/2}$ は自然対数に変換して解析した。Day 1 及び 5 の解析は別々に行った。 • パラメータは，因子に人種を含む ANOVA を用いて人種間の差を分析した。日本人－白人の推定値の差の 90%及び 95%信頼区間を算出し逆対数変換した。t_{max} は，順序ロジスティック回帰を用いて分析した。 • 体重補正が薬物動態パラメータの差に影響する可能性を検討するため，対数変換した体重を共変量として ANOVA モデルに加えた。 • 性（各人種内）の薬物動態パラメータに及ぼす影響も検討した。 • 用量比例性は，CL/F について，用量及び対数変換した体重を共変量とした ANCOVA モデルを用いた解析で検討した。
治験依頼者	H. Lundbeck A/S
治験実施医療機関	ドイツ 1 施設
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

表 2.7.6.3.7-1　　試験デザイン

Cohort	1	2	3	4	5
Part A					
Single-dose, food cross-over: young Japanese men	20 mg				
Part B					
5 multiple doses - young men		*20 mg*			
5 multiple doses - young women			*20 mg*		
5 multiple doses - young men				*40 mg*	
5 multiple doses - young women					*40 mg*

Italics indicate doses that could have been altered subject to evaluation of safety and tolerability data from previous cohorts.
＜資料番号 5.3.3.3-01：Panel 2＞

2.7.6.3.7.2　治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.3.7-2（パート A）及び表 2.7.6.3.7-3（パート B）に示した。

表 2.7.6.3.7-2　　治験スケジュールーパート Aー

Visit / Period	Screen	Baseline	Period 1 and 2					Follow-up[a]
Day	**-21 to -2**	**-1**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**5**
Screening and Safety Baseline Assessments								
Signed informed consent	√							
Demographics and height	√							
Relevant history (social, medical, psychiatric, neurological)	√							
Neurological examination	√							
Blood sampling for serology (HIV, HBsAg, anti-HCV)	√							
Inclusion / exclusion criteria	√							
Randomisation		√						
IMP Administration and Pharmacokinetic Assessments								
IMP administered			√					
Blood sampling for analysis of IMP and its metabolites[b]			√	√	√	√	√	
Safety Assessments								
Adverse events[c]		√	√	√	√	√	√	
Blood sampling for clinical safety variables	√	√		√			√	
Vital signs[d]	√	√	√	√	√	√	√	
Weight	√	√						√
Body temperature	√	√						√
Physical examination[e]	√							√
ECG[f]	√	√	√				√	
Other study procedures								
Drug and alcohol screen[g]	√	√						√
Recent and concomitant medication	√	√	√	√	√	√	√	
Subjects confined to CRO		√	√	√				
Subjects on out-of-clinic basis					√	√	√	

[a]All subjects were to be seen for follow-up assessments on Day 5 after last dose in Period 2. Subjects who withdrew from the study were to be seen for a Follow-up Visit.

[b]Blood samples (1 mL per timepoint) for IMP and metabolites analyses were drawn at pre-dose, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 24, 48, 72, and 96 hours post-dose.

[c]Pre-treatment adverse events were recorded on the *Adverse Event Form* in the CRF. Adverse events from open questioning

on Day –1, Day 1 at pre-dose, 1, 2, 4, 6, and 12 hours post-dose, further at 24, 48, 72, and 96 hours post-dose in each treatment period, and at the Follow-up Visit, and in addition all spontaneously reported adverse events were recorded in the CRF. If the adverse event was a serious adverse event (SAE), the *Serious Adverse Event Report Form* was to be completed. For practical reasons, questioning for adverse events could have followed assessment of vital signs.

[d]Vital signs were assessed at Screening, Day –1, Day 1 at pre-dose, 1, 2, 4, 6, and 12 hours post-dose. Further vital signs were recorded (once in the morning at approximately the same time each day) on Days 2, 3, 4, and 5 in each period. Respiratory rate was included at Screening, Day –1 and Day 1 at predose, 2, and 4 hours post-dose and at Day 5.

[e]Physical examination was performed at Screening and on Day 5 in Period 2. The physical examination at Screening was considered the baseline physical examination.

[f]12-lead ECGs were assessed at Screening, Day –1, Day 1 approximately 2 hours post-dose and on Day 5.

[g]A urine sample was collected for drug and alcohol screen at Screening, Day –1, and on Day 5 in Period 2.

＜資料番号 5.3.3.3-01：Panel 3＞

表 2.7.6.3.7-3　　治験スケジュール（パート B）

Visit	Screen	Baseline	Dosing Period								Follow-up[a]
Day	-21 to -2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Screening and Safety Baseline Assessments											
Signed Informed Consent	√										
Demographics and height	√										
Relevant history (social, medical, psychiatric, neurological)	√										
Neurological examination	√										
Blood sampling for serology (HIV, HBsAg, anti-HVV)	√										
Inclusion / exclusion criteria	√										
Randomisation		√									
IMP Administration and Pharmacokinetic Assessments											
IMP administered[b]			√	√	√	√	√				
Blood sampling for IMP and metabolites analysis[c]			√	√	√	√	√	√	√	√	√
Safety Assessments											
Adverse events[d]		√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
Blood sampling for clinical safety variables	√	√			√		√				√
Vital signs[e]	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
Weight	√	√									√
Body temperature	√	√									√
Physical examination[f]	√										√
ECG[g]	√	√	√				√				√
Other study procedures											
Drug and alcohol screen	√	√									
Recent and concomitant medication	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
Pregnancy test[h]	√	√									√
Subjects confined to CRO		√	√	√	√	√	√	√			
Subjects on out-of-clinic basis									√	√	

[a]All subjects were seen for follow-up assessments on Day 9. Subjects who withdrew from the study were seen for a Follow-up Visit.

[b]Subjects received one daily dose of 20 or 40 mg nalmefene or matching placebo for 5 days after intake of a light breakfast (Days 1 and 5) or standard breakfast (Days 2 to 4).

[c]Blood samples (1 mL per timepoint) for IMP and metabolites analysis were drawn at: pre-dose, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12,

14, and 24 hours post-dose on Day 1 and 5. And at 48, 72, and 96 hours post-dose after last dose Day 5 and at pre-dose at Days 3 and 4.

[d]Pre-treatment adverse events were recorded on the *Adverse Event Form* in the CRF. Adverse events from open questioning on Day −1, Day 1 at pre-dose, 1, 2, 4, 6, and 12 hours post-dose, and in the morning (at approximately the same time each day) on Days 2 to 9, in addition to all spontaneously reported adverse events, were recorded in the CRF. If the adverse event was an SAE, the *Serious Adverse Event Report Form* was also to be completed. For practical reasons, questioning for adverse events could have followed assessment of vital signs.

[e]Vital signs were assessed at Screening, on Day –1, on Day 1 at pre-dose, 1, 2, 4, 6, and 12 hours post-dose and once on Days 2 to 9 (in the morning at approximately the same time each day). Respiratory rate was included at Screening, Day –1, Day 1 at pre-dose, 2, and 4 hours post-dose, Day 3 and Day 5 pre-dose, and Day 9.

[f]The physical examination at Screening was considered the baseline physical examination.

[g]12-lead ECGs were assessed at Screening, Day –1, Day 1 at approximately 2 hours post-dose, and pre-dose on Day 5 and Day 9.

[h]For women of childbearing potential only

＜資料番号 5.3.3.3-01：Panel 4＞

2.7.6.3.7.3　試験結果

(1)　被験者の内訳

(a)　パート A

被験者の内訳を表 2.7.6.3.7-4 に，中止例の内訳を表 2.7.6.3.7-5 に示した。

パート A では，13 例が無作為化され，12 例が完了した。1 例は 1 期の Day 8 に細菌感染の有害事象のため治験を中止し，別の被験者に交代した（資料番号 5.3.3.3-01 : Listing 2 及び Listing 17 参照）。交代した被験者は 1 期及び 2 期ともに治験を完了した。

表 2.7.6.3.7-4　　被験者の内訳－パート A－

	20 mg Nalmefene		
	Fed N (%)	Fasted N (%)	Overall N (%)
Subjects randomised	12	13	13
Subjects treated	12 (100%)	13 (100%)	13 (100%)
Subjects completed	12 (100%)	12 (92%)	12 (92%)
Subjects withdrawn	0	1 (8%)	1 (8%)

N = number of subjects

＜資料番号 5.3.3.3-01：Panel 6＞

表 2.7.6.3.7-5　　中止例の内訳－パート A－

	20 mg Nalmefene		
	Japanese men		
	Fed	Fasted	Overall
	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects Treated (ASTS)			
Subjects Completed	12 (100%)	12 (92%)	12 (92%)
Subjects Withdrawn	0	1 (8%)	1 (8%)
Primary Reason:			
Adverse Event	0	1 (8%)	1 (8%)
Death	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0
Non-compliance with study drug	0	0	0
Physician decision	0	0	0
Pregnancy	0	0	0
Protocol deviation	0	0	0
Study terminated by sponsor	0	0	0
Technical problems	0	0	0
Withdrawal by subject	0	0	0
Other	0	0	0

＜資料番号 5.3.3.3-01：Table 3＞

(b)　パート B

被験者の内訳を表 2.7.6.3.7-6 に，中止例の内訳を表 2.7.6.3.7-7 に示した。

パート B では，82 例が無作為化され，そのうち 1 例（白人男性）は，臨床的に重要なヘモグロビン低下（貧血）のため Day 1 の投与前に中止した。81 例に治験薬が投与され，80 例がパート B を完了した。1 例（日本人男性）は，ナルメフェン塩酸塩 20 mg を投与され，Day 2 の投与前に浮動性めまい，疲労及び悪心の有害事象のため中止した（資料番号 5.3.3.3-01：Listing 3 及び Listing 18 参照）。

表 2.7.6.3.7-6　　被験者の内訳－パートB－

	Placebo				20 mg/day Nalmefene	
	Japanese Men N (%)	Caucasian Men N (%)	Japanese Women N (%)	Caucasian Women N (%)	Japanese Men N (%)	Caucasian Men N (%)
Subjects randomised	6	6	6	6	8	7
Subjects treated	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	8 (100%)	7 (100%)
Subjects completed	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	7 (88%)	7 (100%)
Subjects withdrawn	0	0	0	0	1 (13%)	0

	20 mg/day Nalmefene		40 mg/day Nalmefene			
	Japanese Women N (%)	Caucasian Women N (%)	Japanese Men N (%)	Caucasian Men N (%)	Japanese Women N (%)	Caucasian Women N (%)
Subjects randomised	7	7	7	8	7	7
Subjects treated	7 (100%)	7 (100%)	7 (100%)	7 (88%)	7 (100%)	7 (100%)
Subjects completed	7 (100%)	7 (100%)	7 (100%)	7 (88%)	7 (100%)	7 (100%)
Subjects withdrawn	0	0	0	0	0	0

N = number of subjects

＜資料番号 5.3.3.3-01：Panel 7＞

表 2.7.6.3.7-7　　中止例の内訳－パートB－

	Placebo Japanese Men	Placebo Caucasian Men	Placebo Japanese Women	Placebo Caucasian Women
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects Treated (ASTS)				
Subjects Completed	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)
Subjects Withdrawn	0	0	0	0
Primary Reason:				
Adverse Event	0	0	0	0
Death	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0
Non-compliance with study drug	0	0	0	0
Physician decision	0	0	0	0
Pregnancy	0	0	0	0
Protocol deviation	0	0	0	0
Study terminated by sponsor	0	0	0	0
Technical problems	0	0	0	0
Withdrawal by subject	0	0	0	0
Other	0	0	0	0

表 2.7.6.3.7-7　　中止例の内訳－パート B－（続き）

	20 mg/day Nalmefene Japanese Men	20 mg/day Nalmefene Caucasian Men	20 mg/day Nalmefene Japanese Women	20 mg/day Nalmefene Caucasian Women
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects Treated (ASTS)				
Subjects Completed	7 (88%)	7 (100%)	7 (100%)	7 (100%)
Subjects Withdrawn	1 (13%)	0	0	0
Primary Reason:				
Adverse Event	1 (13%)	0	0	0
Death	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0
Non-compliance with study drug	0	0	0	0
Physician decision	0	0	0	0
Pregnancy	0	0	0	0
Protocol deviation	0	0	0	0
Study terminated by sponsor	0	0	0	0
Technical problems	0	0	0	0
Withdrawal by subject	0	0	0	0
Other	0	0	0	0

	40 mg/day Nalmefene Japanese Men	40 mg/day Nalmefene Caucasian Men	40 mg/day Nalmefene Japanese Women	40 mg/day Nalmefene Caucasian Women
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects Treated (ASTS)				
Subjects Completed	7 (100%)	7 (100%)	7 (100%)	7 (100%)
Subjects Withdrawn	0	0	0	0
Primary Reason:				
Adverse Event	0	0	0	0
Death	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0
Non-compliance with study drug	0	0	0	0
Physician decision	0	0	0	0
Pregnancy	0	0	0	0
Protocol deviation	0	0	0	0
Study terminated by sponsor	0	0	0	0
Technical problems	0	0	0	0
Withdrawal by subject	0	0	0	0
Other	0	0	0	0

＜資料番号 5.3.3.3-01：Table 4＞

(2)　解析したデータセット

無作為化例のうち治験薬を 1 回以上投与された被験者を ASTS とした。すべての解析は ASTS で実施した。パート A の薬物動態及び安全性解析対象は 13 例，パート B の薬物動態及び安全性解析対象は 81 例であった。

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

(a)　パート A

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.3.7-8 に示した。

すべての被験者は 24～38 歳の日本人男性で，BMI は 19～25 kg/m^2，LBM は 43～58 kg であった（資料番号 5.3.3.3-01：Table 5 及び Table 6 参照）。

表 2.7.6.3.7-8　　人口統計学的及び他の基準値の特性－パート A－（ASTS）

	20 mg Nalmefene
Sex: Men N (%)	13 (100%)
Race: Japanese N (%)	13 (100%)
Age (years)	31 (3.8)
Body weight (kg)	63 (5.5)
BMI (kg/m^2)	22 (1.9)
LBM (kg)	52 (3.7)

Arithmetic mean (SD) data are presented age, BMI and LBM.

N = number of subjects

＜資料番号 5.3.3.3-01：Panel 8＞

(b)　パート B

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.3.7-9 及び表 2.7.6.3.7-10 に示した。

男女の例数，日本人と白人の例数に群間差は認められなかった。年齢は 20～45 歳，BMI は，19～25 kg/m^2 であった（資料番号 5.3.3.3-01：Table 7 及び Table 8 参照）。いずれの投与群でも，体重は白人より日本人で軽く，BMI 及び LBM も白人より日本人で低い傾向であった。BMI は白人と日本人でそれぞれ男性と女性で同様であった。LBM は白人と日本人でそれぞれ女性より男性で高かった。

表 2.7.6.3.7-9　　人口統計学的及び他の基準値の特性 1－パート B－（ASTS）

	Placebo	20 mg/day Nalmefene	40 mg/day Nalmefene
Sex: Men N (%)	12 (50%)	15 (52%)	14 (50%)
Women N (%)	12 (50%)	14 (48%)	14 (50%)
Race: Japanese N (%)	12 (50%)	15 (52%)	14 (50%)
Caucasian N (%)	12 (50%)	14 (48%)	14 (50%)
Age (years)	32 (5.9)	32 (5.9)	32 (6.6)

Arithmetic mean (SD) data are presented for age.

N = number of subjects

＜資料番号 5.3.3.3-01：Panel 9＞

表 2.7.6.3.7-10　　人口統計学的及び他の基準値の特性 2－パート B－（ASTS）

	Placebo				20 mg/day Nalmefene				40 mg/day Nalmefene			
	Jap. Men N=6	Cauc. Men N=6	Jap. Women N=6	Cauc. Women N=6	Jap. Men N=8	Cauc. Men N=7	Jap. Women N=7	Cauc. Women N=7	Jap. Men N=7	Cauc. Men N=7	Jap. Women N=7	Cauc. Women N=7
Weight (kg)	72 (4.5)	77 (7.1)	54 (5.1)	64 (6.1)	60 (4.7)	78 (4.3)	53 (5.2)	61 (3.7)	62 (3.6)	74 (9.2)	54 (7.3)	62 (4.3)
BMI (kg/m^2)	23 (2.0)	24 (1.0)	22 (1.8)	23 (2.0)	21 (1.0)	24 (1.3)	21 (1.9)	23 (1.1)	21 (1.7)	23 (2.0)	22 (1.3)	22 (1.2)
LBM (kg)	58 (2.3)	61 (4.7)	40 (2.9)	47 (4.4)	50 (3.2)	62 (2.9)	40 (2.7)	45 (2.4)	51 (2.5)	59 (5.8)	41 (4.6)	46 (2.6)

Arithmetic mean (SD) data are presented.

Cauc. = Caucasian, Jap. = Japanese, N = number of subjects

＜資料番号 5.3.3.3-01：Panel 10＞

(4) 薬物動態

(a) パートA

i) ナルメフェン

食後及び空腹時でのナルメフェン塩酸塩 20 mg 単回投与後の血漿中ナルメフェン濃度（中央値及び四分位）を図 2.7.6.3.7-1 に，ナルメフェンの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.3.7-11 に示した。

日本人男性にナルメフェン塩酸塩 20 mg を単回投与した場合，食事はナルメフェンの薬物動態に重要な影響を与えなかった。$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び $AUC_{0\text{-}t}$ の推定平均値の比の 90%信頼区間は，標準的な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。C_{max} については 90%信頼区間の上限が 1.26 であった。t_{max} の中央値及び $t_{1/2}$，CL/F 及び V_z/F の平均値は，食後及び空腹時で同様であった。

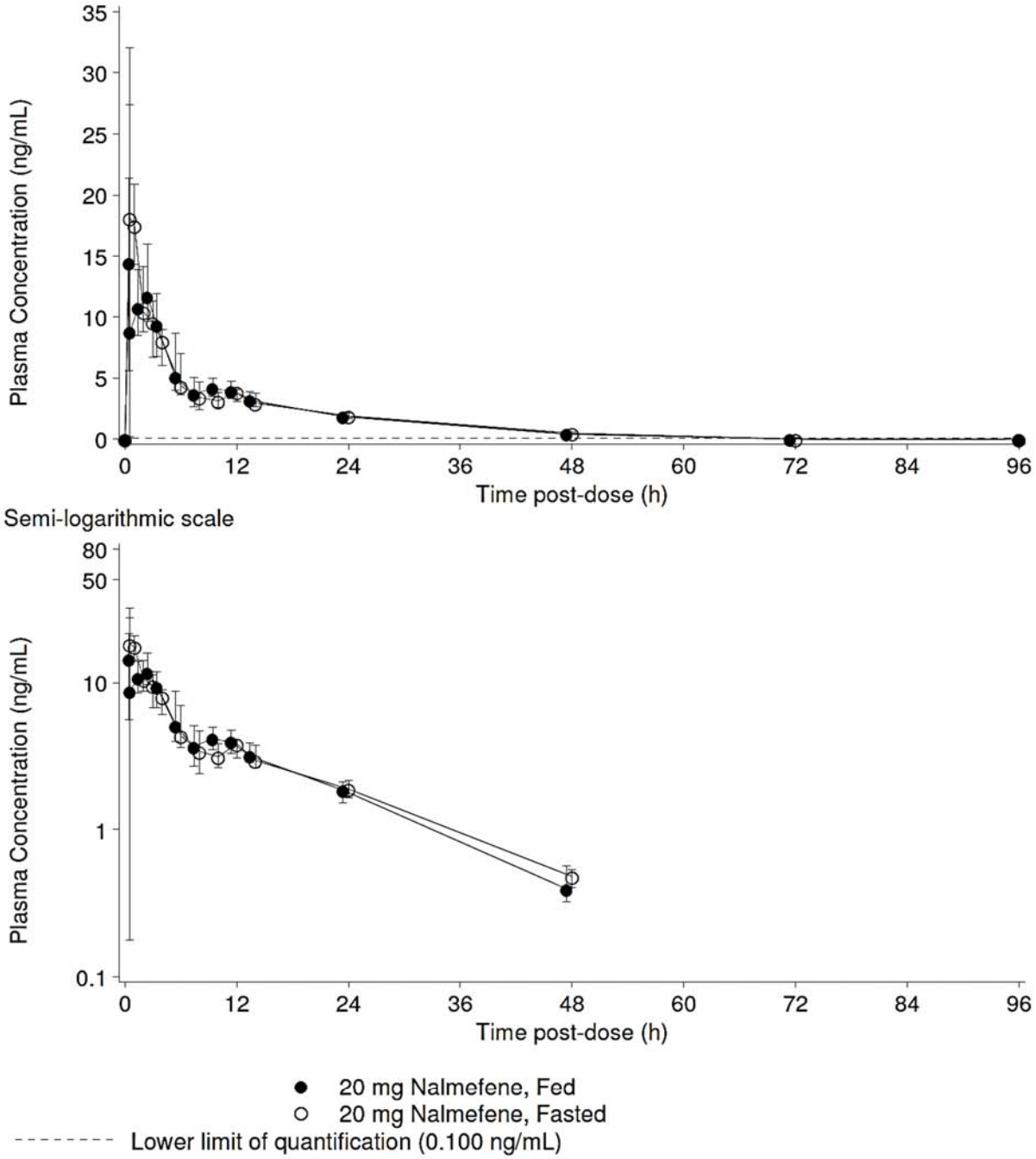


図 2.7.6.3.7-1　　食後及び空腹時でのナルメフェン塩酸塩 20 mg 単回投与後の血漿中ナルメフェン濃度（中央値及び四分位）－パート A－（ASTS）

＜資料番号 5.3.3.3-01：Panel 11＞

表 2.7.6.3.7-11　ナルメフェンの薬物動態パラメータの要約－パート A－（ASTS）

Parameter	20 mg Nalmefene		Estimated Ratio (fed: fasted) (90% CI)
	Fed (N = 12)	Fasted (N = 13)	
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h·ng/mL)	159 (28.6)	156 (32.4)	1.04 (0.989, 1.10)
$AUC_{0\text{-}t}$ (h·ng/mL)	155 (29.9)	152 (33.2)	1.05 (0.988, 1.11)
$AUC_{0\text{-}24\,h}$ (h·ng/mL)	126 (29.8)	122 (35.7)	
C_{max} (ng/mL)	27.0 (63.3)	25.4 (61.7)	1.03 (0.835, 1.26)
t_{max} (h)	1.50 (0.500, 6.00)	1.00 (0.500, 3.00)	
$t_{½}$ (h)	12.2 (16.9)	12.3 (23.6)	0.974 (0.906, 1.05)
CL/F (L/h)	134 (26.2)	139 (27.8)	0.958 (0.908, 1.01)
V_z/F (L)	2293 (18.4)	2427 (30.3)	

Arithmetic mean (CV%) values are presented for $AUC_{0\text{-}inf}$, $AUC_{0\text{-}t}$, $AUC_{0\text{-}24h}$, C_{max}, CL/F, $t_{½}$, and Vz/F.

Median (min, max) values are presented for t_{max}.

N = number of subjects

＜資料番号 5.3.3.3-01：Panel 12＞

ii)　ナルメフェン 3-O-グルクロニド

食後及び空腹時でのナルメフェン塩酸塩 20 mg 単回投与後の血漿中ナルメフェン 3-O-グルクロニド濃度を図 2.7.6.3.7-2 に，ナルメフェン 3-O-グルクロニドの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.3.7-12 に示した。

ナルメフェンの主要な非活性代謝物であるナルメフェン 3-O-グルクロニドの $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び $AUC_{0\text{-}t}$ からは，食事の影響はないことが示された。C_{max} の平均値は，空腹時投与より食後投与で 11.4%低かった。

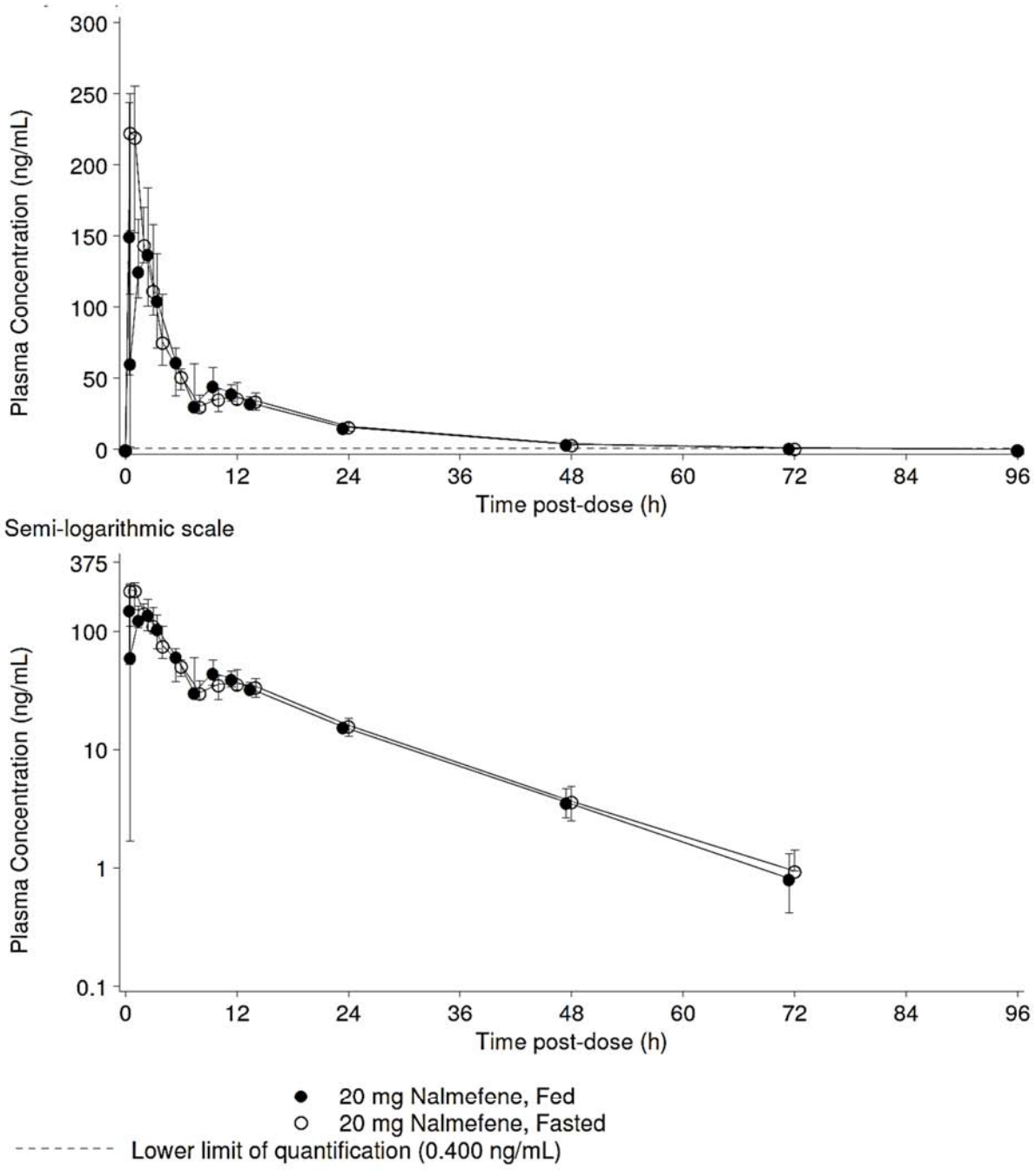


図 2.7.6.3.7-2　食後及び空腹時でのナルメフェン塩酸塩 20 mg 単回投与後の血漿中ナルメフェン 3-O-グルクロニド濃度（中央値及び四分位）ーパートAー（ASTS）

＜資料番号 5.3.3.3-01：Panel 13＞

表 2.7.6.3.7-12　ナルメフェン 3-O-グルクロニドの薬物動態パラメータの要約－パート A－（ASTS）

Parameter	20 mg Nalmefene Fed (N = 12)	20 mg Nalmefene Fasted (N = 13)	Estimated Ratio (90% CI)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h·ng/mL)	1486 (12.0)	1500 (18.3)	0.983 (0.932, 1.04)
$AUC_{0\text{-}t}$ (h·ng/mL)	1467 (12.4)	1480 (18.1)	0.983 (0.932, 1.04)
$AUC_{0\text{-}24\,h}$ (h·ng/mL)	1225 (13.4)	1240 (21.2)	
C_{max} (ng/mL)	217 (25.5)	242 (28.7)	0.886 (0.762, 1.03)
t_{max} (h)	2.00 (1.00, 6.00)	1.00 (0.50, 3.00)	
$t_{½}$ (h)	11.5 (18.1)	10.9 (24.7)	1.04 (0.979, 1.10)
MR	9.94 (28.4)	10.2 (26.6)	

Arithmetic mean (CV%) values are presented for $AUC_{0\text{-}inf}$, $AUC_{0\text{-}t}$, $AUC_{0\text{-}24h}$, C_{max}, $t_{½}$, and MR.

Median (min, max) values are presented for t_{max}.

N = number of subjects

＜資料番号 5.3.3.3-01：Panel 14＞

iii)　ノルナルメフェン

血漿中ノルナルメフェン濃度を図 2.7.6.3.7-3 に，ノルナルメフェンの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.3.7-13 に示した。

非活性代謝物であるノルナルメフェンの $AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} の平均値は，空腹時投与より食後投与の方がそれぞれ 37.0%及び 51.8%低かった。しかし，ノルナルメフェンの血漿中濃度は定量下限に近く，被験者間のバラツキ（CV%）が中程度～高度であったため，ノルナルメフェンの $AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} は慎重に解釈すべきであると考えられた。

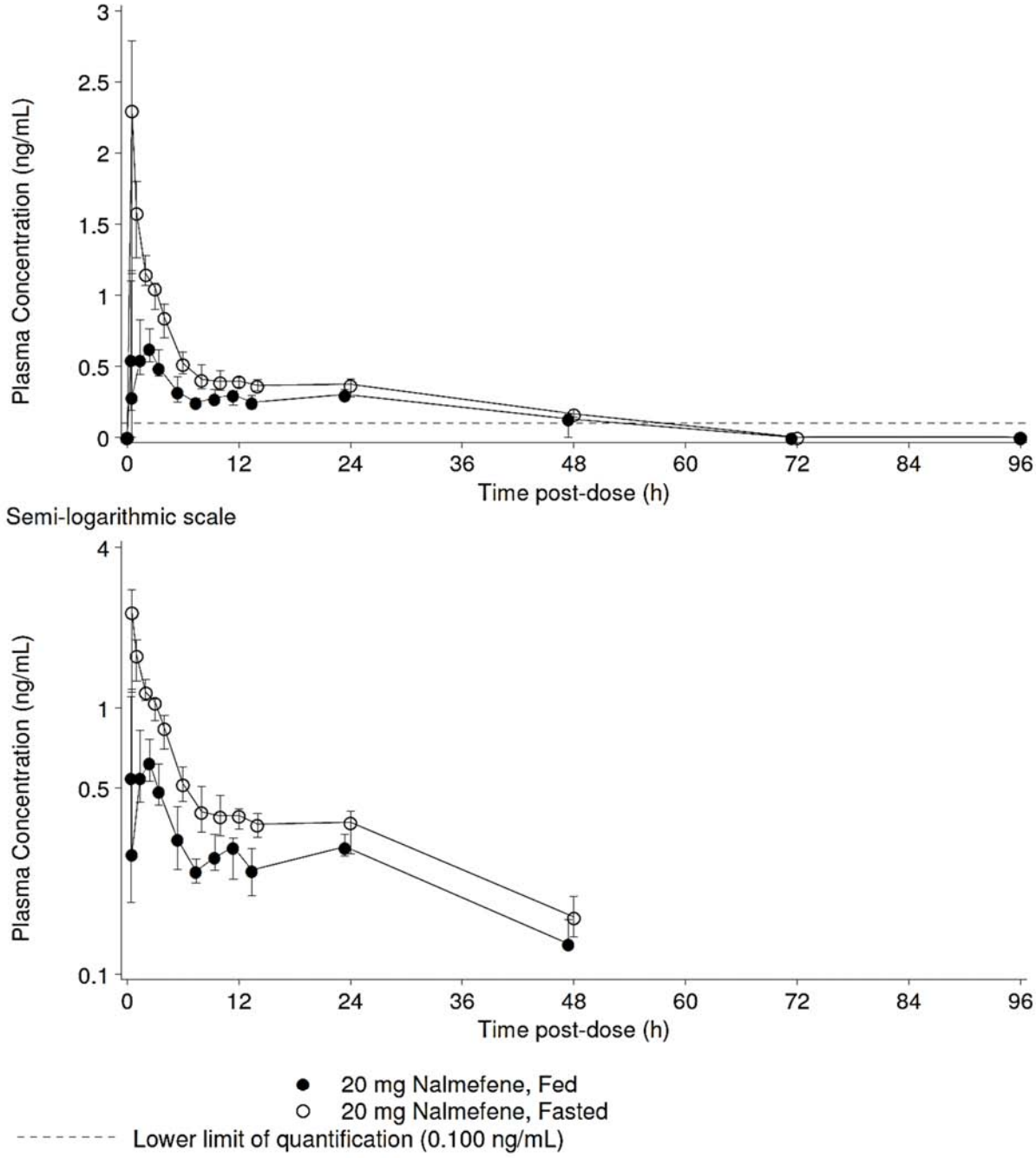


図 2.7.6.3.7-3　　食後及び空腹時でのナルメフェン 20 mg 単回投与後の血漿中ノルナルメフェン濃度（中央値及び四分位）－パート A－（ASTS）

＜資料番号 5.3.3.3-01：Panel 15＞

表 2.7.6.3.7-13　ノルナルメフェンの薬物動態パラメータの要約－パート A－（ASTS）

Parameter	20 mg Nalmefene		Estimated Ratio (fed: fasted) (90% CI)
	Fed (N = 12)	Fasted (N = 13)	
$AUC_{0\text{-}t}$ (h·ng/mL)	12.0 (36.4)	19.3 (33.1)	0.630 (0.508, 0.780)
$AUC_{0\text{-}24\,h}$ (h·ng/mL)	8.19 (22.7)	12.7 (21.9)	
C_{max} (ng/mL)	1.08 (54.3)	2.14 (38.9)	0.482 (0.358, 0.649)
t_{max} (h)	2.00 (0.500, 3.00)	0.500 (0.500, 3.00)	
MR	0.121 (23.6)[a]	0.204 (24.9)[b]	

Arithmetic mean (CV%) values are presented for $AUC_{0\text{-}t}$, $AUC_{0\text{-}24h}$, C_{max}, and MR.

Median (min, max) values are presented for t_{max}.

N = number of subjects

[a] N = 4; [b] N = 9

＜資料番号 5.3.3.3-01：Panel 16＞

iv)　ノルナルメフェン 3-O-グルクロニド

血漿中ノルナルメフェン 3-O-グルクロニド濃度を図 2.7.6.3.7-4 に，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の要約を表 2.7.6.3.7-14 に示した。

非活性代謝物であるノルナルメフェン 3-O-グルクロニドの薬物動態パラメータでは，食事の影響を示す結果が得られている。$AUC_{0\text{-}inf}$，$AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} の平均値は空腹時投与より食後投与でおよそ 20%低いことが示された。

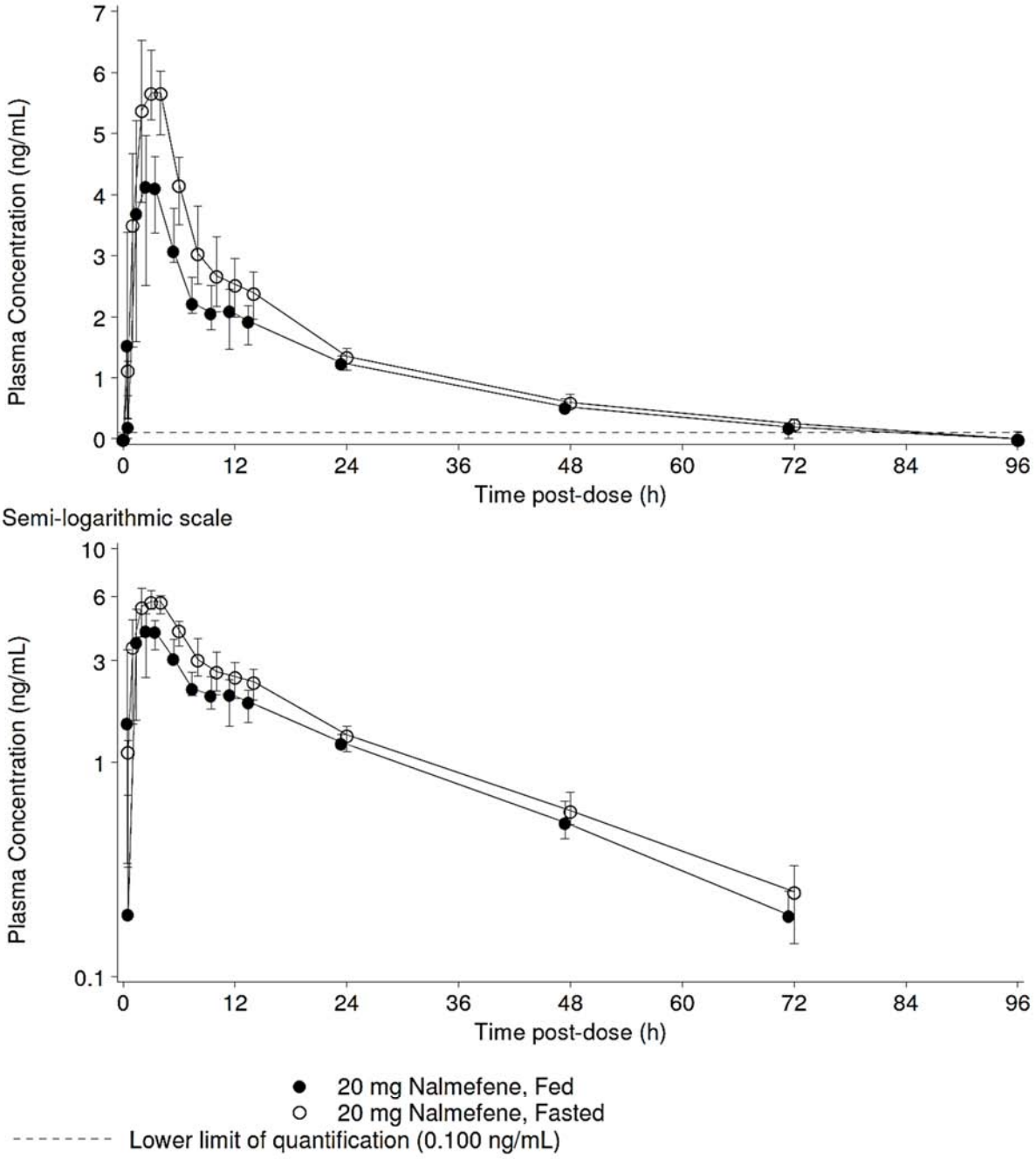


図 2.7.6.3.7-4　　食後及び空腹時でのナルメフェン塩酸塩 20 mg 単回投与後の血漿中ノルナルメフェン 3-O-グルクロニド濃度（中央値及び四分位）ーパート Aー（ASTS）

＜資料番号 5.3.3.3-01：Panel 17＞

表 2.7.6.3.7-14　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の要約
－パート A－（ASTS）

Parameter	20 mg Nalmefene Fed (N = 12)	20 mg Nalmefene Fasted (N = 13)	Estimated Ratio (90% CI)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h·ng/mL)	86.6 (16.1)	104 (20.4)	0.833 (0.775, 0.894)
$AUC_{0\text{-}t}$ (h·ng/mL)	80.6 (17.1)	98.9 (21.1)	0.817 (0.761, 0.878)
$AUC_{0\text{-}24\,h}$ (h·ng/mL)	51.7 (17.3)	66.5 (23.2)	
C_{max} (ng/mL)	4.69 (20.8)	6.04 (25.6)	0.790 (0.708, 0.880)
t_{max} (h)	4.00 (2.00, 6.00)	3.00 (2.00, 6.00)	
$t_{½}$ (h)	19.5 (24.9)	18.9 (22.6)	1.01 (0.911, 1.12)
MR	0.576 (26.7)	0.736 (39.6)	

Arithmetic mean (CV%) values are presented for $AUC_{0\text{-}inf}$, $AUC_{0\text{-}t}$, $AUC_{0\text{-}24h}$, C_{max}, $t_{½}$, and MR.

Median (min, max) values are presented for t_{max}.

N = number of subjects

＜資料番号 5.3.3.3-01：Panel 18＞

(b)　パート B

i)　日本人での薬物動態

日本人でのナルメフェンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.3.7-15 に示した。また，日本人及び白人でのナルメフェン 1 日 20 mg 又は 40 mg，5 日間反復投与後の血漿中ナルメフェン濃度（中央値及び四分位）を図 2.7.6.3.7-5 及び図 2.7.6.3.7-6 に示した。

日本人でナルメフェンはいずれの投与量とも速やかに吸収され，t_{max} の中央値は Day 1 で投与後 0.5～2.0 時間，Day 5 で投与後 0.5 時間であった。血漿中ナルメフェン濃度は，C_{max} に達した後，二相性を示して低下した。Day 5 での見かけ上の半減期の平均値は，11.1～12.1 時間であった。この半減期に応じて，$AUC_{0\text{-}24h}$ は Day 5 で Day 1 より 20%～40%高く，ナルメフェンの累積が観察された。CL/F 及び V_z/F は，投与量間で明らかな傾向は認められなかった。

表 2.7.6.3.7-15　日本人でのナルメフェンの薬物動態パラメーターパート Bー（ASTS）

	20 mg/day Nalmefene				40 mg/day Nalmefene			
	Japanese Men		Japanese Women		Japanese Men		Japanese Women	
Parameter	Day 1 (N = 7)	Day 5 (N = 7)	Day 1 (N = 7)	Day 5 (N = 7)	Day 1 (N = 7)	Day 5 (N = 7)	Day 1 (N = 7)	Day 5 (N = 7)
$AUC_{0\text{-}24\ h}$ (h·ng/mL)	137 (17.9)	187 (25.9)	140 (21.5)	186 (25.3)	272 (16.0)	351 (15.2)	386 (13.7)	460 (8.04)
C_{max} (ng/mL)	30.8 (62.8)	44.1 (63.3)	37.6 (82.0)	53.4 (62.4)	51.4 (96.0)	82.1 (35.9)	88.1 (27.5)	111 (46.8)
t_{max} (h)	1.00 (0.500, 2.00)	0.500 (0.500, 3.00)	0.500 (0.500, 3.00)	0.500 (0.500, 2.00)	2.00 (0.500, 4.00)	0.500 (0.500, 3.00)	0.500 (0.500, 2.00)	0.500 (0.500, 1.00)
$t_{½}$ (h)		11.2 (16.2)		11.1 (21.2)		12.1 (18.2)		11.5 (20.3)
CL/F (L/h)		114 (29.6)		114 (28.1)		117 (20.1)		87.4 (8.28)
V_z/F (L)		1807 (23.7)		1761 (18.3)		1998 (10.4)		1438 (16.1)
AI		1.41 (25.5)		1.34 (21.5)		1.30 (12.0)		1.20 (7.90)

Arithmetic mean (CV%) values are presented for $AUC_{0\text{-}24h}$, C_{max}, $t_{1/2}$, CL/F, V_Z/F, and AI.

Median (min, max) values are presented for t_{max}.

N = number of subjects

＜資料番号 5.3.3.3-01：Panel 19＞

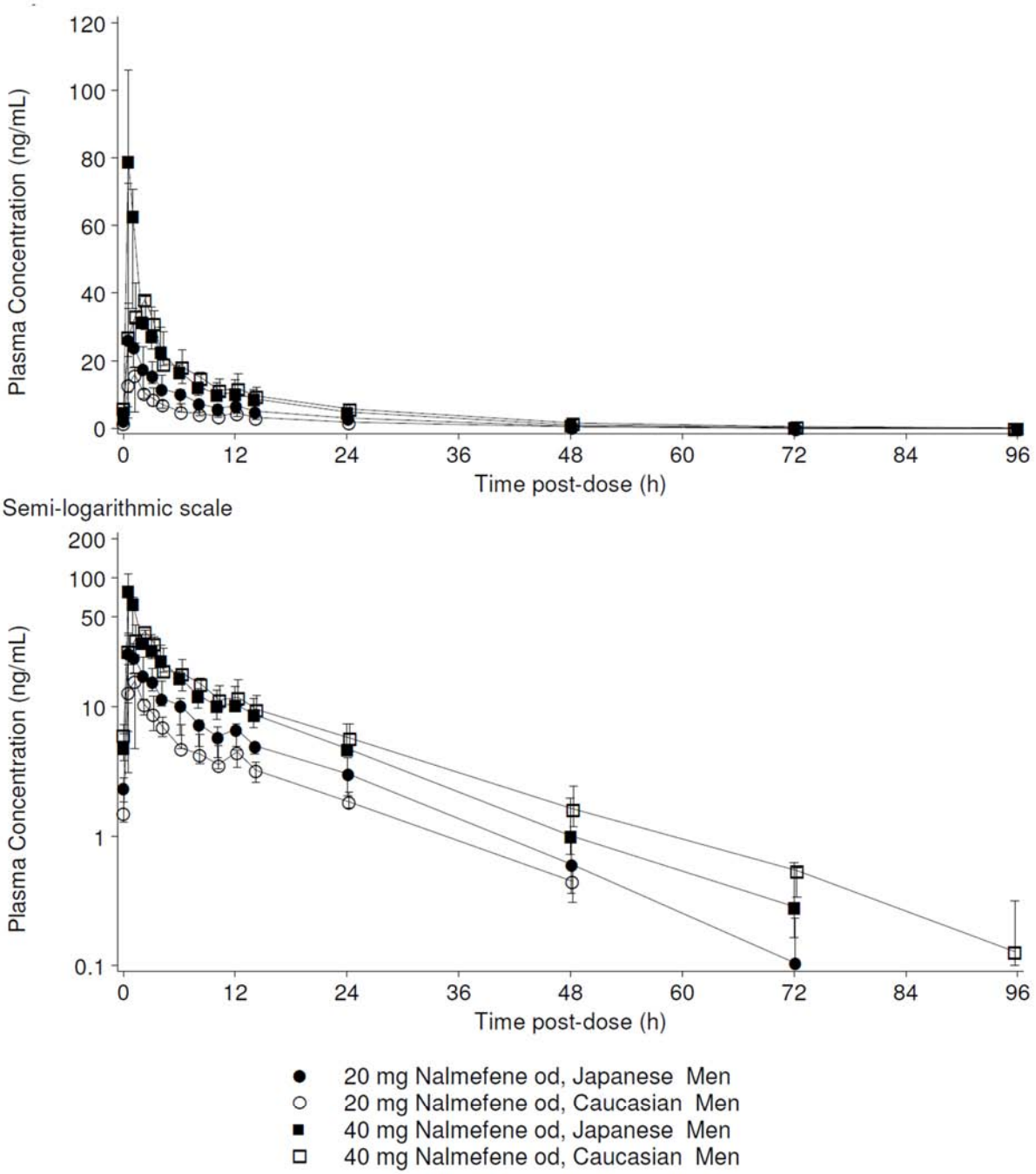


図 2.7.6.3.7-5　日本人及び白人男性でのナルメフェン 1 日 20 mg 又は 40 mg，5 日間反復投与後の血漿中ナルメフェン濃度（中央値及び四分位）
－パート B－（ASTS）

＜資料番号 5.3.3.3-01：Panel 24＞

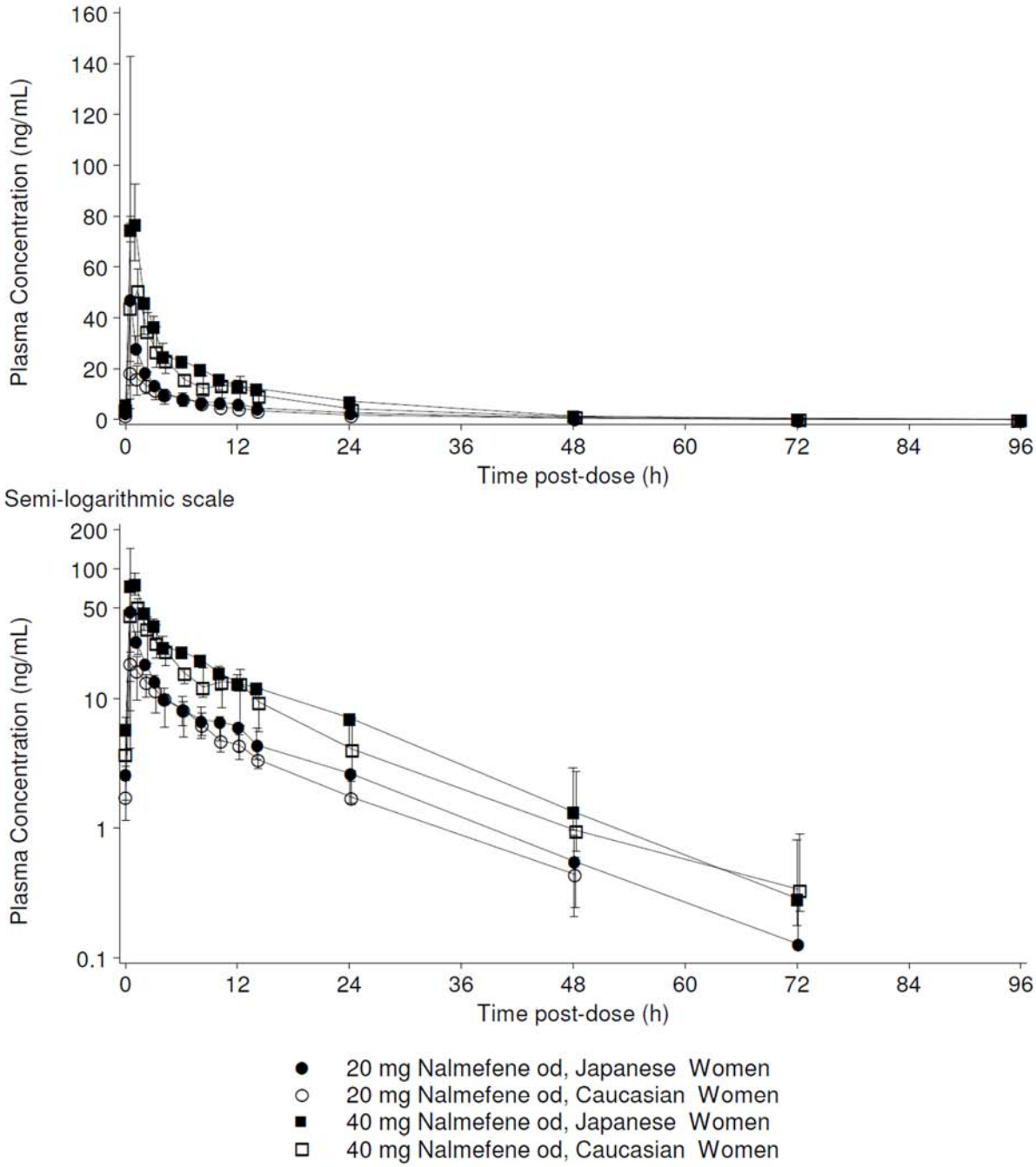


図 2.7.6.3.7-6　日本人及び白人女性でのナルメフェン 1 日 20 mg 又は 40 mg，5 日間反復投与後の血漿中ナルメフェン濃度－パート B－（中央値及び四分位）（ASTS）

＜資料番号 5.3.3.3-01：Panel 26＞

ii)　日本人及び白人での薬物動態

日本人及び白人男性でのナルメフェン反復投与後のナルメフェンの薬物動態パラメータ及び統計解析の要約を表 2.7.6.3.7-16 及び表 2.7.6.3.7-17 に，日本人及び白人女性でのナルメフェン反復投与後のナルメフェンの薬物動態パラメータ及び統計解析の要約を表 2.7.6.3.7-18 及

び表 2.7.6.3.7-19 に示した。更に，日本人及び白人男性でのナルメフェン反復投与後のナルメフェン 3-O-グルクロニドの薬物動態パラメータ及び統計解析の要約を表 2.7.6.3.7-20 及び表 2.7.6.3.7-21 に，日本人及び白人女性でのナルメフェン反復投与後のナルメフェン 3-O-グルクロニドの薬物動態パラメータ及び統計解析の要約を表 2.7.6.3.7-22 及び表 2.7.6.3.7-23 に示した。

日本人及び白人にナルメフェンを反復投与した場合，Day 5 での $t_{1/2}$，t_{max} 及び累積係数は，投与量間及び男女間で同様であった。$t_{1/2}$ の平均値は 11.1～15.0 時間，t_{max} の中央値は 0.5～1.0 時間及び累積係数の平均値は 1.20～1.46 であった。CL/F の平均値は 87.4～177 L/h であった。Day 5 でのナルメフェンの CL/F の被験者間バラツキは，人種及び性を通して，概して低かった（8.28%～29.6%）が，ナルメフェン塩酸塩 40 mg を投与された白人女性では 48.0%の中程度のバラツキが認められた。CL/F を体重で補正した場合，人種間で差は認められなかった。本治験では，日本人と白人との間の薬物動態に一貫した傾向は認められなかった。

ナルメフェンの主要な非活性代謝物であるナルメフェン 3-O-グルクロニドの $AUC_{0\text{-}24h}$ は，ナルメフェンの 8～17 倍であった。$AUC_{0\text{-}24h}$ 及び C_{max} は，日本人男女と白人男女でそれぞれ類似していた。また，非活性代謝物であるノルナルメフェン又はノルナルメフェン 3-O-グルクロニドへの曝露は，概して人種間の差は認められなかったが，1 日 40 mg のナルメフェンを投与された女性でのノルナルメフェンへの曝露は，$AUC_{0\text{-}24h}$ 及び C_{max} は白人より日本人で 3 倍近く高かった（資料番号 5.3.3.3-01：Panel 35～38 参照）。しかし，ノルナルメフェンの濃度が低いことから，$AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} は慎重に解釈すべきであると考えられた。

反復投与後の体重補正した $AUC_{0\text{-}24h}$，CL/F 又は $t_{1/2}$ からは，日本人男女間と白人男女間でそれぞれナルメフェンへの曝露には差は認められなかった。

各人種及び性での解析からは，日本人男女及び白人女性では，20 mg 投与群と 40 mg 投与群の間で体重補正した CL/F に差は認められなかった。しかし，白人男性では，20 mg 投与と 40 mg 投与の間に 30%の差が認められた。

表 2.7.6.3.7-16　日本人及び白人男性でのナルメフェン 1 日 20 mg 投与後のナルメフェンの薬物動態パラメータ及び統計解析の要約－パート B－（ASTS）

	20 mg/day Nalmefene					
	Day 1			Day 5		
Parameter	Japanese Men (N = 8)	Caucasian Men (N = 7)	Estimated Ratio (95% CI)	Japanese Men (N = 7)	Caucasian Men (N = 7)	Estimated Ratio (95% CI)
$AUC_{0\text{-}24\ h}$ (h·ng/mL)	137 (17.9)	80.4 (13.1)	1.69 (1.14, 2.02) **1.45 (0.984, 2.12)**	187 (25.9)	116 (16.9)	1.58 (1.20, 2.08) **1.08 (0.621, 1.87)**
C_{max} (ng/mL)	30.8 (62.8)	15.5 (72.9)	2.12 (1.11, 4.02)	44.1 (63.3)	23.8 (51.4)	1.78 (0.893, 3.55)
t_{max} (h)	1.00 (0.500, 2.00)	2.00 (0.500, 6.00)	NS	0.500 (0.500, 3.00)	1.00 (0.500, 3.00)	NS
$t_{½}$ (h)				11.2 (16.2)	11.9 (15.2)	0.939 (0.782, 1.13)
CL/F (L/h)				114 (29.6)	177 (19.7)	0.634 (0.482, 0.834) **0.929 (0.536, 1.61)**
V_z/F (L)				1807 (23.7)	3058 (27.6)	
AI				1.41 (25.5)	1.46 (17.3)	

Arithmetic mean (CV%) is presented for $AUC_{0\text{-}24h}$, C_{max}, $t_{½}$, CL/F, V_Z/F, and AI.

Median (min, max) values are presented for t_{max}.

Weight-adjusted statistical analyses are indicated in bold.

N = number of subjects; NS = not significant

＜資料番号 5.3.3.3-01：Panel 27＞

表 2.7.6.3.7-17　日本人及び白人男性でのナルメフェン 1 日 40 mg 投与後のナルメフェンの薬物動態パラメータ及び統計解析の要約－パート B－（ASTS）

	40 mg/day Nalmefene					
	Day 1			Day 5		
Parameter	Japanese Men (N = 7)	Caucasian Men (N = 7)	Estimated Ratio (95%CI)	Japanese Men (N = 7)	Caucasian Men (N = 7)	Estimated Ratio (95%CI)
$AUC_{0\text{-}24\ h}$ (h·ng/mL)	272 (16.0)	253 (18.6)	1.08 (0.875, 1.34) **0.947 (0.718, 1.25)**	351 (15.2)	345 (16.9)	1.02 (0.836, 1.24) **0.964 (0.731, 1.27)**
C_{max} (ng/mL)	51.4 (96.0)	46.5 (44.7)	0.934 (0.499, 1.75)	82.1 (35.9)	44.4 (22.6)	1.78 (1.23, 2.58)
t_{max} (h)	2.00 (0.500, 4.00)	0.500 (0.500, 2.00)	NS	0.500 (0.500, 3.00)	1.00 (0.500, 2.00)	NS
$t_{½}$ (h)				12.1 (18.2)	14.2 (23.0)	0.858 (0.684, 1.08)
CL/F (L/h)				117 (20.1)	119 (15.4)	0.984 (0.809, 1.20) **1.04 (0.786, 1.37)**
V_z/F (L)				1998 (10.4)	2393 (19.3)	
AI				1.30 (12.0)	1.38 (11.3)	

Arithmetic mean (CV%) are presented for $AUC_{0\text{-}24h}$, C_{max}, $t_{½}$, CL/F, V_Z/F, and AI.

Median (min, max) values are presented for t_{max}.

Weight-adjusted statistical analyses are indicated in bold.

N = number of subjects; NS = not significant

＜資料番号 5.3.3.3-01：Panel 28＞

表 2.7.6.3.7-18　日本人及び白人女性でのナルメフェン 1 日 20 mg 投与後のナルメフェンの薬物動態パラメータ及び統計解析の要約－パート B－（ASTS）

	20 mg/day Nalmefene					
	Day 1			Day 5		
Parameter	Japanese Women (N = 7)	Caucasian Women (N = 7)	Estimated Ratio (95%CI)	Japanese Women (N = 7)	Caucasian Women (N = 7)	Estimated Ratio (95%CI)
$AUC_{0\text{-}24\ h}$ (h·ng/mL)	140 (21.5)	110 (27.9)	1.29 (0.972, 1.72) **1.41 (0.930, 2.14)**	186 (25.3)	138 (27.5)	1.36 (0.988, 1.86) **1.58 (1.01, 2.48)**
C_{max} (ng/mL)	37.6 (82.0)	27.8 (61.2)	1.31 (0.569, 3.02)	53.4 (62.4)	24.2 (68.9)	2.14 (1.10, 4.17)
t_{max} (h)	0.500 (0.500, 3.00)	0.500 (0.500, 3.00)	NS	0.500 (0.500, 2.00)	0.500 (1.00, 3.00)	NS
$t_{½}$ (h)				11.1 (21.2)	11.1 (17.3)	0.995 (0.795, 1.24)
CL/F (L/h)				114 (28.1)	155 (27.3)	0.738 (0.538, 1.01) **0.633 (0.404, 0.991)**
V_Z/F (L)				1761 (18.3)	2447 (28.8)	
AI				1.34 (21.5)	1.28 (21.2)	

Arithmetic mean (CV%) are presented for $AUC_{0\text{-}24h}$, C_{max}, $t_{½}$, CL/F, V_Z/F, and AI.

Median (min, max) values are presented for t_{max}.

Weight-adjusted statistical analyses are indicated in bold.

N = number of subjects; NS = not significant

＜資料番号 5.3.3.3-01：Panel 29＞

表 2.7.6.3.7-19　日本人及び白人女性でのナルメフェン 1 日 40 mg 投与後のナルメフェンの薬物動態パラメータ及び統計解析の要約－パート B－（ASTS）

	40 mg/day Nalmefene					
	Day 1			Day 5		
Parameter	Japanese Women (N = 7)	Caucasian Women (N = 7)	Estimated Ratio (95% CI)	Japanese Women (N = 7)	Caucasian Women (N = 7)	Estimated Ratio (95%CI)
$AUC_{0\text{-}24\ h}$ (h·ng/mL)	386 (13.7)	240 (15.9)	1.61 (1.36, 1.92) **1.53 (1.23, 1.92)**	460 (8.04)	328 (37.6)	1.50 (1.06, 2.13) **1.33 (0.854, 2.09)**
C_{max} (ng/mL)	88.1 (27.5)	45.5 (64.0)	2.14 (1.26, 3.64)	111 (46.8)	57.1 (41.5)	1.94 (1.15, 3.29)
t_{max} (h)	0.500 (0.500, 2.00)	2.00 (0.500, 3.00)	NS	0.500 (0.500, 1.00)	1.00 (0.500, 3.00)	NS
$t_{½}$ (h)				11.5 (20.3)	15.0 (32.1)	0.784 (0.588, 1.04)
CL/F (L/h)				87.4 (8.28)	142 (48.0)	0.667 (0.470, 0.946) **0.749 (0.480, 1.17)**
V_z/F (L)				1438 (16.1)	3365 (90.5)	
AI				1.20 (7.90)	1.34 (29.8)	

Arithmetic mean (CV%) are presented for $AUC_{0\text{-}24h}$, C_{max}, $t_{½}$, CL/F, V_Z/F, and AI.

Median (min, max) values are presented for t_{max}.

Weight-adjusted statistical analyses are indicated in bold.

N = number of subjects; NS = not significant

＜資料番号 5.3.3.3-01：Panel 30＞

表 2.7.6.3.7-20　日本人及び白人男性でのナルメフェン 1 日 20 mg 投与後のナルメフェン 3-O-グルクロニドの薬物動態パラメータ及び統計解析の要約－パート B－（ASTS）

	20 mg/day Nalmefene					
	Day 1			Day 5		
Parameter	Japanese Men (N = 8)	Caucasian Men (N = 7)	Estimated Ratio (95%CI)	Japanese Men (N = 7)	Caucasian Men (N = 7)	Estimated Ratio (95%CI)
$AUC_{0\text{-}24\,h}$ (h·ng/mL)	1391 (28.4)	1313 (8.01)	1.03 (0.826, 1.28) **0.929 (0.568, 1.52)**	1670 (25.6)	1714 (18.9)	0.963 (0.750, 1.24) **0.851 (0.488, 1.49)**
C_{max} (ng/mL)	285 (39.5)	233 (47.5)	1.25 (0.775, 2.01)	317 (14.0)	319 (42.8)	1.08 (0.724, 1.60)
t_{max} (h)	1.50 (1.00, 2.00)	2.00 (0.500, 4.00)	NS	1.00 (0.500, 4.00)	1.00 (1.00, 3.00)	NS
$t_{½}$ (h)				10.8 (16.6)	11.2 (16.6)	0.968 (0.802, 1.17)
MR	10.1 (16.3)	16.5 (11.6)		9.41 (33.2)	14.8 (12.7)	
AI				1.21 (6.42)	1.30 (13.8)	

Arithmetic mean (CV%) values are presented for $AUC_{0\text{-}24h}$, C_{max}, $t_{½}$, MR, and AI.

Median (min, max) values are presented for t_{max}.

Weight-adjusted statistical analyses are indicated in bold.

N = number of subjects; NS = not significant

＜資料番号 5.3.3.3-01：Panel 31＞

表 2.7.6.3.7-21　日本人及び白人男性でのナルメフェン 1 日 40 mg 投与後のナルメフェン 3-O-グルクロニドの薬物動態パラメータ及び統計解析の要約－パート B－（ASTS）

	40 mg/day Nalmefene					
	Day 1			Day 5		
Parameter	Japanese Men (N = 7)	Caucasian Men (N = 7)	Estimated Ratio (95%CI)	Japanese Men (N = 7)	Caucasian Men (N = 7)	Estimated Ratio (95%CI)
$AUC_{0\text{-}24\,h}$ (h·ng/mL)	3021 (18.0)	3300 (0.229)	0.923 (0.727, 1.17) **0.729 (0.603, 1.12)**	3601 (16.1)	4070 (16.8)	0.886 (0.731, 1.07) **0.786 (0.611, 1.01)**
C_{max} (ng/mL)	446 (30.0)	468 (16.7)	0.930 (0.704, 1.23)	611 (20.1)	577 (26.8)	1.08 (0.811, 1.43)
t_{max} (h)	2.00 (0.500, 6.00)	1.00 (1.00, 3.00)	NS	1.00 (1.00, 3.00)	2.00 (1.00, 3.00)	NS
$t_{½}$ (h)				11.7 (17.9)	14.3 (31.7)	0.833 (0.640, 1.08)
MR	11.4 (25.1)	13.1 (13.5)		10.5 (20.7)	11.8 (8.87)	
AI				1.20 (10.5)	1.25 (11.7)	

Arithmetic mean (CV%) values are presented for $AUC_{0\text{-}24h}$, C_{max}, $t_{½}$, MR, and AI.

Median (min, max) values are presented for t_{max}.

Weight-adjusted statistical analyses are indicated in bold.

N = number of subjects; NS = not significant

＜資料番号 5.3.3.3-01：Panel 32＞

表 2.7.6.3.7-22　日本人及び白人女性でのナルメフェン 1 日 20 mg 投与後のナルメフェン 3-O-グルクロニドの薬物動態パラメータ及び統計解析の要約－パート B－（ASTS）

	20 mg/day Nalmefene					
	Day 1			Day 5		
Parameter	Japanese Women (N = 7)	Caucasian Women (N = 7)	Estimated Ratio (95%CI)	Japanese Women (N = 7)	Caucasian Women (N = 7)	Estimated Ratio (95%CI)
$AUC_{0\text{-}24\ h}$ (h·ng/mL)	1374 (20.5)	1684 (37.2)	0.848 (0.596, 1.21) **0.811 (0.480, 1.37)**	1521 (25.5)	1849 (24.9)	0.822 (0.613, 1.10) **0.675 (0.453, 1.01)**
C_{max} (ng/mL)	315 (38.6)	371 (55.4)	0.883 (0.487, 1.60)	380 (33.7)	386 (45.8)	0.997 (0.634, 1.57)
t_{max} (h)	2.00 (1.00, 3.00)	1.00 (0.500, 3.00)	NS	1.00 (0.500, 2.00)	1.00 (0.500, 2.00)	NS
$t_{½}$ (h)				10.9 (28.0)	11.2 (17.5)	0.961 (0.738, 1.25)
MR	10.2 (30.0)	16.4 (43.2)		9.01 (46.1)	15.0 (50.9)	
AI				1.11 (16.0)	1.15 (17.3)	

Arithmetic mean (CV%) are presented for $AUC_{0\text{-}24h}$, C_{max}, $t_{½}$, MR, and AI.

Median (min, max) values are presented for t_{max}.

Weight-adjusted statistical analyses are indicated in bold.

N = number of subjects; NS = not significant

＜資料番号 5.3.3.3-01：Panel 33＞

表 2.7.6.3.7-23　日本人及び白人女性でのナルメフェン 1 日 40 mg 投与後のナルメフェン 3-O-グルクロニドの薬物動態パラメータ及び統計解析の要約－パート B－（ASTS）

	40 mg/day Nalmefene					
	Day 1			Day 5		
Parameter	Japanese Women (N = 7)	Caucasian Women (N = 7)	Estimated Ratio (95%CI)	Japanese Women (N = 7)	Caucasian Women (N = 7)	Estimated Ratio (95%CI)
$AUC_{0\text{-}24\ h}$ (h·ng/mL)	3257 (13.7)	3522 (14.8)	0.926 (0.780, 1.10) **0.816 (0.681, 0.977)**	3576 (16.7)	3903 (20.0)	0.921 (0.737, 1.15) **0.801 (0.622, 1.03)**
C_{max} (ng/mL)	629 (35.1)	562 (31.4)	1.10 (0.746, 1.63)	708 (24.3)	648 (30.0)	1.10 (0.808, 1.50)
t_{max} (h)	1.00 (1.00, 2.00)	2.00 (0.500, 4.00)	NS	1.00 (0.500, 1.00)	1.00 (1.00, 3.00)	NS
$t_{½}$ (h)				11.8 (16.4)	13.2 (14.9)	0.891 (0.744, 1.07)
MR	8.49 (13.0)	15.0 (21.5)		7.73 (11.0)	13.2 (32.8)	
AI				1.10 (8.74)	1.12 (17.0)	

Arithmetic mean (CV%) are presented for $AUC_{0\text{-}24h}$, C_{max}, $t_{½}$, MR, and AI.

Median (min, max) values are presented for t_{max}.

Weight-adjusted statistical analyses are indicated in bold.

N = number of subjects; NS = not significant

＜資料番号 5.3.3.3-01：Panel 34＞

(5) 安全性

(a) 治験薬の曝露状況

i) パートA

11例がナルメフェン塩酸塩20 mgを2回投与された。1例（被験者番号：[redacted]）がナルメフェン塩酸塩20 mgを1回投与された後，治験を中止した（資料番号5.3.3.3-01：Listing 2及びListing 6参照）。

ii) パートB

28例がナルメフェン塩酸塩20 mgを5回投与され，28例がナルメフェン塩酸塩40 mgを5回投与された。1例（被験者番号：[redacted]）はナルメフェン塩酸塩20 mgを1回投与された後，治験を中止した。24例はプラセボのみを投与された（資料番号5.3.3.3-01：Listing 3及びListing 7参照）。

(b) 有害事象

i) パートA

2例以上に発現した有害事象を表 2.7.6.3.7-24に，すべての有害事象を表 2.7.6.3.7-26に，重症度別有害事象を表 2.7.6.3.7-28に示した。

有害事象の発現割合は，空腹時（54%，7例）及び食後（58%，7例）で同様であった。ほとんどの有害事象の重症度は軽度であった。

発現割合が高かった有害事象は疲労［食後で42%（5例），空腹時で31%（4例）］及び浮動性めまい［食後で17%（2例），空腹時で31%（4例）］であった。

表 2.7.6.3.7-24　2例以上に発現した有害事象－パートA－（ASTS）

	20 mg Nalmefene	
Preferred term	Fed (N = 12)	Fasted (N = 13)
疲労	5 (42%) [5]	4 (31%) [4]
浮動性めまい	2 (17%) [2]	4 (31%) [4]
背部痛	1 (8%) [1]	1 (8%) [1]

MedDRA Version 13.1

N = number of subjects

[ ] = number of adverse events

＜資料番号5.3.3.3-01：Panel 44＞

ii) パートB

2例以上に発現した有害事象を表 2.7.6.3.7-25に，すべての有害事象を表 2.7.6.3.7-27に，重症度別有害事象を表 2.7.6.3.7-29に示した。

有害事象の発現割合は，ナルメフェン群57%～100%（4～7例），プラセボ群0%～67%（0

～4 例）であり，プラセボ群よりナルメフェン群で高かった。ほとんどの有害事象の重症度は軽度であった。

発現割合が高かった有害事象は，疲労（ナルメフェン 40 mg 群 10 例，20 mg 群 13 例，プラセボ群 3 例），浮動性めまい（ナルメフェン 40 mg 群 10 例，20 mg 群 6 例，プラセボ群 1 例），悪心（ナルメフェン 40 mg 群 8 例，20 mg 群 9 例，プラセボ群 0 例）であった。

ナルメフェン 20 mg 又は 40 mg の 5 日間投与では，日本人と白人，男女間で有害事象の発現割合に明らかな差は認められなかった。

表 2.7.6.3.7-25　2 例以上に発現した有害事象－パート B－（ASTS）

	Placebo		20 mg/day Nalmefene		40 mg/day Nalmefene		Placebo		20 mg/day Nalmefene		40 mg/day Nalmefene	
	Japanese Men (N = 6)	Caucasian Men (N = 6)	Japanese Men (N = 8)	Caucasian Men (N = 7)	Japanese Men (N = 7)	Caucasian Men (N = 7)	Japanese Women (N = 6)	Caucasian Women (N = 6)	Japanese Women (N = 7)	Caucasian Women (N = 7)	Japanese Women (N = 7)	Caucasian Women (N = 7)
疲労	1 (17%) [1]		5 (63%) [5]		3 (43%) [3]	3 (43%) [3]	1 (17%) [1]	1 (17%) [1]	3 (43%) [3]	5 (71%) [9]	2 (29%) [2]	2 (29%) [3]
浮動性めまい	1 (17%) [1]		1 (13%) [1]		1 (14%) [1]	3 (43%) [3]			1 (14%) [1]	4 (57%) [7]	2 (29%) [2]	4 (57%) [4]
悪心			2 (25%) [2]	2 (29%) [2]		2 (29%) [2]			2 (29%) [2]	3 (43%) [3]	3 (43%) [6]	3 (43%) [4]
頭痛	1 (17%) [1]			1 (14%) [1]		1 (14%) [1]	2 (33%) [2]		2 (29%) [3]	2 (29%) [2]	2 (29%) [3]	
背部痛						1 (14%) [1]		1 (17%) [1]				
多幸気分				1 (14%) [1]	1 (14%) [1]	2 (29%) [2]						
食欲減退			2 (25%) [2]	1 (14%) [1]								
鼻咽頭炎			1 (13%) [1]				1 (17%) [1]		1 (14%) [1]			
口腔咽頭痛						1 (14%) [1]			1 (14%) [1]		1 (14%) [1]	
無感情					2 (29%) [2]							
多汗症				1 (14%) [1]								1 (14%) [1]

MedDRA Version 13.1

N = number of subjects

[ ] = number of adverse events

＜資料番号 5.3.3.3-01：Panel 46＞

(c)　治験薬の関連性が否定できない有害事象（副作用）

i)　パート A

治験薬との関連性別の有害事象を表 2.7.6.3.7-30 に，重症度及び治験薬との関連性別の有害事象を表 2.7.6.3.7-32 に示した。

有害事象のほとんど（食後で 70%，空腹時で 69%）は治験薬との関連性を「probable」又は「possible」と判断された。

ii)　パート B

治験薬との関連性別の有害事象を表 2.7.6.3.7-31 に，重症度及び治験薬との関連性別の有害事象を表 2.7.6.3.7-33 に示した。

有害事象のほとんど（90%）は治験薬との関連性を「probable」又は「possible」と判断された。発現割合の高かった疲労，浮動性めまい，悪心は，すべての事象が治験薬との関連性を「probable」又は「possible」と判断された。

(d)　死亡，その他の重篤な有害事象

i)　死亡

本治験で死亡は報告されなかった。

ii)　その他の重篤な有害事象

本治験でその他の重篤な有害事象は認められなかった。

(e)　投与中止に至った有害事象

i)　パート A

投与中止に至った有害事象一覧表を表 2.7.6.3.7-34 に示した。

投与中止に至った有害事象が 1 例に発現した。事象は細菌感染であった。重症度は中等度，治験薬との関連性は「possible」と判断された。

ii)　パート B

投与中止に至った有害事象一覧表を表 2.7.6.3.7-35 に示した。

2 例が有害事象（1 例は浮動性めまい，疲労，悪心，他の 1 例は貧血）により治験を中止した。そのうちの 1 例（貧血）は投与前の有害事象による治験の中止であった。

(f)　臨床検査

パート A 及びパート B で，臨床的に重要な臨床検査値の変動は認められなかった。

(g)　バイタルサイン及び体重

パート A 及びパート B で，臨床的に重要なバイタルサイン及び体重の変動は認められなかっ

た。

(h) 心電図検査

パート A 及びパート B で，臨床的に重要な心電図検査値の変動は認められなかった。

(6) 結論

- 日本人男女でのナルメフェンの血漿中濃度推移から，ナルメフェンの速やかな吸収が認められた。C_{max} に達した後，血漿中濃度は概して二相性を示して低下し，$t_{1/2}$ はおよそ 11.1～12.1 時間であった。
- 日本人及び白人でのナルメフェンの反復投与後，Day 5 の $t_{1/2}$，t_{max} 及び累積係数は，投与量間及び男女間で同様であった。$t_{1/2}$ の平均値は 11.1～15.0 時間，t_{max} の中央値は 0.5～1.0 時間及び累積係数の平均値は 1.20～1.46 であった。CL/F の平均値は 87.4～177 L/h であった。CL/F を体重で補正した場合，人種間で差は認められなかった。本治験では，日本人と白人との間の薬物動態に一貫した傾向は認められなかった。
- ナルメフェンの主要な非活性代謝物であるナルメフェン 3-O-グルクロニドの $AUC_{0\text{-}24h}$ は，ナルメフェンの 8～17 倍であった。$AUC_{0\text{-}24h}$ 及び C_{max} は，日本人男女と白人男女でそれぞれ類似していた。また，非活性代謝物であるノルナルメフェン又はノルナルメフェン 3-O-グルクロニドへの曝露は概して人種間の差は認められなかったが，1 日 40 mg のナルメフェンを投与された女性でのノルナルメフェンへの曝露は，$AUC_{0\text{-}24h}$ 及び C_{max} は白人より日本人で 3 倍近く高かった。しかし，ノルナルメフェンの濃度が低いことから，$AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} は慎重に解釈されるべきであると考えられた。
- 反復投与後の体重補正した $AUC_{0\text{-}24h}$，CL/F 又は $t_{1/2}$ からは，日本人男女間と白人男女間でそれぞれナルメフェンへの曝露には差は認められなかった。
- 日本人男性にナルメフェン塩酸塩 20 mg を食後又は空腹時に単回投与した場合，$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び $AUC_{0\text{-}t}$ では，ナルメフェンの全身曝露に差は認められなかった。推定平均値の比の 90%信頼区間は，標準的な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。C_{max} については 90%信頼区間の上限が 1.26 であった。t_{max} の中央値及び $t_{1/2}$，CL/F 及び V_z/F の平均値は，食後及び空腹時で同様であった。
- 日本人男性にナルメフェン塩酸塩 20 mg を食後又は空腹時に単回投与した場合，及び日本人男女又は白人男女に 1 日 20 mg 又は 40 mg を 5 日間反復投与した場合，ナルメフェンは，安全で忍容性は良好であった。ナルメフェンの安全性及び忍容性は，日本人と白人で同様であった。

2.7.6.3.7.4　付録

(1)　有害事象

表 2.7.6.3.7-26　　すべての有害事象－パート A－（ASTS）

	20 mg Nalmefene											
	Fasted						Fed					
	Period 1		Period 2		Overall		Period 1		Period 2		Overall	
SOC and preferred term[a]	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Total Number of Subjects	7		6		13		6		6		12	
Number of Subjects with Adverse Events	6 (86%)	10	1 (17%)	3	7 (54%)	13	3 (50%)	4	4 (67%)	6	7 (58%)	10
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (43%)	3	1 (17%)	1	4 (31%)	4	2 (33%)	2	3 (50%)	3	5 (42%)	5
疲労	3 (43%)	3	1 (17%)	1	4 (31%)	4	2 (33%)	2	3 (50%)	3	5 (42%)	5
神経系障害	3 (43%)	3	1 (17%)	1	4 (31%)	4	1 (17%)	1	1 (17%)	1	2 (17%)	2
浮動性めまい	3 (43%)	3	1 (17%)	1	4 (31%)	4	1 (17%)	1	1 (17%)	1	2 (17%)	2
筋骨格系および結合組織障害	1 (14%)	2			1 (8%)	2			2 (33%)	2	2 (17%)	2
背部痛	1 (14%)	1			1 (8%)	1			1 (17%)	1	1 (8%)	1
筋肉痛									1 (17%)	1	1 (8%)	1
頚部痛	1 (14%)	1			1 (8%)	1						
耳および迷路障害			1 (17%)	1	1 (8%)	1						
耳不快感			1 (17%)	1	1 (8%)	1						
感染症および寄生虫症	1 (14%)	1			1 (8%)	1						
細菌感染	1 (14%)	1			1 (8%)	1						
傷害、中毒および処置合併症	1 (14%)	1			1 (8%)	1						
関節捻挫	1 (14%)	1			1 (8%)	1						
皮膚および皮下組織障害							1 (17%)	1			1 (8%)	1
皮膚出血							1 (17%)	1			1 (8%)	1

[a]MedDRA Version 13.1

Sorting is done after SOC code.

n: Number of subjects

E: Number of events

＜資料番号 5.3.3.3-01：Table 37＞

表 2.7.6.3.7-27　すべての有害事象－パート B－（ASTS）

	Placebo Japanese Men		Placebo Caucasian Men		Placebo Japanese Women		Placebo Caucasian Women	
SOC and preferred term[a]	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Total Number of Subjects	6		6		6		6	
Number of Subjects with Adverse Events	3 (50%)	3			4 (67%)	6	2 (33%)	2
神経系障害	2 (33%)	2			3 (50%)	3		
浮動性めまい	1 (17%)	1						
頭痛	1 (17%)	1			2 (33%)	2		
体位性めまい								
嗜眠								
錯感覚					1 (17%)	1		
失神								
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (17%)	1			1 (17%)	1	1 (17%)	1
疲労	1 (17%)	1			1 (17%)	1	1 (17%)	1
不快感								
胃腸障害								
悪心								
腹部膨満								
腹痛								
消化不良								
嘔吐								
精神障害								
多幸気分								
無感情								
抑うつ気分								
不眠症								
感染症および寄生虫症					1 (17%)	1		
鼻咽頭炎					1 (17%)	1		
帯状疱疹								
代謝および栄養障害								
食欲減退								
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
口腔咽頭痛								
皮膚および皮下組織障害								
多汗症								
発疹								
筋骨格系および結合組織障害							1 (17%)	1
背部痛							1 (17%)	1
傷害、中毒および処置合併症					1 (17%)	1		
歯牙破折					1 (17%)	1		
臨床検査								
体温上昇								

表 2.7.6.3.7-27　すべての有害事象－パートB－（ASTS）（続き）

	20 mg/day Nalmefene Japanese Men		20 mg/day Nalmefene Caucasian Men		20 mg/day Nalmefene Japanese Women		20 mg/day Nalmefene Caucasian Women	
SOC and preferred term[a]	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Total Number of Subjects	8		7		7		7	
Number of Subjects with Adverse Events	6 (75%)	14	4 (57%)	6	4 (57%)	11	6 (86%)	22
神経系障害	1 (13%)	1	1 (14%)	1	3 (43%)	4	5 (71%)	9
浮動性めまい	1 (13%)	1			1 (14%)	1	4 (57%)	7
頭痛			1 (14%)	1	2 (29%)	3	2 (29%)	2
体位性めまい								
嗜眠								
錯感覚								
失神								
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (63%)	5			3 (43%)	3	5 (71%)	9
疲労	5 (63%)	5			3 (43%)	3	5 (71%)	9
不快感								
胃腸障害	2 (25%)	3	2 (29%)	2	2 (29%)	2	3 (43%)	4
悪心	2 (25%)	2	2 (29%)	2	2 (29%)	2	3 (43%)	4
腹部膨満	1 (13%)	1						
腹痛								
消化不良								
嘔吐								
精神障害			1 (14%)	1				
多幸気分			1 (14%)	1				
無感情								
抑うつ気分								
不眠症								
感染症および寄生虫症	1 (13%)	2			1 (14%)	1		
鼻咽頭炎	1 (13%)	1			1 (14%)	1		
帯状疱疹	1 (13%)	1						
代謝および栄養障害	2 (25%)	2	1 (14%)	1				
食欲減退	2 (25%)	2	1 (14%)	1				
呼吸器、胸郭および縦隔障害					1 (14%)	1		
口腔咽頭痛					1 (14%)	1		
皮膚および皮下組織障害			1 (14%)	1				
多汗症			1 (14%)	1				
発疹								
筋骨格系および結合組織障害								
背部痛								
傷害、中毒および処置合併症								
歯牙破折								
臨床検査	1 (13%)	1						
体温上昇	1 (13%)	1						

表 2.7.6.3.7-27　すべての有害事象－パート B－（ASTS）（続き）

SOC and preferred term[a]	40 mg/day Nalmefene Japanese Men n (%)	E	40 mg/day Nalmefene Caucasian Men n (%)	E	40 mg/day Nalmefene Japanese Women n (%)	E	40 mg/day Nalmefene Caucasian Women n (%)	E
Total Number of Subjects	7		7		7		7	
Number of Subjects with Adverse Events	6 (86%)	9	6 (86%)	15	7 (100%)	17	6 (86%)	15
神経系障害	2 (29%)	3	4 (57%)	4	4 (57%)	6	4 (57%)	4
浮動性めまい	1 (14%)	1	3 (43%)	3	2 (29%)	2	4 (57%)	4
頭痛			1 (14%)	1	2 (29%)	3		
体位性めまい	1 (14%)	1						
嗜眠					1 (14%)	1		
錯感覚								
失神	1 (14%)	1						
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (43%)	3	3 (43%)	3	2 (29%)	2	3 (43%)	4
疲労	3 (43%)	3	3 (43%)	3	2 (29%)	2	2 (29%)	3
不快感							1 (14%)	1
胃腸障害			2 (29%)	3	5 (71%)	8	3 (43%)	4
悪心			2 (29%)	2	3 (43%)	6	3 (43%)	4
腹部膨満								
腹痛					1 (14%)	1		
消化不良			1 (14%)	1				
嘔吐					1 (14%)	1		
精神障害	3 (43%)	3	2 (29%)	3			1 (14%)	1
多幸気分	1 (14%)	1	2 (29%)	2				
無感情	2 (29%)	2						
抑うつ気分			1 (14%)	1				
不眠症							1 (14%)	1
感染症および寄生虫症								
鼻咽頭炎								
帯状疱疹								
代謝および栄養障害								
食欲減退								
呼吸器、胸郭および縦隔障害			1 (14%)	1	1 (14%)	1		
口腔咽頭痛			1 (14%)	1	1 (14%)	1		
皮膚および皮下組織障害							2 (29%)	2
多汗症							1 (14%)	1
発疹							1 (14%)	1
筋骨格系および結合組織障害			1 (14%)	1				
背部痛			1 (14%)	1				
傷害、中毒および処置合併症								
歯牙破折								
臨床検査								
体温上昇								

[a]MedDRA Version 13.1

Sorting is done after SOC code.

n: Number of subjects

E: Number of events

＜資料番号 5.3.3.3-01：Table 38＞

(2) 重症度別有害事象

表 2.7.6.3.7-28　重症度別有害事象ーパートAー（ASTS）

Treatment: 20 mg Nalmefene, Fasted

	Period 1				Period 2				Overall			
	Mild		Moderate		Mild		Moderate		Mild		Moderate	
Preferred term[a]	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Total Number of Subjects	7		7		6				13		13	
Subjects with Adverse Events	5 (71%)	8	2 (29%)	2	1 (17%)	3			6 (46%)	11	2 (15%)	2
浮動性めまい	3 (43%)	3			1 (17%)	1			4 (31%)	4		
疲労	3 (43%)	3			1 (17%)	1			4 (31%)	4		
背部痛	1 (14%)	1							1 (8%)	1		
細菌感染			1 (14%)	1							1 (8%)	1
耳不快感					1 (17%)	1			1 (8%)	1		
関節捻挫			1 (14%)	1							1 (8%)	1
頚部痛	1 (14%)	1							1 (8%)	1		

表 2.7.6.3.7-28　重症度別有害事象－パートA－（ASTS）（続き）

Treatment: 20 mg Nalmefene, Fed

	Period 1				Period 2				Overall			
	Mild		Moderate		Mild		Moderate		Mild		Moderate	
Preferred term[a]	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Total Number of Subjects	6		6		6				12		12	
Subjects with Adverse Events	3 (50%)	4	0		4 (67%)	6			7 (58%)	10	0	
疲労	2 (33%)	2			3 (50%)	3			5 (42%)	5		
浮動性めまい	1 (17%)	1			1 (17%)	1			2 (17%)	2		
背部痛					1 (17%)	1			1 (8%)	1		
筋肉痛					1 (17%)	1			1 (8%)	1		
皮膚出血	1 (17%)	1							1 (8%)	1		

[a]MedDRA Version 13.1

Sorting is done after number of subjects experiencing the specific adverse event.

n: Number of subjects

E: Number of events

＜資料番号 5.3.3.3-01：Table 43＞

表 2.7.6.3.7-29　重症度別有害事象－パートB－（ASTS）

Treatment: 20 mg/day Nalmefene　Sex: Men

	Japanese				Caucasian				Overall			
	Mild		Moderate		Mild		Moderate		Mild		Moderate	
Preferred term[a]	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Total Number of Subjects	8		8		7		7		15		15	
Subjects with Adverse Events	6 (75%)	12	2 (25%)	2	4 (57%)	5	1 (14%)	1	10 (67%)	17	3 (20%)	3
疲労	5 (63%)	5							5 (33%)	5		
悪心	1 (13%)	1	1 (13%)	1	2 (29%)	2			3 (20%)	3	1 (7%)	1
食欲減退	2 (25%)	2			1 (14%)	1			3 (20%)	3		
腹部膨満	1 (13%)	1							1 (7%)	1		
体温上昇	1 (13%)	1							1 (7%)	1		
浮動性めまい	1 (13%)	1							1 (7%)	1		
多幸気分					1 (14%)	1			1 (7%)	1		
頭痛							1 (14%)	1			1 (7%)	1
帯状疱疹			1 (13%)	1							1 (7%)	1
多汗症					1 (14%)	1			1 (7%)	1		
鼻咽頭炎	1 (13%)	1							1 (7%)	1		

表 2.7.6.3.7-29　重症度別有害事象－パートB－（ASTS）（続き）

Treatment: 20 mg/day Nalmefene　Sex: Women

	Japanese				Caucasian				Overall			
	Mild		Moderate		Mild		Moderate		Mild		Moderate	
Preferred term[a]	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Total Number of Subjects	7		7		7		7		14		14	
Subjects with Adverse Events	4 (57%)	10	1 (14%)	1	6 (86%)	19	3 (43%)	3	10 (71%)	29	4 (29%)	4
疲労	3 (43%)	3			5 (71%)	9			8 (57%)	12		
浮動性めまい	1 (14%)	1			4 (57%)	5	2 (29%)	2	5 (36%)	6	2 (14%)	2
悪心	2 (29%)	2			3 (43%)	3	1 (14%)	1	5 (36%)	5	1 (7%)	1
頭痛	2 (29%)	3			2 (29%)	2			4 (29%)	5		
鼻咽頭炎			1 (14%)	1							1 (7%)	1
口腔咽頭痛	1 (14%)	1							1 (7%)	1		

表 2.7.6.3.7-29　重症度別有害事象－パートB－（ASTS）（続き）

Treatment: 40 mg/day Nalmefene　Sex: Men

	Japanese				Caucasian				Overall			
	Mild		Moderate		Mild		Moderate		Mild		Moderate	
Preferred term[a]	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Total Number of Subjects	7		7		7		7		14		14	
Subjects with Adverse Events	6 (86%)	8	1 (14%)	1	6 (86%)	15	0		12 (86%)	23	1 (7%)	1
疲労	3 (43%)	3			3 (43%)	3			6 (43%)	6		
浮動性めまい	1 (14%)	1			3 (43%)	3			4 (29%)	4		
多幸気分	1 (14%)	1			2 (29%)	2			3 (21%)	3		
無感情	2 (29%)	2							2 (14%)	2		
悪心					2 (29%)	2			2 (14%)	2		
背部痛					1 (14%)	1			1 (7%)	1		
抑うつ気分					1 (14%)	1			1 (7%)	1		
体位性めまい			1 (14%)	1							1 (7%)	1
消化不良					1 (14%)	1			1 (7%)	1		
頭痛					1 (14%)	1			1 (7%)	1		
口腔咽頭痛					1 (14%)	1			1 (7%)	1		
失神	1 (14%)	1							1 (7%)	1		

表 2.7.6.3.7-29　重症度別有害事象－パートB－（ASTS）（続き）

Treatment: 40 mg/day Nalmefene　Sex: Women

	Japanese				Caucasian				Overall			
	Mild		Moderate		Mild		Moderate		Mild		Moderate	
Preferred term[a]	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Total Number of Subjects	7		7		7		7		14		14	
Subjects with Adverse Events	6 (86%)	16	1 (14%)	1	6 (86%)	14	1 (14%)	1	12 (86%)	30	2 (14%)	2
悪心	3 (43%)	6			3 (43%)	3	1 (14%)	1	6 (43%)	9	1 (7%)	1
浮動性めまい	2 (29%)	2			4 (57%)	4			6 (43%)	6		
疲労	2 (29%)	2			2 (29%)	3			4 (29%)	5		
頭痛	2 (29%)	3							2 (14%)	3		
腹痛	1 (14%)	1							1 (7%)	1		
不快感					1 (14%)	1			1 (7%)	1		
多汗症					1 (14%)	1			1 (7%)	1		
不眠症					1 (14%)	1			1 (7%)	1		
嗜眠	1 (14%)	1							1 (7%)	1		
口腔咽頭痛			1 (14%)	1							1 (7%)	1
発疹					1 (14%)	1			1 (7%)	1		
嘔吐	1 (14%)	1							1 (7%)	1		

Treatment: Placebo　Sex: Men

	Japanese				Caucasian				Overall			
	Mild		Moderate		Mild		Moderate		Mild		Moderate	
Preferred term[a]	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Total Number of Subjects	6		6		6		6		12		12	
Subjects with Adverse Events	3 (50%)	3	0		0		0		3 (25%)	3	0	
浮動性めまい	1 (17%)	1							1 (8%)	1		
疲労	1 (17%)	1							1 (8%)	1		
頭痛	1 (17%)	1							1 (8%)	1		

表 2.7.6.3.7-29　重症度別有害事象－パートB－（ASTS）（続き）

Treatment: Placebo　Sex: Women

	Japanese				Caucasian				Overall			
	Mild		Moderate		Mild		Moderate		Mild		Moderate	
Preferred term[a]	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Total Number of Subjects	6		6		6		6		12		12	
Subjects with Adverse Events	3 (50%)	4	2 (33%)	2	2 (33%)	2	0		5 (42%)	6	2 (17%)	2
疲労	1 (17%)	1			1 (17%)	1			2 (17%)	2		
頭痛	2 (33%)	2							2 (17%)	2		
背部痛					1 (17%)	1			1 (8%)	1		
鼻咽頭炎			1 (17%)	1							1 (8%)	1
錯感覚	1 (17%)	1							1 (8%)	1		
歯牙破折			1 (17%)	1							1 (8%)	1

[a]MedDRA Version 13.1

Sorting is done after number of subjects experiencing the specific adverse event.

n: Number of subjects

E: Number of events

＜資料番号 5.3.3.3-01：Table 44＞

(3) 副作用

表 2.7.6.3.7-30　治験薬との関連性別の有害事象－パート A－（ASTS）

Treatment: 20 mg Nalmefene, Fasted

	Period 1				Period 2				Overall			
	Related		Not related		Related		Not related		Related		Not related	
Preferred term[a]	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Total Number of Subjects	7		7		6		6		13		13	
Subjects with Adverse Events	5 (71%)	7	2 (29%)	3	1 (17%)	2	1 (17%)	1	6 (46%)	9	3 (23%)	4
浮動性めまい	3 (43%)	3			1 (17%)	1			4 (31%)	4		
疲労	3 (43%)	3			1 (17%)	1			4 (31%)	4		
背部痛			1 (14%)	1							1 (8%)	1
細菌感染	1 (14%)	1							1 (8%)	1		
耳不快感							1 (17%)	1			1 (8%)	1
関節捻挫			1 (14%)	1							1 (8%)	1
頚部痛			1 (14%)	1							1 (8%)	1

表 2.7.6.3.7-30　治験薬との関連性別の有害事象－パート A－（ASTS）（続き）

Treatment: 20 mg Nalmefene, Fed

	Period 1				Period 2				Overall			
	Related		Not related		Related		Not related		Related		Not related	
Preferred term[a]	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Total Number of Subjects	6		6		6		6		12		12	
Subjects with Adverse Events	2 (33%)	3	1 (17%)	1	3 (50%)	4	2 (33%)	2	5 (42%)	7	3 (25%)	3
疲労	2 (33%)	2			3 (50%)	3			5 (42%)	5		
浮動性めまい	1 (17%)	1			1 (17%)	1			2 (17%)	2		
背部痛							1 (17%)	1			1 (8%)	1
筋肉痛							1 (17%)	1			1 (8%)	1
皮膚出血			1 (17%)	1							1 (8%)	1

[a]MedDRA Version 13.1

Sorting is done after number of subjects experiencing the specific adverse event.

Related includes both possibly or probably related adverse events.

n: Number of subjects

E: Number of events

＜資料番号 5.3.3.3-01：Table 45＞

表 2.7.6.3.7-31　治験薬との関連性別の有害事象－パートB－（ASTS）

Treatment: 20 mg/day Nalmefene　Sex: Men

	Japanese				Caucasian				Overall			
	Related		Not related		Related		Not related		Related		Not related	
Preferred term[a]	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Total Number of Subjects	8		8		7		7		15		15	
Subjects with Adverse Events	6 (75%)	11	1 (13%)	3	4 (57%)	6	0		10 (67%)	17	1 (7%)	3
疲労	5 (63%)	5							5 (33%)	5		
悪心	2 (25%)	2			2 (29%)	2			4 (27%)	4		
食欲減退	2 (25%)	2			1 (14%)	1			3 (20%)	3		
腹部膨満	1 (13%)	1							1 (7%)	1		
体温上昇			1 (13%)	1							1 (7%)	1
浮動性めまい	1 (13%)	1							1 (7%)	1		
多幸気分					1 (14%)	1			1 (7%)	1		
頭痛					1 (14%)	1			1 (7%)	1		
帯状疱疹			1 (13%)	1							1 (7%)	1
多汗症					1 (14%)	1			1 (7%)	1		
鼻咽頭炎			1 (13%)	1							1 (7%)	1

表 2.7.6.3.7-31　治験薬との関連性別の有害事象－パートB－（ASTS）（続き）

Treatment: 20 mg/day Nalmefene　　Sex: Women

	Japanese				Caucasian				Overall			
	Related		Not related		Related		Not related		Related		Not related	
Preferred term[a]	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Total Number of Subjects	7		7		7		7		14		14	
Subjects with Adverse Events	4 (57%)	9	2 (29%)	2	6 (86%)	22	0		10 (71%)	31	2 (14%)	2
疲労	3 (43%)	3			5 (71%)	9			8 (57%)	12		
浮動性めまい	1 (14%)	1			4 (57%)	7			5 (36%)	8		
悪心	2 (29%)	2			3 (43%)	4			5 (36%)	6		
頭痛	2 (29%)	3			2 (29%)	2			4 (29%)	5		
鼻咽頭炎			1 (14%)	1							1 (7%)	1
口腔咽頭痛			1 (14%)	1							1 (7%)	1

表 2.7.6.3.7-31　治験薬との関連性別の有害事象－パート B－（ASTS）（続き）

Treatment: 40 mg/day Nalmefene　Sex: Men

	Japanese				Caucasian				Overall			
	Related		Not related		Related		Not related		Related		Not related	
Preferred term[a]	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Total Number of Subjects	7		7		7		7		14		14	
Subjects with Adverse Events	6 (86%)	9	0		6 (86%)	13	2 (29%)	2	12 (86%)	22	2 (14%)	2
疲労	3 (43%)	3			3 (43%)	3			6 (43%)	6		
浮動性めまい	1 (14%)	1			3 (43%)	3			4 (29%)	4		
多幸気分	1 (14%)	1			2 (29%)	2			3 (21%)	3		
無感情	2 (29%)	2							2 (14%)	2		
悪心					2 (29%)	2			2 (14%)	2		
背部痛							1 (14%)	1			1 (7%)	1
抑うつ気分					1 (14%)	1			1 (7%)	1		
体位性めまい	1 (14%)	1							1 (7%)	1		
消化不良					1 (14%)	1			1 (7%)	1		
頭痛					1 (14%)	1			1 (7%)	1		
口腔咽頭痛							1 (14%)	1			1 (7%)	1
失神	1 (14%)	1							1 (7%)	1		

表 2.7.6.3.7-31　治験薬との関連性別の有害事象－パート B－（ASTS）（続き）

Treatment: 40 mg/day Nalmefene　　Sex: Women

	Japanese				Caucasian				Overall			
	Related		Not related		Related		Not related		Related		Not related	
Preferred term[a]	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Total Number of Subjects	7		7		7		7		14		14	
Subjects with Adverse Events	6 (86%)	16	1 (14%)	1	6 (86%)	15	0		12 (86%)	31	1 (7%)	1
悪心	3 (43%)	6			3 (43%)	4			6 (43%)	10		
浮動性めまい	2 (29%)	2			4 (57%)	4			6 (43%)	6		
疲労	2 (29%)	2			2 (29%)	3			4 (29%)	5		
頭痛	2 (29%)	3							2 (14%)	3		
腹痛	1 (14%)	1							1 (7%)	1		
不快感					1 (14%)	1			1 (7%)	1		
多汗症					1 (14%)	1			1 (7%)	1		
不眠症					1 (14%)	1			1 (7%)	1		
嗜眠	1 (14%)	1							1 (7%)	1		
口腔咽頭痛			1 (14%)	1							1 (7%)	1
発疹					1 (14%)	1			1 (7%)	1		
嘔吐	1 (14%)	1							1 (7%)	1		

表 2.7.6.3.7-31　治験薬との関連性別の有害事象－パート B－（ASTS）（続き）

Treatment: Placebo　Sex: Men

	Japanese				Caucasian				Overall			
	Related		Not related		Related		Not related		Related		Not related	
Preferred term[a]	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Total Number of Subjects	6		6		6		6		12		12	
Subjects with Adverse Events	3 (50%)	3	0		0		0		3 (25%)	3	0	
浮動性めまい	1 (17%)	1							1 (8%)	1		
疲労	1 (17%)	1							1 (8%)	1		
頭痛	1 (17%)	1							1 (8%)	1		

Treatment: Placebo　Sex: Women

	Japanese				Caucasian				Overall			
	Related		Not related		Related		Not related		Related		Not related	
Preferred term[a]	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Total Number of Subjects	6		6		6		6		12		12	
Subjects with Adverse Events	2 (33%)	3	3 (50%)	3	1 (17%)	1	1 (17%)	1	3 (25%)	4	4 (33%)	4
疲労	1 (17%)	1			1 (17%)	1			2 (17%)	2		
頭痛	2 (33%)	2							2 (17%)	2		
背部痛							1 (17%)	1			1 (8%)	1
鼻咽頭炎			1 (17%)	1							1 (8%)	1
錯感覚			1 (17%)	1							1 (8%)	1
歯牙破折			1 (17%)	1							1 (8%)	1

[a]MedDRA Version 13.1

Sorting is done after number of subjects experiencing the specific adverse event.

Related includes both possibly or probably related adverse events.

n: Number of subjects

E: Number of events

＜資料番号 5.3.3.3-01：Table 46＞

(4) 重症度別副作用

表 2.7.6.3.7-32　重症度及び治験薬との関連性別の有害事象－パート A－（ASTS）

Treatment: 20 mg Nalmefene, Fed　Period: 1

	Mild				Moderate			
	Related		Not related		Related		Not related	
Preferred term[a]	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Total Number of Subjects	6		6		6		6	
Subjects with Adverse Events	2 (33%)	3	1 (17%)	1	0		0	
疲労	2 (33%)	2						
浮動性めまい	1 (17%)	1						
皮膚出血			1 (17%)	1				

Treatment: 20 mg Nalmefene, Fed　Period: 2

	Mild				Moderate			
	Related		Not related		Related		Not related	
Preferred term[a]	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Total Number of Subjects	6		6		6		6	
Subjects with Adverse Events	3 (50%)	4	2 (33%)	2	0		0	
疲労	3 (50%)	3						
背部痛			1 (17%)	1				
浮動性めまい	1 (17%)	1						
筋肉痛			1 (17%)	1				

Treatment: 20 mg Nalmefene, Fasted　Period: 1

	Mild				Moderate			
	Related		Not related		Related		Not related	
Preferred term[a]	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Total Number of Subjects	7		7		7		7	
Subjects with Adverse Events	4 (57%)	6	1 (14%)	2	1 (14%)	1	1 (14%)	1
浮動性めまい	3 (43%)	3						
疲労	3 (43%)	3						
背部痛			1 (14%)	1				
細菌感染					1 (14%)	1		
関節捻挫							1 (14%)	1
頚部痛			1 (14%)	1				

表 2.7.6.3.7-32　重症度及び治験薬との関連性別の有害事象－パート A－（ASTS）（続き）

Treatment: 20 mg Nalmefene, Fasted　Period: 2

	Mild				Moderate			
	Related		Not related		Related		Not related	
Preferred term[a]	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Total Number of Subjects	6		6		6		6	
Subjects with Adverse Events	1 (17%)	2	1 (17%)	1	0		0	
浮動性めまい	1 (17%)	1						
耳不快感			1 (17%)	1				
疲労	1 (17%)	1						

[a]MedDRA Version 13.1

Sorting is done after number of subjects experiencing the specific adverse event.

Related includes both possibly or probably related adverse events.

n: Number of subjects

E: Number of events

＜資料番号 5.3.3.3-01：Table 47＞

表 2.7.6.3.7-33　重症度及び治験薬との関連性別の有害事象－パート B－（ASTS）

Treatment: 20 mg/day Nalmefene　Ethnic Group: Japanese　Sex: Men

	Mild				Moderate			
	Related		Not related		Related		Not related	
Preferred term[a]	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Total Number of Subjects	8		8		8		8	
Subjects with Adverse Events	6 (75%)	10	1 (13%)	2	1 (13%)	1	1 (13%)	1
疲労	5 (63%)	5						
食欲減退	2 (25%)	2						
悪心	1 (13%)	1			1 (13%)	1		
腹部膨満	1 (13%)	1						
体温上昇			1 (13%)	1				
浮動性めまい	1 (13%)	1						
帯状疱疹							1 (13%)	1
鼻咽頭炎			1 (13%)	1				

Treatment: 20 mg/day Nalmefene　Ethnic Group: Caucasian　Sex: Men

	Mild				Moderate			
	Related		Not related		Related		Not related	
Preferred term[a]	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Total Number of Subjects	7		7		7		7	
Subjects with Adverse Events	4 (57%)	5	0		1 (14%)	1	0	
悪心	2 (29%)	2						
食欲減退	1 (14%)	1						
多幸気分	1 (14%)	1						
頭痛					1 (14%)	1		
多汗症	1 (14%)	1						

Treatment: 20 mg/day Nalmefene　Ethnic Group: Japanese　Sex: Women

	Mild				Moderate			
	Related		Not related		Related		Not related	
Preferred term[a]	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Total Number of Subjects	7		7		7		7	
Subjects with Adverse Events	4 (57%)	9	1 (14%)	1	0		1 (14%)	1
疲労	3 (43%)	3						
頭痛	2 (29%)	3						
悪心	2 (29%)	2						
浮動性めまい	1 (14%)	1						
鼻咽頭炎							1 (14%)	1
口腔咽頭痛			1 (14%)	1				

表 2.7.6.3.7-33　重症度及び治験薬との関連性別の有害事象－パート B－（ASTS）（続き）

Treatment: 20 mg/day Nalmefene　Ethnic Group: Caucasian　Sex: Women

	Mild				Moderate			
	Related		Not related		Related		Not related	
Preferred term[a]	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Total Number of Subjects	7		7		7		7	
Subjects with Adverse Events	6 (86%)	19	0		3 (43%)	3	0	
疲労	5 (71%)	9						
浮動性めまい	4 (57%)	5			2 (29%)	2		
悪心	3 (43%)	3			1 (14%)	1		
頭痛	2 (29%)	2						

Treatment: 40 mg/day Nalmefene　Ethnic Group: Japanese　Sex: Men

	Mild				Moderate			
	Related		Not related		Related		Not related	
Preferred term[a]	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Total Number of Subjects	7		7		7		7	
Subjects with Adverse Events	6 (86%)	8	0		1 (14%)	1	0	
疲労	3 (43%)	3						
無感情	2 (29%)	2						
浮動性めまい	1 (14%)	1						
体位性めまい					1 (14%)	1		
多幸気分	1 (14%)	1						
失神	1 (14%)	1						

Treatment: 40 mg/day Nalmefene　Ethnic Group: Caucasian　Sex: Men

	Mild				Moderate			
	Related		Not related		Related		Not related	
Preferred term[a]	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Total Number of Subjects	7		7		7		7	
Subjects with Adverse Events	6 (86%)	13	2 (29%)	2	0		0	
浮動性めまい	3 (43%)	3						
疲労	3 (43%)	3						
多幸気分	2 (29%)	2						
悪心	2 (29%)	2						
背部痛			1 (14%)	1				
抑うつ気分	1 (14%)	1						
消化不良	1 (14%)	1						
頭痛	1 (14%)	1						
口腔咽頭痛			1 (14%)	1				

表 2.7.6.3.7-33　重症度及び治験薬との関連性別の有害事象－パート B－（ASTS）（続き）

Treatment: 40 mg/day Nalmefene　Ethnic Group: Japanese　Sex: Women

	Mild				Moderate			
	Related		Not related		Related		Not related	
Preferred term[a]	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Total Number of Subjects	7		7		7		7	
Subjects with Adverse Events	6 (86%)	16	0		0		1 (14%)	1
悪心	3 (43%)	6						
頭痛	2 (29%)	3						
浮動性めまい	2 (29%)	2						
疲労	2 (29%)	2						
腹痛	1 (14%)	1						
嗜眠	1 (14%)	1						
口腔咽頭痛							1 (14%)	1
嘔吐	1 (14%)	1						

Treatment: 40 mg/day Nalmefene　Ethnic Group: Caucasian　Sex: Women

	Mild				Moderate			
	Related		Not related		Related		Not related	
Preferred term[a]	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Total Number of Subjects	7		7		7		7	
Subjects with Adverse Events	6 (86%)	14	0		1 (14%)	1	0	
浮動性めまい	4 (57%)	4						
悪心	3 (43%)	3			1 (14%)	1		
疲労	2 (29%)	3						
不快感	1 (14%)	1						
多汗症	1 (14%)	1						
不眠症	1 (14%)	1						
発疹	1 (14%)	1						

Treatment: Placebo　Ethnic Group: Japanese　Sex: Men

	Mild				Moderate			
	Related		Not related		Related		Not related	
Preferred term[a]	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Total Number of Subjects	6		6		6		6	
Subjects with Adverse Events	3 (50%)	3	0		0		0	
浮動性めまい	1 (17%)	1						
疲労	1 (17%)	1						
頭痛	1 (17%)	1						

表 2.7.6.3.7-33　重症度及び治験薬との関連性別の有害事象－パート B－（ASTS）（続き）

Treatment: Placebo　Ethnic Group: Caucasian　Sex: Men

	Mild				Moderate			
	Related		Not related		Related		Not related	
Preferred term[a]	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Total Number of Subjects	6		6		6		6	
Subjects with Adverse Events	0		0		0		0	

Treatment: Placebo　Ethnic Group: Japanese　Sex: Women

	Mild				Moderate			
	Related		Not related		Related		Not related	
Preferred term[a]	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Total Number of Subjects	6		6		6		6	
Subjects with Adverse Events	2 (33%)	3	1 (17%)	1	0		2 (33%)	2
頭痛	2 (33%)	2						
疲労	1 (17%)	1						
鼻咽頭炎							1 (17%)	1
錯感覚			1 (17%)	1				
歯牙破折							1 (17%)	1

Treatment: Placebo　Ethnic Group: Caucasian　Sex: Women

	Mild				Moderate			
	Related		Not related		Related		Not related	
Preferred term[a]	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Total Number of Subjects	6		6		6		6	
Subjects with Adverse Events	1 (17%)	1	1 (17%)	1	0		0	
背部痛			1 (17%)	1				
疲労	1 (17%)	1						

[a]MedDRA Version 13.1

Sorting is done after number of subjects experiencing the specific adverse event.

Related includes both possibly or probably related adverse events.

n: Number of subjects

E: Number of events

＜資料番号 5.3.3.3-01：Table 48＞

(5) 投与中止に至った有害事象

表 2.7.6.3.7-34　投与中止に至った有害事象一覧表－パートA－（ASTS）

Subject No.	Sex/Race/ Age/BMI	Treat-ment	Per-iod	Adverse event [Preferred term]	Start date [Time]	Stop date [Time]	Duration	Time relative to dose of IMP	Causality	Intensity	Event was present	SAE	Action taken [Outcome]
[redacted]	[redacted]	A	1	SYSTEMIC INFECTION OF UNKNOWN ORIGIN, POSSIBLY BACTERIAL ORIGIN ［細菌感染］	[redacted]20[redacted] [21:30]	[redacted]20[redacted] [15:49]	23 days 18h 19m	3 days 12h 55m	POS	Moderate	SIN	No	CON, Other (1) [RCOVD]

MedDRA Version 13.1

[redacted]

Treatment: A = 20 mg Nalmefene, Fasted, B = 20 mg Nalmefene, Fed

Causality: NR = Not related, POS = Possible, PRO = Probable

Event was present: CON = Continuously, INT = Intermittently, SIN = Single occurrence

Action taken: CON = Change in concomitant medication, DISC = Subject discontinued,

Other (1): Withdrawn by investigator

Outcome: RCOVD = Recovered, RCOVING = Recovering, NOT = Not recovered

＜資料番号 5.3.3.3-01：Listing 17＞

表 2.7.6.3.7-35　投与中止に至った有害事象一覧表－パートＢ－（ASTS）

Subject No.	Sex/Race/ Age/BMI	Treat-ment	Day	Adverse event [Preferred term]	Start date [Time]	Stop date [Time]	Duration	Time relative to first dose of IMP	Causality	Intensity	Event was present	SAE	Action taken [Outcome]
[redacted]	[redacted]	C	1	DIZZINESS	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	18h 30m	9h 35m	PRO	Mild	CON	No	DISC
				[浮動性めまい]	[18:00]	[12:30]							[RCOVD]
				FATIGUE	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	18h 30m	9h 35m	PRO	Mild	CON	No	DISC
				[疲労]	[18:00]	[12:30]							[RCOVD]
				NAUSEA	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	16h 0m	9h 35m	PRO	Moderate	INT	No	DISC
				[悪心]	[18:00]	[10:00]							[RCOVD]
[redacted]	[redacted]			ANEMIA	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	~45 days	Unknown	NR	Mild	SIN	No	Other (3)
				[貧血]	[19:33]	[unknown]							[RCOVD]

MedDRA Version 13.1

[redacted]

Treatment: C = 20 mg/day Nalmefene, D = 40 mg/day Nalmefene, E = Placebo

Causality: NR = Not related, POS = Possible, PRO = Probable

Event was present: CON = Continuously, INT = Intermittently, SIN = Single occurrence

Action taken: CON = Change in concomitant medication, DISC = Subject discontinued,

Other (3): Subject sent to GP for evaluation, withdrawn by investigator

Outcome: RCOVD = Recovered, RCOVING = Recovering, NOT = Not recovered

Subject [redacted] was not dosed

＜資料番号 5.3.3.3-01：Listing 18＞

2.7.6.3.8　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）（外国人：15084A 試験，添付資料番号 5.3.3.3-02）【参考資料】

2.7.6.3.8.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	主目的： 軽度，中等度，又は高度腎機能障害患者にナルメフェン塩酸塩 20 mg を単回経口投与したときの，ナルメフェン及び主要代謝物ナルメフェン 3-O-グルクロニドの 0 から無限大までの血漿中薬物濃度時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）を腎機能正常者の $AUC_{0\text{-}inf}$ と比較する。 副次目的： • 軽度，中等度，又は高度腎機能障害患者にナルメフェン塩酸塩 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ナルメフェン 3-O-グルクロニドのその他の薬物動態パラメータを腎機能正常者のパラメータと比較する。 • 軽度，中等度，又は高度腎機能障害患者にナルメフェン塩酸塩 20 mg を単回経口投与したときの，安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	単施設，非盲検
対象	軽度，中等度，又は高度腎機能障害患者及び腎機能が正常な被験者
選択基準	1) 説明文書及び同意文書の読解が可能な者 2) 被験者及び医師が同意文書に署名している。 3) 男性又は女性 4) 以下の基準を満たす者 • 被験者が男性の場合 - スクリーニング来院時から治験薬投与後の追跡期間来院時まで，パートナーの妊娠を回避することに同意し，かつ以下のいずれかの要件を満たすこと。 • パートナーが妊娠可能な女性の場合，適切な避妊法を行うこと。この避妊法は安全性ベースライン来院時から治験薬投与後の追跡期間まで行う。適切な避妊法は殺精子剤とコンドームの併用，子宮内避妊器具（IUD），避妊用インプラント，ミニ・ピル（黄体ホルモンのみ），黄体ホルモン注射剤（Depo-Provera®），ホルモン併用避妊法（エストロゲン及び黄体ホルモン含有の錠剤，パッチ又は膣内リング）と定義する。 • 組入れ時から性的に非活動的であること（通常の生活習

項目	内容
	慣の範囲内）。治験期間中に性的に活動的になった場合は，前述の避妊法のうち 2 つを用いることに同意すること。 • スクリーニング来院時前に避妊手術を受けた。 • パートナーの最後の自然月経がスクリーニング来院時の 24 ヵ月以上前であった。 • スクリーニング来院時前にパートナーが子宮摘出手術を受けた。 • スクリーニング来院時前にパートナーが避妊手術を受けた。 - 治験薬投与後の追跡期間来院時まで精子提供を行わない。 • 被験者が女性の場合 - スクリーニング来院時から治験薬最終投与後の追跡期間来院時まで，避妊することに同意し，かつ以下のいずれかの要件を満たすこと。 • 妊娠可能な女性の場合，適切な避妊法を行うこと。適切な避妊法は殺精子剤とコンドームの併用，ペッサリーと殺精子薬の併用，IUD，避妊用インプラント，POP，黄体ホルモン注射剤（Depo-Provera®），ホルモン併用避妊法（エストロゲン及び黄体ホルモン含有の錠剤，パッチ又は膣内リング）と定義する。 • 組入れ時から性的に非活動的であること（通常の生活習慣の範囲内）。治験期間中及び追跡期間来院時までに性的に活動的になった場合は，前述の避妊法を用いることに同意すること。 • 最後の自然月経が，スクリーニング来院時の 24 ヵ月以上前であった。 • スクリーニング来院時前に子宮摘出手術を受けた。 • スクリーニング来院時前に避妊手術を受けた。 • 男性パートナーがスクリーニング来院時前に避妊手術を受けた。 5) スクリーニング来院時に 18 歳以上 70 歳以下の者 6) スクリーニング来院時に BMI が 18.5 kg/m^2 超 32 kg/m^2 未満の者 7) スクリーニング来院時に安静時脈拍数が 45 bpm 以上 100 bpm 以下の者

項目	内容
	8) スクリーニング来院時に安静時血圧が以下の者 • 18 歳以上 55 歳以下:収縮期血圧 91 mmHg 以上 150 mmHg 以下，拡張期血圧 51 mmHg 以上 90 mmHg 以下 • 56 歳以上 70 歳以下:収縮期血圧 91 mmHg 以上 160 mmHg 以下，拡張期血圧 51 mmHg 以上 95 mmHg 以下 • 収縮期血圧が基準値を外れた場合，医学的に正当な理由（被験者が白衣性高血圧である，又は低温の屋外から入室した直後であるなど）があれば 1 回再測定してよい。医学的に正当な理由は治験責任医師が記録して署名すること。 9) 通常 6:00 am～9:00 am に起床し，9:00 pm～12:00 pm に就寝する正常な日常生活を送っている者 **以下，腎機能正常者に対する選択基準** 10) 臨床検査値が基準範囲内の者。基準値を外れても治験責任医師が臨床的に重要でないと判断した場合は，本治験に含めてもよい。 11) 治験責任医師が病歴，身体所見，バイタルサイン，心電図検査，並びに血液学的検査，生化学検査，尿検査，血清学的及び他の臨床検査の結果から，全般的に健康であると判断した者 **以下，腎機能障害患者に対する選択基準** 12) 腎機能障害の病態は問わない（多発性嚢胞腎を含む）。 13) スクリーニング時にクレアチニンクリアランス（Cockcroft-Gault method）に基づきグループ 2，3，又は 4 として軽度から高度までに分類される腎機能障害を有する者 14) 直近の 2 ヵ月間に重要な腎機能の変化がない者 15) 治験責任医師が身体所見，病歴，バイタルサイン，心電図検査，並びに血液学的検査，生化学検査，尿検査，血清学的及び他の臨床検査の結果から，本治験に適格であると判断した者
除外基準	1) 併用禁止薬を，治験薬初回投与前 1 週間未満に服用した者，又はスクリーニング来院時から遡って何らかの薬剤をその半減期の 5 倍の期間未満に服用した者。併用禁止薬は，すべての処方薬（オピオイドを含む）（治験責任医師の判断でパラセタモール 1 日 2 g を最大 3 日までは許容される），CYP 代謝経路に影響を及ぼすセントジョーンズワート，朝鮮人参，ガーリック，ミルクシスル，及びエキナセア等のハーブ類並びに OTC 薬を含む。全身性又は局所性非処方薬を使用した者については，治験責任医師によって，当該薬が治験手順，治験結果，又は被験者の安全性に対し影響を与えないと判断された場合は，本治験に含めてもよい。 2) 以下のいずれかに該当する者

項目	内容
	• オピオイド使用歴がある又は使用が疑われる者，又はDSM-IV-TR で定義される物質（オピオイドを含む）乱用に関連する疾患の既往又は合併を有する者 • 薬物又はアルコール乱用（アルコール摂取量が男性で 21 単位/週超，女性で 14 単位/週超と定義）の重要な病歴を有する者。アルコール 1 単位はラガー/ビール 250 mL，ワイン 100 mL，又は蒸留酒 25 mL と定義。 • スクリーニング来院時前 6 ヵ月未満に薬物乱用の病歴を有する者 • 治験責任医師によって物質乱用の重要な病歴ありと判断された者 3) 急性オピオイド離脱症状の病歴又は合併を有する者 4) 急性アルコール離脱症状（幻覚，てんかん発作及び振戦せん妄を含む）の既往を有する者 5) 治験薬初回投与前 3 ヵ月以内に何らかの治験薬を投与された者 6) 過去にナルメフェンを投与された者 7) ナルメフェンに過敏症を有する者 8) 高度の薬物アレルギー又は過敏症を有する者 9) 妊娠又は授乳中の者 10) 基底細胞癌，ステージ 1 の扁平上皮癌，又は適切に治療された子宮頚部上皮内癌以外の癌の病歴を有する者で治験薬初回投与前 5 年を超えて寛解状態でない者 11) 治験薬初回投与前 6 ヵ月未満に重大な外科手術を受けた者（腹腔鏡下胆嚢摘出術又は合併症のない虫垂切除術を除く） 12) 治験薬初回投与前4週間以内に臨床的に重要な疾患に罹患した者 13) 治験薬初回投与前3ヵ月未満に大量の出血を伴う手術又は外傷を受けた者 14) スクリーニング来院時に起立性低血圧（仰臥位から立位に体位変換した際の収縮期血圧の低下が 20 mmHg 以上と定義する）を有する者 15) 治験薬初回投与前 3 ヵ月未満に献血した者 16) HIV，HBsAg，又は抗-HCV の検査で陽性の者 17) 1 日の喫煙本数が 10 本を超える者 18) スクリーニング来院時又は安全性ベースライン来院時に薬物［鎮静剤，メタドン，コカイン，アンフェタミン（エクスタシーを含む），バルビツール酸，ベンゾジアゼピン，及びカンナビノイド］

項目	内容
	乱用検査の結果が陽性の者 19) スクリーニング来院時の心電図検査で QTc（Fridericia's 補正）が男性で 450 msec 超，女性で 470 msec 超の者。心電図検査で基準範囲外又は異常が認められた場合，再測定してもよい。連続して計 3 回測定し，治験責任医師はそれら 3 回分を評価すること。そのうち 2 回以上で QTc が基準範囲を外れた場合, 治験責任医師はその被験者を本治験から除外すること。 20) 治験薬初回投与前 2 週間以内に夜間業務を含む交代勤務を行った者，又は 4 標準時間帯以上にかかる旅行をした者 21) 激しい運動（例：マラソン，トライアスロン，又は競技レベルのスポーツ）を行う者 22) 治験責任医師が，治験実施計画書に不遵守のおそれがある又は何らかの理由により不適切であると判断した者 **以下，腎機能正常者に対する除外基準** 23) 治験薬の作用部位又は代謝に影響を与える可能性のある疾患を有する者 24) 臨床的に重要な免疫学的，心血管系，呼吸器系，代謝系，腎臓，肝臓，消化管，内分泌，血液，皮膚，性病，神経又は精神の疾患，又は他の主要な疾患の病歴又は現症を有する者 **以下，腎機能障害患者に対する除外基準** 25) 何らかの重篤な疾患を有する者（コントロールされた高血圧及び腎機能障害を原疾患とする合併症を除く）。安定，軽度，又は慢性の合併症を有する者は本治験に含めてもよい。 26) 高度の肝機能障害の合併症を有する者 27) スクリーニング来院時の血液及び尿検体で臨床検査値が基準範囲外である者［腎機能障害の影響によるものを除く。また血清 INR/プロトロンビン時間及び肝機能検査値（ビリルビン，ALT，AST）以外の臨床検査値の場合は治験責任医師が臨床的に重要でないと判断すれば本治験に含めてもよい］ 28) 腎移植を受けた者 29) 透析中の者
使用薬剤， ロット番号	**被験薬** ナルメフェン塩酸塩錠 20 mg（ナルメフェンとして 18 mg）：[redacted]
用量及び投与方法	腎機能が正常な被験者はグループ 1，腎機能障害患者は腎機能障害の重症度（軽度，中等度，及び高度）により，グループ 2，3，及び 4 に割付けた。Day 1 の空腹時にナルメフェン塩酸塩 20 mg を単回経口投与した。投与後 2 時間は直立又は半側臥位とした。中等度及び高度腎機能障

項目	内容
	害患者群（グループ 3 及び 4）への投与は，先行グループで 3 例以上から得られた，投与後 24 時間以上の安全性及び忍容性のデータ，及び薬物動態データの予備解析に基づき行った。本治験は，重症度が低い被験者での安全性が確認されたのちに，より重症度の重い被験者での試験へ進むデザインで行った。
投与期間	単回投与
目標被験者数	32 例（腎機能正常群 8 例，軽度腎機能障害群 8 例，中等度腎機能障害群 8 例，高度腎機能障害群 8 例）
目標被験者数の設定根拠	本治験の被験者数は，統計学的に検討されたものではなく，類似する一連の先行薬物動態試験の結果に基づいて設定された。一連の先行試験では，ナルメフェン塩酸塩 20 mg の単回投与後の平均 $AUC_{0\text{-}inf}$ は 131 ng·h/mL，標準偏差は 39.6 と推定されたが腎機能障害患者での標準偏差は不明であった。腎機能障害患者の AUC の標準偏差が腎機能正常者と同等であると仮定し，ガウス性を仮定した場合，有意水準 5%の両側検定において群間差平均 64 ng·h/mL を検出可能であり，検出力は 90%となる。
評価項目	**薬物動態** ナルメフェン及び主要代謝物ナルメフェン 3-O-グルクロニドの $AUC_{0\text{-}inf}$，$AUC_{0\text{-}t}$，$AUC_{0\text{-}72}$，AUC_%Extrap，C_{max}，CL/F（ナルメフェンのみ），MR，$t_{1/2}$，t_{max}，V_z/F（ナルメフェンのみ），$Ae_{0\text{-}72}$，CL_R **安全性** 有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，体重，体温，12 誘導心電図，身体所見
解析方法	• 各腎機能障害群と腎機能正常群における薬物動態パラメータ $AUC_{0\text{-}inf}$，$AUC_{0\text{-}t}$，C_{max}，及び $t_{1/2}$（すべて対数変換）の群間差を解析した。対数変換された薬物動態パラメータの推定値（及びその 95%信頼区間）は逆対数変換し，小数点以下 3 位まで算出した。4 群の腎機能別解析では年齢，体重，及び性別を共変量とした。腎機能障害による薬物動態パラメータへの影響は，混合モデルを用いて評価した。解析はナルメフェン及び代謝物ナルメフェン 3-O-グルクロニドの薬物動態に対して行った。 • ナルメフェン及びナルメフェン 3-O-グルクロニドの CL_R とクレアチニンクリアランス，ナルメフェン及びナルメフェン 3-O-グルクロニドの $AUC_{0\text{-}inf}$ とクレアチニンクリアランス，並びにナルメフェンの CL/F とクレアチニンクリアランスの関連性については線形回帰分析を用いて解析した。
治験依頼者	H. Lundbeck A/S

項目	内容
治験実施医療機関	ドイツ 1 施設
治験期間	2013 年 7 月 3 日～2014 年 8 月 14 日

2.7.6.3.8.2　治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.3.8-1 に示した。

表 2.7.6.3.8-1　　治験スケジュール

Visit/Period	Screening	Safety Baseline	Days						Follow-up[a]
Day	**-21 to -2**	**-1**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**10±2**
Screening and Baseline Procedures and Assessments									
Signed informed consent	√								
Demographics and height	√								
Relevant history (medical, psychiatric, neurological) and social habits	√								
Neurological examination	√								
Classification of renal function using the Cockcroft-Gault formula[b]	√								
Blood sampling for serology (HIV, HBsAg, anti-HCV)	√								
Inclusion/exclusion criteria	√	√							
Urine sampling for urine creatinine clearance analysis[c]		√							
IMP Administration and Pharmacokinetic Assessments									
IMP administration[d]			√						
Blood sampling for IMP and metabolite quantification[e]			√	√	√	√	√	√	
Urine sampling for IMP and metabolite quantification[f]			√	√	√	√			
Safety Assessments									
Adverse events[g]	√	√	√	√	√	√	√	√	√
Blood and urine sampling for clinical safety laboratory tests[h]	√	√		√		√			√
Vital signs[i]	√	√	√	√	√	√	√	√	√
Weight	√	√	√						√
Body temperature	√	√	√						√
Physical examination[j]	√					√			√
Neurological Examination	√								
ECG	√	√	√	√					√
Other Study Procedures									
Drug and alcohol screen	√	√					√	√	
Recent and concomitant medication	√	√	√	√	√	√	√	√	√
Pregnancy test[k]	√	√							√
Subjects confined to CRO		√	√	√	√	√			
Subjects on out-of-clinic basis	√						√	√	√

[a]The visit was to be scheduled as soon as possible after the day of withdrawal for subjects who did not complete the study.

[b]Estimated creatinine clearance was calculated by the Cockcroft-Gault formula at screening using the blood collected for the laboratory safety blood sample. These samples determined the concentration of serum creatinine in order to calculate the

creatinine clearance.

[c]Upon admission into the clinic, the subject emptied his/her bladder. Urine was then collected over 24 hours for creatinine determination. This estimation was used for final grouping of the subjects in the evaluation of the data and superseded the serum based values.

[d]The subject was dosed in the morning of Day 1 in the time interval 8 to 10 am.

[e]Blood samples (3 mL) for nalmefene and the main metabolite nalmefene 3-O-glucuronide were collected on Day 1 (pre-dose, and 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, and 14 hours post-dose), Day 2 (24 hours post-dose), Day 3 (48 hours post-dose), Day 4 (72 hours post-dose), Day 5 (96 hours post-dose) and Day 6 (120 hours post-dose).

[f]Urine collection for nalmefene and the main metabolite nalmefene 3-O-glucuronide took place over the following intervals: 0-24, 24-48, and 48-72 hours post-dose.

[g]Pre-treatment adverse events were recorded on the *Adverse Event Form* in the eCRF. Adverse events were collected during open questioning on Day 1 pre-dose, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, and 14 hours, further at 24, 48, 72, 96, and 120 hours post-dose and at the Follow-up Visit. In addition, all spontaneously reported adverse events were recorded on the *Adverse Event Form* in the eCRF. If the adverse event was a serious adverse event (SAE), the *Serious Adverse Event Report Form* must also have been completed.

[h]When the urine spot sampling coincided with the 24-hour urine collection intervals, the urine spot samples were taken from the start of each 24-hour interval.

[i]Vital signs were recorded at the Screening Visit, the Safety Baseline Visit (Day -1), and Day 1 at approximately 2, 4, and 8 hours post-dose. In addition, vital signs were recorded (once, in the morning) on Days 2, 3, 4, 5, 6 and at the Follow-up Visit. Respiratory rate was included at the Screening Visit, the Safety Baseline Visit (Day -1), and Day 1 at approximately 2 and 4 hours post-dose.

[j]Physical examination was performed at the Screening Visit, Day 4 (prior to discharge from the clinic), and the Follow-up Visit. The physical examination at the Screening Visit was considered the baseline physical examination.

[k]For women of childbearing potential, a serum pregnancy test was performed at the Screening Visit, at the Safety Baseline Visit (Day -1) and at the Follow-up Visit.

＜資料番号 5.3.3.3-02：Panel 3＞

2.7.6.3.8.3　試験結果

(1)　被験者の内訳

本治験に組入れられた被験者の内訳は，腎機能正常群 7 例，軽度腎機能障害群 9 例，中等度腎機能障害群 8 例，及び高度腎機能障害群 8 例であった。合計で 32 例が組入れられ，32 例が治験を完了した（資料番号 5.3.3.3-02：Table 1 参照）。

(2)　解析したデータセット

ASTS を安全性解析対象とした。ASTS のうち，治験実施計画書の選択基準/除外基準から逸脱した被験者を除外した被験者集団（PKS）を薬物動態解析対象とした。安全性解析対象及び薬物動態解析対象はいずれも 32 例であった（資料番号 5.3.3.3-02：Table 1 参照）。

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.3.8-2 に示した。被験者はすべて白人であった。全体で男性 20 例，女性 12 例であった。年齢は 41～69 歳で BMI は 18.9～31.8 kg/m^2 であった（資料番号 5.3.3.3-02：Table 2，Table 3 参照）。年齢，身長，体重，及び BMI の平均値は群間で同程度であった。腎機能正常者，中等度腎機能障害患者，及び高度腎機能障害患者では女性より男性

が多かった。

表 2.7.6.3.8-2　　人口統計学的及び他の基準値の特性（ASTS）

	Healthy N = 7	Mild Renal Impairment N = 9	Moderate Renal Impairment N = 8	Severe Renal Impairment N = 8
Sex				
Men	5 (71%)	4 (44%)	6 (75%)	5 (63%)
Women	2 (29%)	5 (56%)	2 (25%)	3 (38%)
Race				
White	7 (100%)	9 (100%)	8 (100%)	8 (100%)
Age (years)	56 (5.1)	63 (6.1)	57 (9.3)	61 (5.4)
Height (cm)	171 (10.3)	167 (7.2)	174 (9.2)	169 (8.5)
Weight (kg)	73.2 (11.35)	68.0 (9.06)	76.1 (17.82)	76.3 (10.38)
BMI (kg/m^2)	24.8 (1.82)	24.3 (1.80)	25.0 (4.41)	26.5 (1.94)
LBM (kg)	55.8 (9.54)	50.8 (7.29)	57.6 (11.59)	55.9 (8.84)

Number (%) of subjects is presented for sex and race; mean (SD) values are presented for all other variables.
N = number of subjects
＜資料番号 5.3.3.3-02：Panel 6＞

(4)　薬物動態

(a)　ナルメフェン

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，及び高度腎機能障害患者にナルメフェン塩酸塩 20 mg 単回経口投与後の血漿中ナルメフェン濃度（中央値）－時間プロファイルを図 2.7.6.3.8-1 に示した。ナルメフェン塩酸塩 20 mg を単回経口投与後のナルメフェンの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.3.8-3 に，ナルメフェンの薬物動態パラメータに対する腎機能障害の影響の要約を表 2.7.6.3.8-4 に示した。

$AUC_{0\text{-}inf}$ に基づくナルメフェンの全身曝露量は腎機能正常群と比べて，軽度腎機能障害群，中等度腎機能障害群，及び高度腎機能障害群でそれぞれ約 9%，39%，及び 143%高かった。腎機能正常群と比べて，高度腎機能障害群のナルメフェンの曝露量は統計学的に有意に増加した。

ナルメフェンの C_{max} は腎機能正常群と比べて，軽度腎機能障害群，中等度腎機能障害群，及び高度腎機能障害群でそれぞれ約 21%，37%，及び 64%高かった。腎機能正常群と比べて，高度腎機能障害群のナルメフェンの C_{max} は増加した。

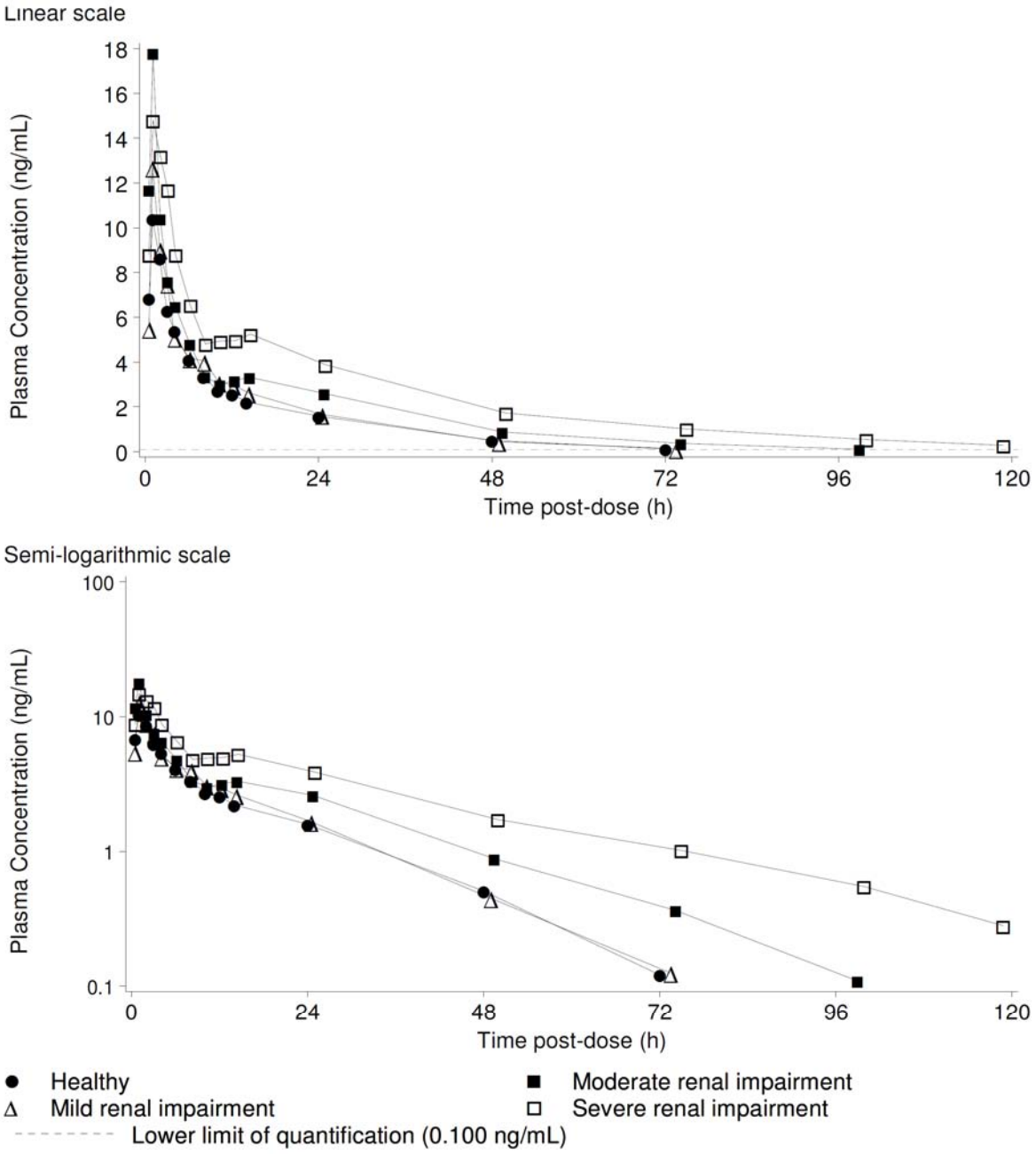
ナルメフェンは腎機能正常群，軽度腎機能障害群，中等度腎機能障害群，及び高度腎機能障害群のいずれでも投与後速やかに吸収され，t_{max} の中央値はいずれの群も投与後 1.00 時間であった。

$t_{1/2}$ の平均値は腎機能正常群で 16.5 時間，高度腎機能障害群で 27.0 時間であり，高度腎機能障害群は腎機能正常群と比べて長かった。軽度腎機能障害群及び中等度腎機能障害群の $t_{1/2}$ の平均値はそれぞれ 13.5 時間及び 18.2 時間で腎機能正常群と同程度であった。

CL/F の平均値は腎機能正常群と軽度腎機能障害群では同程度であり，中等度腎機能障害群及び高度腎機能障害群では腎機能正常群と比べてそれぞれ約 22%及び 56%低かった。

CL_R の平均値は中等度腎機能障害群及び高度腎機能障害群では腎機能正常群と比べて低かったが，軽度腎機能障害群では腎機能正常群と同程度であった。

CL_R 及び CL/F とクレアチニンクリアランスの間には線形関係があり，ナルメフェンのクリアランス（CL_R 及び CL/F としての評価）はクレアチニンクリアランスの上昇に伴って上昇した（資料番号 5.3.3.3-02：Panel 11，Panel 12 参照）。$AUC_{0\text{-}inf}$ とクレアチニンクリアランスの間にも線形関係があり，ナルメフェンの $AUC_{0\text{-}inf}$ はクレアチニンクリアランスの低下に伴って増加した。ナルメフェンの $AUC_{0\text{-}inf}$ とクレアチニンクリアランスの線形関係を図 2.7.6.3.8-2 に示した。



Renal function grouping based on Day −1 GFR.

図 2.7.6.3.8-1　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，及び高度腎機能障害患者にナルメフェン塩酸塩 20 mg 単回経口投与後の血漿中ナルメフェン濃度（中央値）ー時間プロファイル（PKS）

＜資料番号 5.3.3.3-02：Panel 8＞

表 2.7.6.3.8-3　　ナルメフェン塩酸塩 20 mg を単回経口投与後のナルメフェンの薬物動態パラメータの要約（PKS）

Parameter	Healthy N = 7	Mild Renal Impairment N = 9	Moderate Renal Impairment N = 8	Severe Renal Impairment N = 8
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	121 (13.8)	126 (17.8)	177 (38.9)	293 (27.6)
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	115 (15.0)	122 (17.2)	171 (39.0)	279 (26.4)
$AUC_{0\text{-}72}$ (ng·h/mL)	115 (14.0)	123 (17.2)	163 (35.6)	250 (24.0)
C_{max} (ng/mL)	12.8 (28.0)	14.1 (33.3)	18.0 (38.5)	20.8 (56.6)
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)
$t_{½}$ (h)	16.5 (52.0)	13.5 (23.1)	18.2 (36.7)	27.0 (22.4)
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)
$Ae_{0\text{-}72}$ (mg)	0.664 (35.8)	0.680 (45.3)	0.622 (49.8)	0.459 (49.4)
CL_R (L/h)	5.84 (35.6)	5.57 (38.4)	4.05 (45.1)	1.98 (65.6)

Median (min, max) data are presented for t_{max}; arithmetic mean (coefficient of variation [CV%]) data are presented for all other parameters.

N = number of subjects

＜資料番号 5.3.3.3-02：Panel 9＞

表 2.7.6.3.8-4　　ナルメフェンの薬物動態パラメータに対する腎機能障害の影響の要約（PKS）

Parameter	Group	N	LS Means	Comparison	Ratio (95% CI)
$AUC_{0\text{-}inf}$	Healthy	7	118		
(ng·h/mL)	Mild renal impairment	9	129	mild/healthy	1.093 (0.830, 1.440)
	Moderate renal impairment	8	163	moderate/healthy	1.385 (0.974, 1.967)
	Severe renal impairment	8	286	severe/healthy	2.426 (1.835, 3.207)
$AUC_{0\text{-}t}$	Healthy	7	112		
(ng·h/mL)	Mild renal impairment	9	124	mild/healthy	1.104 (0.841, 1.449)
	Moderate renal impairment	8	160	moderate/healthy	1.423 (1.001, 2.022)
	Severe renal impairment	8	276	severe/healthy	2.454 (1.922, 3.135)
C_{max}	Healthy	7	11.4		
(ng/mL)	Mild renal impairment	9	13.8	mild/healthy	1.209 (0.795, 1.838)
	Moderate renal impairment	8	15.6	moderate/healthy	1.374 (0.876, 2.155)
	Severe renal impairment	8	18.6	severe/healthy	1.638 (1.029, 2.608)
$t_{½}$	Healthy	7	15.5		
(h)	Mild renal impairment	9	12.9	mild/healthy	0.832 (0.564, 1.228)
	Moderate renal impairment	8	17.0	moderate/healthy	1.099 (0.722, 1.672)
	Severe renal impairment	8	25.4	severe/healthy	1.642 (1.104, 2.442)

CI = confidence interval; LS = least squares; N = number of subjects

＜資料番号 5.3.3.3-02：Panel 10＞

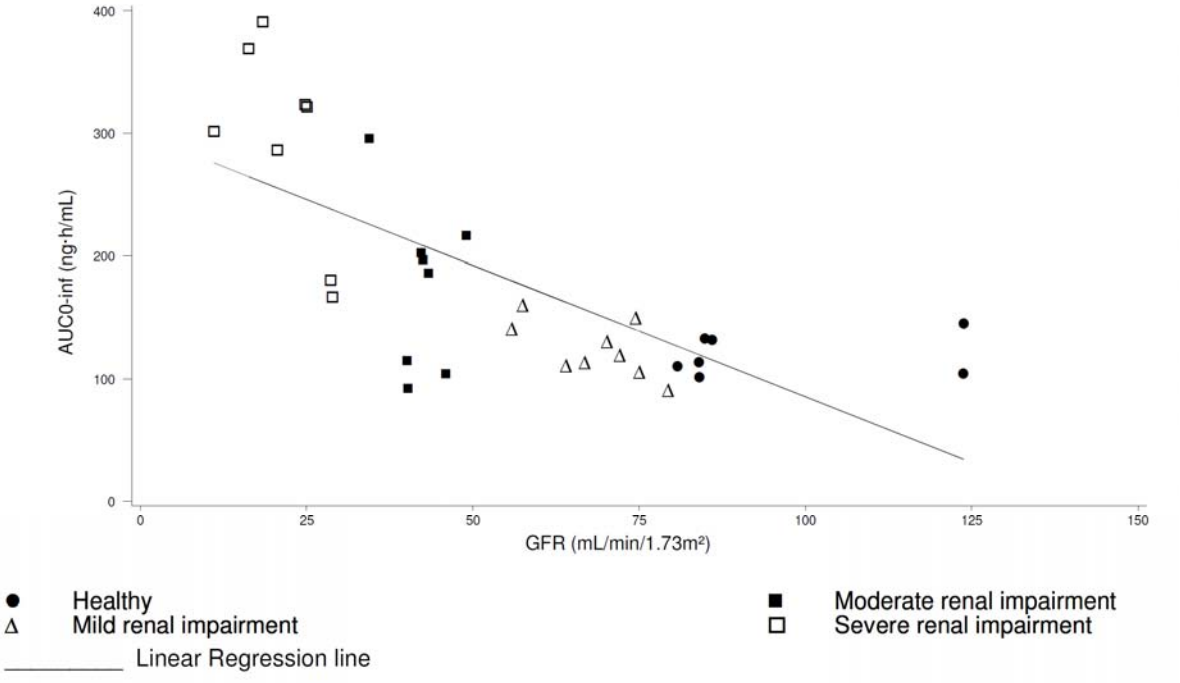


図 2.7.6.3.8-2　　ナルメフェンの $AUC_{0\text{-}inf}$ とクレアチニンクリアランス（GFR）の線形関係（PKS）

＜資料番号 5.3.3.3-02：Panel 13＞

(b)　ナルメフェン 3-O-グルクロニド

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，及び高度腎機能障害患者にナルメフェン塩酸塩 20 mg 単回経口投与後の血漿中ナルメフェン 3-O-グルクロニド濃度（中央値）ー時間プロファイルを図 2.7.6.3.8-3 に示した。ナルメフェン塩酸塩 20 mg を単回経口投与後のナルメフェン 3-O-グルクロニドの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.3.8-5 に，ナルメフェン 3-O-グルクロニドの薬物動態パラメータに対する腎機能障害の影響の要約を表 2.7.6.3.8-6 に示した。

$AUC_{0\text{-}inf}$ に基づくナルメフェン 3-O-グルクロニドの全身曝露量は腎機能正常群と比べて，軽度腎機能障害群，中等度腎機能障害群，及び高度腎機能障害群でそれぞれ約 22%，125%，及び 415%高かった。腎機能正常群と比べて，中等度腎機能障害群，及び高度腎機能障害群のナルメフェン 3-O-グルクロニドの全身曝露量は統計学的に有意に増加した。

ナルメフェン 3-O-グルクロニドの C_{max} は腎機能正常群と比べて，軽度腎機能障害群，中等度腎機能障害群，及び高度腎機能障害群でそれぞれ約 34%，44%，及び 77%高かった。腎機能正常群と比べて，高度腎機能障害群のナルメフェン 3-O-グルクロニドの C_{max} は増加した。

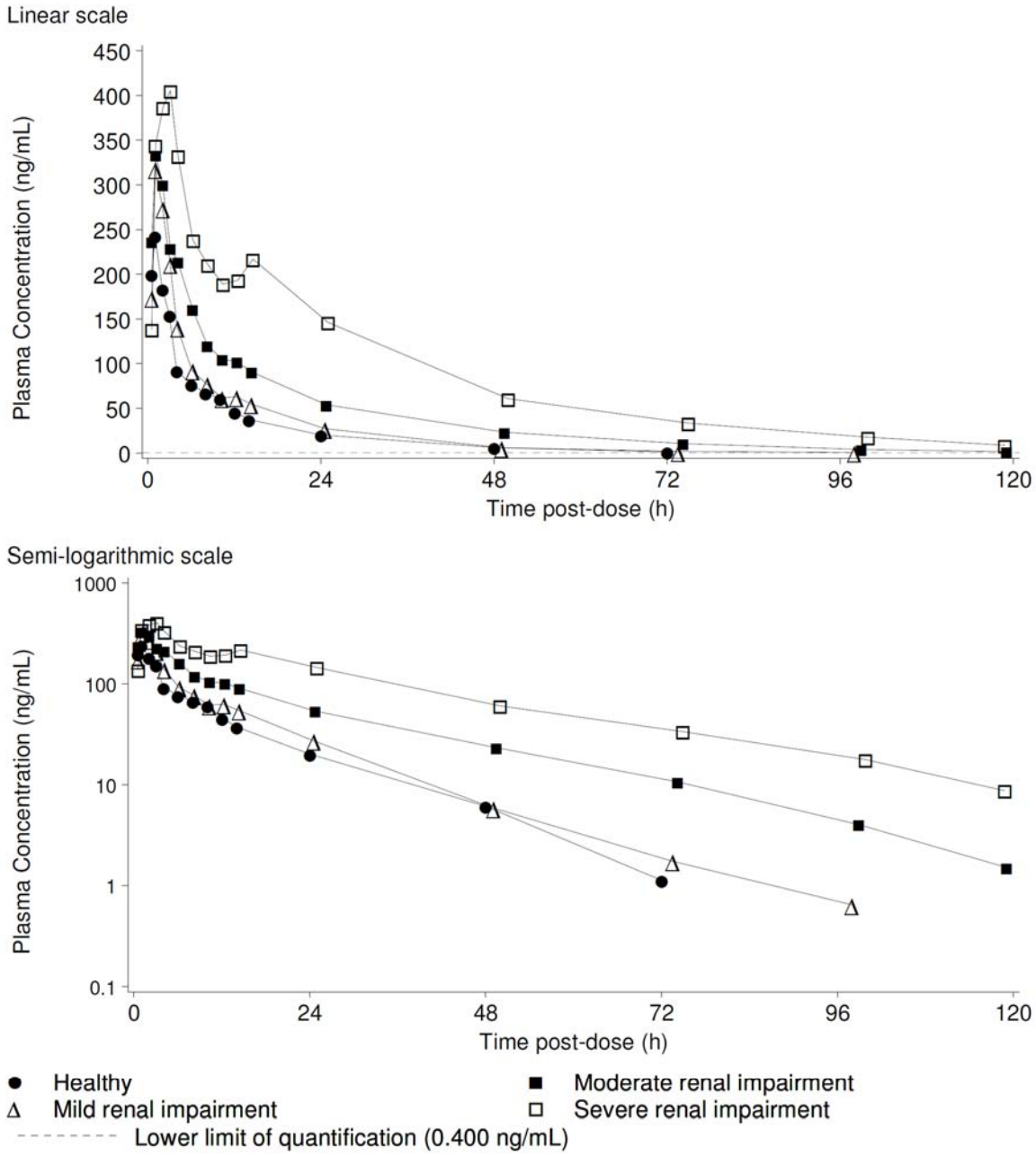
ナルメフェン 3-O-グルクロニドは腎機能正常群，軽度腎機能障害群，及び中等度腎機能障害群で投与後速やかに血漿中に現れ，t_{max} の中央値はいずれの群も投与後 1.00 時間であった。高度腎機能障害群の t_{max} の中央値は投与後 3.00 時間で他群より延長が認められた。

$t_{1/2}$ の平均値は腎機能正常群で 11.9 時間，軽度腎機能障害群で 12.6 時間，中等度腎機能障害群で 17.8 時間，高度腎機能障害群で 25.1 時間であり，腎機能障害の重症度に従って延長した。

腎機能正常群，軽度腎機能障害群，中等度腎機能障害群，及び高度腎機能障害群での $AUC_{0\text{-}inf}$ に基づくナルメフェン 3-O-グルクロニドの全身曝露量は，ナルメフェンの全身曝露量の，それぞれ約 17，21，30，及び 39 倍であった。

CL_R は腎機能障害の重症度に従って低下した。

CL_R とクレアチニンクリアランスの間には線形関係があり，ナルメフェン 3-O-グルクロニドの CL_R はクレアチニンクリアランスの上昇に伴って上昇した（資料番号 5.3.3.3-02：Panel 17 参照）。$AUC_{0\text{-}inf}$ とクレアチニンクリアランスの間にも線形関係があり，ナルメフェン 3-O-グルクロニドの $AUC_{0\text{-}inf}$ はクレアチニンクリアランスの低下に伴って増加した。ナルメフェン 3-O-グルクロニドの $AUC_{0\text{-}inf}$ とクレアチニンクリアランスの線形関係を図 2.7.6.3.8-4 に示した。



Renal function grouping based on Day -1 GFR.

図 2.7.6.3.8-3　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，及び高度腎機能障害患者にナルメフェン塩酸塩 20 mg 単回経口投与後の血漿中ナルメフェン 3-O-グルクロニド濃度（中央値）ー時間プロファイル（PKS）

＜資料番号 5.3.3.3-02：Panel 14＞

表 2.7.6.3.8-5　　ナルメフェン塩酸塩 20 mg を単回経口投与後のナルメフェン 3-O-グルクロニドの薬物動態パラメータの要約（PKS）

Parameter	Healthy N = 7	Mild Renal Impairment N = 9	Moderate Renal Impairment N = 8	Severe Renal Impairment N = 8
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	2027 (21.6)	2679 (33.2)	4817 (40.8)	10679 (29.1)
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	2008 (21.9)	2665 (33.5)	4759 (40.9)	10272 (28.3)
$AUC_{0\text{-}72}$ (ng·h/mL)	2000 (21.5)	2632 (32.5)	4533 (40.9)	9298 (27.6)
C_{max} (ng/mL)	263 (26.2)	371 (32.3)	382 (39.7)	438 (17.5)
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)
$t_{½}$ (h)	11.9 (15.0)	12.6 (22.1)	17.8 (30.4)	25.1 (20.8)
MR	17.2 (28.6)	20.9 (20.7)	30.0 (54.8)	38.7 (40.9)
$Ae_{0\text{-}72}$ (mg)	13.2 (16.5)	12.4 (23.2)	11.6 (20.4)	10.1 (35.6)
CL_R (L/h)	6.74 (19.1)	4.88 (18.2)	2.84 (33.4)	1.18 (40.4)

Median (min, max) data are presented for t_{max}; arithmetic mean (CV%) data are presented for all other parameters.

N = number of subjects

＜資料番号 5.3.3.3-02：Panel 15＞

表 2.7.6.3.8-6　　ナルメフェン 3-O-グルクロニドの薬物動態パラメータに対する腎機能障害の影響の要約（PKS）

Parameter	Group	N	LS Means	Comparison	Ratio (95% CI)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	Healthy	7	1919		
	Mild renal impairment	9	2349	mild/healthy	1.224 (0.933, 1.605)
	Moderate renal impairment	8	4324	moderate/healthy	2.253 (1.544, 3.287)
	Severe renal impairment	8	9875	severe/healthy	5.145 (3.476, 7.616)
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	Healthy	7	1901		
	Mild renal impairment	9	2337	mild/healthy	1.229 (0.932, 1.622)
	Moderate renal impairment	8	4273	moderate/healthy	2.247 (1.535, 3.291)
	Severe renal impairment	8	9523	severe/healthy	5.009 (3.404, 7.371)
C_{max} (ng/mL)	Healthy	7	247		
	Mild renal impairment	9	331	mild/healthy	1.341 (0.985, 1.825)
	Moderate renal impairment	8	357	moderate/healthy	1.444 (0.998, 2.088)
	Severe renal impairment	8	437	severe/healthy	1.769 (1.362, 2.296)
$t_{½}$ (h)	Healthy	7	12.3		
	Mild renal impairment	9	11.9	mild/healthy	0.969 (0.758, 1.240)
	Moderate renal impairment	8	17.4	moderate/healthy	1.423 (1.047, 1.933)
	Severe renal impairment	8	24.2	severe/healthy	1.976 (1.549, 2.520)

CI = confidence interval; LS = least squares; N = number of subjects

＜資料番号 5.3.3.3-02：Panel 16＞

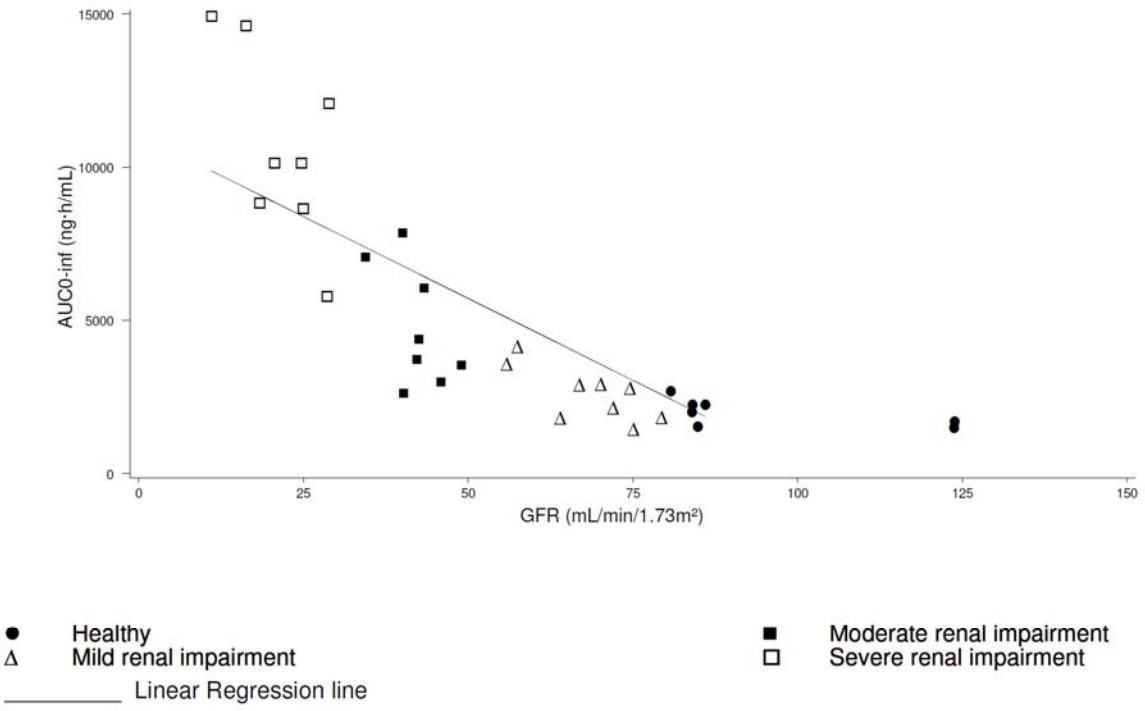


図 2.7.6.3.8-4　　ナルメフェン 3-O-グルクロニドの $AUC_{0\text{-}inf}$ とクレアチニンクリアランス（GFR）の線形関係（PKS）

＜資料番号 5.3.3.3-02：Panel 18＞

(5)　安全性

(a)　治験薬の曝露状況

32 例すべての被験者が，ナルメフェン塩酸塩 20 mg を単回経口投与された（資料番号 5.3.3.3-02：Listing 2 参照）。

(b)　有害事象

すべての有害事象を表 2.7.6.3.8-7 に，重症度別有害事象及び副作用を表 2.7.6.3.8-8～表 2.7.6.3.8-11 に示した。

有害事象の発現割合は，腎機能正常群 86%（6 例），軽度腎機能障害群 78%（7 例），中等度腎機能障害群 63%（5 例），高度腎機能障害群 100%（8 例）であった。発現割合が最も高かった有害事象は疲労（腎機能正常群 57%，軽度腎機能障害群 22%，中等度腎機能障害群 38%，高度腎機能障害群 63%）であった。ほとんどの有害事象が軽度で，治験薬との関連性は「possibly」又は「probably」と判断された。ほとんどの有害事象は処置なく回復した（資料番号 5.3.3.3-02：Listing 15 参照）。

表 2.7.6.3.8-7　　すべての有害事象（ASTS）

	Healthy			Mild renal impairment			Moderate renal impairment			Severe renal impairment			Overall		
SOC and preferred term[a]	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
Total Number of Subjects	7			9			8			8			32		
Subjects with Adverse Events	6	(86%)	23	7	(78%)	13	5	(63%)	15	8	(100%)	19	26	(81%)	70
神経系障害	5	(71%)	7	4	(44%)	7	4	(50%)	6	5	(63%)	7	18	(56%)	27
浮動性めまい	3	(43%)	3	3	(33%)	3	2	(25%)	2	4	(50%)	5	12	(38%)	13
頭痛	2	(29%)	2	1	(11%)	2	1	(13%)	1	1	(13%)	2	5	(16%)	7
錯感覚	2	(29%)	2				2	(25%)	2				4	(13%)	4
体位性めまい				2	(22%)	2							2	(6%)	2
味覚異常							1	(13%)	1				1	(3%)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	4	(57%)	5	2	(22%)	2	3	(38%)	4	5	(63%)	6	14	(44%)	17
疲労	4	(57%)	4	2	(22%)	2	3	(38%)	3	5	(63%)	5	14	(44%)	14
無力症	1	(14%)	1				1	(13%)	1				2	(6%)	2
不快感										1	(13%)	1	1	(3%)	1
胃腸障害	2	(29%)	6				2	(25%)	2	3	(38%)	5	7	(22%)	13
悪心	2	(29%)	3				2	(25%)	2	3	(38%)	5	7	(22%)	10
口の錯感覚	1	(14%)	2										1	(3%)	2
嘔吐	1	(14%)	1										1	(3%)	1
筋骨格系および結合組織障害	2	(29%)	2	3	(33%)	3							5	(16%)	5
筋痙縮				3	(33%)	3							3	(9%)	3
筋緊張	1	(14%)	1										1	(3%)	1
筋肉痛	1	(14%)	1										1	(3%)	1
代謝および栄養障害	2	(29%)	2				1	(13%)	1				3	(9%)	3
食欲減退	2	(29%)	2				1	(13%)	1				3	(9%)	3
精神障害	1	(14%)	1				1	(13%)	1				2	(6%)	2
多幸気分							1	(13%)	1				1	(3%)	1
不眠症	1	(14%)	1										1	(3%)	1
臨床検査				1	(11%)	1							1	(3%)	1
血中ビリルビン増加				1	(11%)	1							1	(3%)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害							1	(13%)	1				1	(3%)	1
口腔咽頭痛							1	(13%)	1				1	(3%)	1
血管障害										1	(13%)	1	1	(3%)	1
ほてり										1	(13%)	1	1	(3%)	1

[a]MedDRA Version 16.1

Renal function grouping based on Day -1 glomerular filtration rate (GFR) (estimated using creatinine clearance calculated from a 24-hour urinary collection and adjusted for body surface and expressed compared to the average sized person as mL/min/1.73m^2)

Sorting is done after number of subjects experiencing the specific adverse event.

n: Number of subjects

E: Number of events

＜資料番号 5.3.3.3-02：Table 17＞

(c)　治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

重症度別有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.6.3.8-8～表 2.7.6.3.8-11 に示した。

1 件の軽度の口腔咽頭痛を除き，いずれの有害事象も治験薬との関連性は「possibly」又は「probably」と判断された。

(d) 死亡，その他の重篤な有害事象

i) 死亡

本治験で死亡は報告されなかった。

ii) その他の重篤な有害事象

本治験でその他の重篤な有害事象は認められなかった。

(e) 投与中止に至った有害事象

本治験で投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(f) 臨床検査

有害事象として報告された 1 例の軽度腎機能障害患者に発現した血中ビリルビン増加を除き，臨床的に重要な臨床検査値の変動は認められなかった。

(g) バイタルサイン及び体重

有害事象として報告された 1 例の軽度腎機能障害患者に発現した起立性収縮期血圧低下に伴う体位性めまいを除き，臨床的に重要なバイタルサインの変動は認められなかった。

臨床的に重要な体重及び体温の変動は認められなかった。

(h) 心電図検査

臨床的に重要な心電図検査値の変動は認められなかった。

(6) 結論

- ナルメフェン塩酸塩 20 mg を単回経口投与後のナルメフェン及びナルメフェン 3-O-グルクロニドの全身曝露量は腎機能障害の重症度に従って増加した。$AUC_{0\text{-}inf}$ に基づくナルメフェンの全身曝露量は，腎機能正常群と比べて軽度腎機能障害群，中等度腎機能障害群，及び高度腎機能障害群でそれぞれ約 9%，39%，及び 143%高かった。$AUC_{0\text{-}inf}$ に基づく主要代謝物ナルメフェン 3-O-グルクロニドの全身曝露量は腎機能正常群と比べて，軽度腎機能障害群，中等度腎機能障害群，及び高度腎機能障害群でそれぞれ約 22%，125%，及び 415%高かった。
- いずれの群でもナルメフェンは速やかに吸収され，t_{max} の中央値は投与後 1.00 時間であった。代謝物ナルメフェン 3-O-グルクロニドも腎機能正常群，軽度腎機能障害群及び中等度腎機能障害群では速やかに生成され，t_{max} の中央値は投与後 1.00 時間であった。高度腎機能障害群ではナルメフェン 3-O-グルクロニドは徐々に生成され，t_{max} の中央値は投与後 3.00 時間であった。
- ナルメフェン及びナルメフェン 3-O-グルクロニドの C_{max} は腎機能正常群と比べて腎機能障害群でそれぞれ約 21%～64%及び約 34%～77%高く，腎機能障害の重症度に従って増加した。

- ナルメフェン及びナルメフェン 3-O-グルクロニドの $t_{1/2}$ の平均値は腎機能正常群と比べて高度腎機能障害群で延長した。
- ナルメフェンの CL/F は腎機能正常群と軽度腎機能障害群では同程度であり, 中等度腎機能障害群及び高度腎機能障害群では腎機能正常群と比べて低かった。
- ナルメフェン 3-O-グルクロニドの全身曝露量は，腎機能正常群ではナルメフェンの全身曝露量の約 17 倍で，高度腎機能障害群では約 39 倍であった。
- 軽度腎機能障害群のナルメフェンの CL_R が腎機能正常群と同程度であったのを除き，ナルメフェン及びナルメフェン 3-O-グルクロニドの CL_R は腎機能障害の重症度に従って低下した。
- 本治験ではナルメフェン塩酸塩 20 mg の単回経口投与はいずれの群でも忍容性は良好であった。腎機能障害患者でのナルメフェン及びナルメフェン 3-O-グルクロニドの曝露量の増加によるナルメフェンの安全性又は忍容性への明らかな影響は認められなかった。

2.7.6.3.8.4　付録

表 2.7.6.3.8-8　　重症度別有害事象及び副作用－腎機能正常群－（ASTS）

	Possibly or probably related						Not related					
	Mild		Moderate		Severe		Mild		Moderate		Severe	
Preferred term[a]	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Total Number of Subjects	7		7		7		7		7		7	
Subjects with Adverse Events	6 (86%)	16	2 (29%)	2	2 (29%)	5	0		0		0	
疲労	2 (29%)	2			2 (29%)	2						
浮動性めまい	1 (14%)	1			2 (29%)	2						
悪心	1 (14%)	1	2 (29%)	2								
食欲減退	2 (29%)	2										
頭痛	2 (29%)	2										
錯感覚	2 (29%)	2										
口の錯感覚	1 (14%)	2										
無力症	1 (14%)	1										
不眠症	1 (14%)	1										
筋緊張	1 (14%)	1										
筋肉痛	1 (14%)	1										
嘔吐					1 (14%)	1						

[a]MedDRA Version 16.1

Renal function grouping based on Day -1 glomerular filtration rate (GFR) (estimated using creatinine clearance calculated from a 24-hour urinary collection and adjusted for body surface and expressed compared to the average sized person as mL/min/1.73m^2)

Sorting is done after number of subjects experiencing the specific adverse event.

n: Number of subjects

E: Number of events

＜資料番号 5.3.3.3-02：Table 19＞

表 2.7.6.3.8-9　　重症度別有害事象及び副作用－軽度腎機能障害群－（ASTS）

	Possibly or probably related						Not related					
	Mild		Moderate		Severe		Mild		Moderate		Severe	
Preferred term[a]	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Total Number of Subjects	9		9		9		9		9		9	
Subjects with Adverse Events	7 (78%)	11	1 (11%)	2	0		0		0		0	
浮動性めまい	2 (22%)	2	1 (11%)	1								
筋痙縮	2 (22%)	2	1 (11%)	1								
体位性めまい	2 (22%)	2										
疲労	2 (22%)	2										
頭痛	1 (11%)	2										
血中ビリルビン増加	1 (11%)	1										

[a]MedDRA Version 16.1

Renal function grouping based on Day -1 glomerular filtration rate (GFR) (estimated using creatinine clearance calculated from a 24-hour urinary collection and adjusted for body surface and expressed compared to the average sized person as mL/min/1.73m^2)

Sorting is done after number of subjects experiencing the specific adverse event.

n: Number of subjects

E: Number of events

＜資料番号 5.3.3.3-02：Table 19＞

表 2.7.6.3.8-10　重症度別有害事象及び副作用－中等度腎機能障害群－（ASTS）

	Possibly or probably related						Not related					
	Mild		Moderate		Severe		Mild		Moderate		Severe	
Preferred term[a]	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Total Number of Subjects	8		8		8		8		8		8	
Subjects with Adverse Events	5 (63%)	14	0		0		1 (13%)	1	0		0	
疲労	3 (38%)	3										
浮動性めまい	2 (25%)	2										
悪心	2 (25%)	2										
錯感覚	2 (25%)	2										
無力症	1 (13%)	1										
食欲減退	1 (13%)	1										
味覚異常	1 (13%)	1										
多幸気分	1 (13%)	1										
頭痛	1 (13%)	1										
口腔咽頭痛							1 (13%)	1				

[a]MedDRA Version 16.1

Renal function grouping based on Day -1 glomerular filtration rate (GFR) (estimated using creatinine clearance calculated from a 24-hour urinary collection and adjusted for body surface and expressed compared to the average sized person as mL/min/1.73m^2)

Sorting is done after number of subjects experiencing the specific adverse event.

n: Number of subjects

E: Number of events

＜資料番号 5.3.3.3-02：Table 19＞

表 2.7.6.3.8-11　重症度別有害事象及び副作用－高度腎機能障害群－（ASTS）

	Possibly or probably related						Not related					
	Mild		Moderate		Severe		Mild		Moderate		Severe	
Preferred term[a]	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Total Number of Subjects	8		8		8		8		8		8	
Subjects with Adverse Events	8 (100%)	17	1 (13%)	2	0		0		0		0	
疲労	4 (50%)	4	1 (13%)	1								
浮動性めまい	4 (50%)	5										
悪心	3 (38%)	5										
頭痛	1 (13%)	2										
不快感			1 (13%)	1								
ほてり	1 (13%)	1										

[a]MedDRA Version 16.1

Renal function grouping based on Day -1 glomerular filtration rate (GFR) (estimated using creatinine clearance calculated from a 24-hour urinary collection and adjusted for body surface and expressed compared to the average sized person as mL/min/1.73m^2)

Sorting is done after number of subjects experiencing the specific adverse event.

n: Number of subjects

E: Number of events

＜資料番号 5.3.3.3-02：Table 19＞