

審議結果報告書

平成 30 年 11 月 20 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] セリシクロ錠10mg
[一 般 名] ナルメフェン塩酸塩水和物
[申 請 者 名] 大塚製薬株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 29 年 10 月 17 日

[審 議 結 果]

平成 30 年 11 月 9 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は劇薬に該当すると判断する。

[承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、アルコール依存症治療を適切に実施することができる医師によってのみ本剤が処方されるよう、適切な措置を講じること。

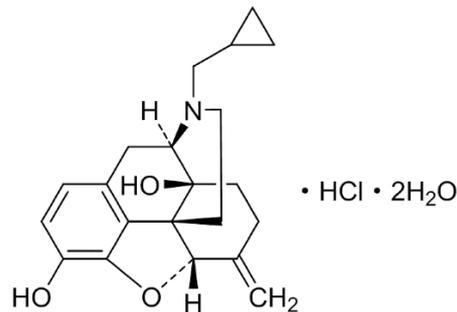
審査報告書

平成 30 年 10 月 29 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] セリンクロ錠 10 mg
[一 般 名] ナルメフェン塩酸塩水和物
[申 請 者] 大塚製薬株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 10 月 17 日
[剤形・含量] 1 錠中にナルメフェン塩酸塩水和物を 10.959 mg (ナルメフェン塩酸塩として 10 mg) 含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式： C₂₁H₂₅NO₃•HCl•2H₂O

分子量： 411.92

化学名：

(日 本 名) (5S)-17-(シクロプロピルメチル)-4,5-エポキシ-6-メチレンモルヒナン-3,14-ジオール一塩酸塩二水和物

(英 名) (5S)-17-(Cyclopropylmethyl)-4,5-epoxy-6-methylenemorphinan-3,14-diol monohydrochloride dihydrate

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第三部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のアルコール依存症患者における飲酒量の低減に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

- [効能又は効果] アルコール依存症患者における飲酒量の低減
- [用法及び用量] 通常、成人にはナルメフェン塩酸塩として1回10mgを飲酒の1～2時間前に経口投与する。ただし、1日1回までとする。なお、症状により適宜増量することができるが、1日量は20mgを超えないこと。
- [承認条件] 1.医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2.本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、アルコール依存症治療を適切に実施することができる医師によってのみ本剤が処方されるよう、適切な措置を講じること。

審査報告(1)

平成30年6月29日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名]	セリンクロ錠 10 mg
[一般名]	ナルメフェン塩酸塩水和物
[申請者]	大塚製薬株式会社
[申請年月日]	平成29年10月17日
[剤形・含量]	1錠中にナルメフェン塩酸塩水和物を 10.959 mg (ナルメフェン塩酸塩として 10 mg) 含有する錠剤
[申請時の効能・効果]	アルコール依存症患者における飲酒量の低減
[申請時の用法・用量]	通常、成人にはナルメフェン塩酸塩として1回10 mgを飲酒のおそれがある場合に経口投与する。ただし、1日1回までとする。なお、症状により適宜増量することができるが、1日量は20 mgを超えないこと。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	14
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	19
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	30
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	52
9. 審査報告(1)作成時における総合評価.....	52

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

アルコール依存症は、依存症候群の一種で、飲酒に関連した重大な社会的、対人的又は健康的問題を有するにも関わらず、飲酒行動の継続を示す認知的、行動的、生理的症候を特徴とする精神疾患である。主な症状として、強迫的な飲酒行動、アルコールに対する耐性の上昇、アルコールが体内から消失した際の離脱症状が認められる（DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル 新訂版. 医学書院; 2004. p211-2）。

本薬は1960年代に米国ロックフェラー大学により創製された選択的オピオイド受容体調節薬であり、 μ 及び δ オピオイド受容体に対するアンタゴニスト作用、並びに κ オピオイド受容体に対する部分アゴニスト作用を有する。

海外では1995年に米国でオピオイドによる作用（呼吸抑制を含む）への拮抗及びオピオイド過量投与時の治療の効能・効果で初めて承認された。アルコール依存症に関連する効能・効果では、2011年に臨床試験が開始され、2013年2月に欧州で初めて承認されて以来、2017年8月現在、42の国又は地域で承認されている。

本邦での申請効能・効果に対する開発は、2015年2月から開始され、今般申請者は、本剤のアルコール依存症患者における飲酒量の低減に対する有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請を行った。

本邦では、アルコール依存症に関連する効能・効果を有する医薬品として、「慢性アルコール中毒及び過飲酒者に対する抗酒療法」を効能・効果としてシアナミドが、「慢性アルコール中毒に対する抗酒療法」を効能・効果としてジスルフィラムが、さらに「アルコール依存症患者における断酒維持の補助」を効能・効果としてアカンプロサートカルシウムが承認されているが、「アルコール依存症患者における飲酒量の低減」を効能・効果とする薬剤は存在しない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬のナルメフェン塩酸塩水和物は、デンマークの H.Lundbeck A/S 及びイタリアの Lundbeck Pharmaceuticals Italy S.p.A によりそれぞれ MF（MF 登録番号 229MF10109 及び 229MF10110）に登録されている。

2.1.1 特性

別添のとおりである。

2.1.2 製造方法

別添のとおりである。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR、HPLC、塩化物）、旋光度、純度試験（重金属、類縁物質<HPLC>、残留溶媒<GC>）、水分、強熱残分、粒子径及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

別添のとおりである。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1錠中に原薬 10.959 mg (ナルメフェン塩酸塩として 10 mg) を含有する即放性の錠剤である。製剤には、結晶セルロース、無水乳糖、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 400 及び酸化チタンが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造方法は、[]、[]、[]、[]及び充填・包装・表示・保管・試験からなり、重要工程として、[]及び[]工程が設定されている。また、[]及び[]工程に工程管理が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (UV、HPLC)、純度試験 (類縁物質<HPLC>)、製剤均一性 (含量均一性<HPLC>)、溶出性及び定量法 (HPLC) が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 1 のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 1 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産/3 ロット	25°C	60%RH	ポリプロピレン/アルミニウム箔	24 カ月
加速試験	実生産/3 ロット	40°C	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、ポリプロピレンフィルム/アルミニウム箔から構成される PTP に包装して室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は [] カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。なお、本品目においては、MF に係る資料が MF 登録者から別途提出されており、機構において MF に関する資料について審査を行った結果は、別添のとおりである。

2.R.1 製剤の水分含量について

機構は、製剤の長期保存試験及び加速試験において、経時的な水分含量の増加、崩壊時間の短縮及び硬度の低下が認められたことから、水分含量の増加が製剤に与える影響を説明した上で、規格及び試験方法に水分に関する項目を設定する必要があるか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、無包装状態の製剤で実施した 3 カ月間の安定性試験 (30°C/75%RH) において、水分含量は、[] カ月時点で [] ~ [] %まで増加したものの、それ以降、増加が認められなかったことから、[] カ月時点で当該試験条件下での平衡値に達していると考えられることを説明した。その上で申請者は、当該安定性試験において以下の点が確認がされていることから、[] %程度までの水分含量の増加は製剤の品質に影響を与えないと判断したことを説明した。

- 崩壊時間の短縮が認められているものの、溶出性への影響は認められていないこと。
- 硬度の低下が認められるものの、日本病院薬剤師会による基準¹⁾ (硬度 2.0 kp 以上) に適合しており、製剤の取扱いに大きな支障はないと考えられること。
- 本剤には苦みの防止を目的としたコーティングがなされており、一般的に [] の低下が生じうる原因となる [] や []、[] 等は認めれていないこと。

1) 錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報 改訂 6 版. 医薬ジャーナル社; 2009 p442-4

また申請者は、長期保存試験（25°C/60%RH）（表1）において、水分含量は■カ月時点で概ね当該試験条件下での平衡値（■■～■■%）となり、その後■カ月時点においても明らかな増加は認められていないこと、■カ月時点までの試験成績において、水分含量以外の品質特性にも明確な変化がないことを踏まえると、有効期間内に水分含量の増加により、品質に影響が生じる可能性は低いと考えられることから、製剤の規格及び試験方法に水分に関する項目を設定する必要はないと考えることを説明した。なお申請者は、継続中の安定性試験において、品質への影響が認められた場合には、水分の管理方法について再度検討することを説明した。

機構は、以上について了承した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬理試験として、本薬を用いた効力を裏付ける試験及び安全性薬理試験の成績が提出された。また、一部の試験では本薬の主要代謝物であるナルメフェン 3-O-グルクロン酸抱合体、ナルメフェン 3-O-硫酸抱合体、ノルナルメフェン又はノルナルメフェン 3-O-硫酸抱合体についても検討が行われた。なお、特に記載のない限り、本薬の量はナルメフェンの量で、数値は平均値又は平均値±標準誤差で示している。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 各種受容体等に対する評価

3.1.1.1 本薬の各種受容体等に対する親和性

各種受容体²⁾、イオンチャネル³⁾、トランスポーター⁴⁾及び酵素⁵⁾に対する本薬の結合親和性（10 µmol/L）又は阻害活性（0.001～10 µmol/L）を検討した結果、ヒトの組換え型 µ、ラットの組換え型 κ 及びヒトの組換え型 δ オピオイド受容体に親和性が認められた（参考 CTD 4.2.1.1-01、CTD 4.2.1.1-02）。

ヒトの組換え型 µ、κ 又は δ オピオイド受容体を発現させた細胞の膜画分を用いて本薬のオピオイド受容体に対する結合親和性を検討した結果、本薬の µ、κ 及び δ オピオイド受容体に対する K_i はそれぞれ 0.20～1.3、0.31～1.1 及び 16～53 nmol/L であった（CTD 4.2.1.1-03）。

3.1.1.2 本薬のオピオイド受容体に対する作用

-
- 2) アセチルコリン受容体（ニコチン性（ $\alpha_4\beta_2$ 、筋肉型）、ムスカリン性（ M_1 、 M_2 、 M_3 、 M_4 、 M_5 ））、アデノシン受容体（ A_1 、 A_{2A} 、 A_3 ）、アドレナリン受容体（ α_{1a} 、 α_{1b} 、 α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 、 α_{2c} 、 β_1 、 β_2 、 β_3 ）、イノシトール三リン酸受容体、イミダゾリン受容体（ I_1 ）、ウロテンシン受容体、エストロゲン受容体（ $ER\alpha$ ）、エンドセリン受容体（ ET_A 、 ET_B ）、オピオイド受容体（ δ 、 κ 、 μ 、ORL1）、カンナビノイド受容体（ CB_1 ）、 γ -アミノ酪酸受容体（ $GABA_A$ 、 $GABA_B$ ）、グリシン受容体、グルココルチコイド受容体、グルタミン酸受容体（AMPA、カイニン酸、NMDA）、血管作動性腸管ペプチド受容体（ $VPAC_1$ ）、C-X-C ケモカイン受容体（ $CXCR4$ ）、甲状腺ホルモン受容体、コレシストキニン受容体（ CCK_2 ）、シグマ受容体、腫瘍壊死因子 α 受容体、セロトニン受容体（5-HT₁、5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{1C}、5-HT_{1D}、5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、5-HT_{2C}、5-HT₃、5-HT_{4e}、5-HT₆、5-HT₇）、ソマトスタチン受容体（ sst_4 ）、ドパミン受容体（ D_1 、 D_2 、 D_{2S} 、 D_3 、 $D_{4.4}$ ）、ニューロキニン受容体（ NK_1 、 NK_2 ）、ニューロペプチド受容体（ Y_1 ）、バソプレシン受容体（ V_{1a} 、 V_2 ）、P2X 受容体、ヒスタミン受容体（ H_1 、 H_2 、 H_3 、 H_4 ）、フェンサイクリジン受容体、フォルスコリン受容体、ペルオキシソーム増殖活性化受容体（ $PPAR\gamma$ ）、ベンゾジアゼピン受容体（中枢）、ホルボールエステル受容体、メラトニン凝集ホルモン受容体 1、メラトニン受容体（ MT_1 、 MT_3 ）、メラノコルチン受容体（ MC_1 、 MC_3 、 MC_4 ）、モチリン受容体、ロイコトリエン受容体（ LTB_4 、 LTD_4 ）、ロリプラム受容体
 - 3) 塩素イオンチャネル（ γ -アミノ酪酸作動性）、カリウムチャネル（ATP 感受性、カルシウム依存型、電位依存性）、カルシウムチャネル（L 型（ジヒドロピリジン部位、ジルチアゼム部位、ベラパミル部位）、N 型）、ナトリウムチャネル（サイト 1、サイト 2）
 - 4) アデノシントランスポーター、 γ -アミノ酪酸トランスポーター、コリントランスポーター、セロトニントランスポーター、ドパミントランスポーター及びノルアドレナリントランスポーター
 - 5) アセチルコリンエステラーゼ、アンジオテンシン転換酵素、カスパーゼ（caspase-3）、カルモジュリンキナーゼ（ $CaMK2\alpha$ ）、シクロオキシゲナーゼ（ COX_1 ）、炭酸脱水酵素 II、ホスフォジエステラーゼ（ $PDE2A_1$ 、 $PDE3B$ 、 $PDE5$ 、 $PDE6$ ）、マトリクスメタロプロテアーゼ（ $MMP-1$ 、 $MMP-3$ ）、モノアミンオキシダーゼ（MAO-A）、Lyn A キナーゼ、p38 α キナーゼ

ヒトの組換え型 μ 、 κ 又は δ オピオイド受容体を発現させた細胞を用いて本薬のオピオイド受容体に対する機能を検討した結果、 μ オピオイド受容体に対してはアンタゴニスト ($K_i = 0.18 \sim 1.0$ nmol/L) 及び部分アゴニスト ($EC_{50} = 0.64$ nmol/L、 $IA = 41\%$)、 κ オピオイド受容体に対しては部分アゴニスト ($EC_{50} = 0.52$ nmol/L、 $IA = 52 \sim 76\%$)、 δ オピオイド受容体に対してはアンタゴニスト ($K_i = 2.6 \sim 13$ nmol/L) として作用した (CTD 4.2.1.1-03)。

モルモット摘出回腸を用いて電気刺激に応じた筋攣縮に対する本薬 (5~100 nmol/L) の作用を検討した結果、影響は認められなかった。一方、モルモット摘出回腸を用いて電気刺激に応じた筋攣縮に対するモルヒネの抑制作用に対する本薬 (0.25~1 nmol/L) の作用を検討した結果、モルヒネの濃度反応曲線が本薬の濃度依存的に右シフトした。以上より申請者は、本薬は μ オピオイド受容体アンタゴニスト作用を示すと考えることを説明した (参考 CTD 4.2.1.1-04)。

マウスに本薬 (1~100 mg/kg) を皮下投与し、鎮痛作用をテイルフリック試験⁶⁾及びライジング試験⁷⁾で検討した結果、鎮痛作用は認められなかった。一方、マウス又はラットにモルヒネを皮下投与した後に本薬を投与⁸⁾してモルヒネによる鎮痛作用に対する拮抗作用をテイルフリック試験⁶⁾で検討した結果、 ID_{50} はマウスで 0.004 mg/kg (皮下投与) 及び 0.2 mg/kg (経口投与)、ラットで 0.008 mg/kg (静脈内投与) 及び 0.4 mg/kg (経口投与) であった (参考 CTD 4.2.1.1-08)。以上より申請者は、鎮痛作用が認められなかったことから本薬はオピオイド受容体アゴニスト作用を示さないと考えること、モルヒネの鎮痛作用に対する拮抗作用を示したことから本薬は μ オピオイド受容体アンタゴニスト作用を示すと考えることを説明した。

3.1.1.3 本薬のオピオイド受容体占有率

本薬遊離塩基 (0.01~1 mg/kg) を皮下投与した 1 時間後のラットの脳切片を用いて μ オピオイド受容体の占有率を検討した結果、 ED_{50} は 0.029 mg/kg であった (参考 CTD 4.2.1.1-10)。

本薬遊離塩基 (0.01~1 mg/kg) を皮下投与したラットの脳ホモジネートを用いて μ 、 κ 及び δ オピオイド受容体占有率を検討した結果、占有率はそれぞれ 43~99、52~93 及び 58~84% であった (参考 CTD 4.2.1.1-11)。

3.1.1.4 代謝物のオピオイド受容体に対する阻害活性 (参考 CTD 4.2.1.1-05、CTD 4.2.1.1-06、CTD 4.2.1.1-07)

モルモット脳から調製した膜画分及びヒトの組換え型 μ 、 κ 又は δ オピオイド受容体を発現させた細胞を用いてナルメフェン 3-O-グルクロン酸抱合体、ノルナルメフェン、ナルメフェン 3-O-硫酸抱合体及びノルナルメフェン 3-O-硫酸抱合体のオピオイド受容体に対する阻害活性を検討した結果、表 2 のとおりであった。

表 2 μ 、 κ 及び δ オピオイド受容体に対する代謝物の阻害活性

代謝物	IC_{50} (nmol/L)		
	μ	κ	δ
ナルメフェン 3-O-グルクロン酸抱合体	810 ^{a)}	5064 ^{a)}	- a、b)
ノルナルメフェン	18.7 ^{a)}	917 ^{a)}	279 ^{a)}
ナルメフェン 3-O-硫酸抱合体	1.80~3 ^{c)}	6 ^{c)}	68~176 ^{c)}
ノルナルメフェン 3-O-硫酸抱合体	843~895 ^{c)}	9723 ^{c)}	> 30000 ^{c)}

a) モルモット脳から調製した膜標本を用いて検討された。

b) 最高用量である 10 μ mol/L における阻害割合は 51% であったが、他の濃度での試験結果がないため IC_{50} は算出できなかった。

c) ヒトの組換え型受容体を発現させた細胞を用いて検討された。

6) 尾に熱刺激を与え、尾を動かすまでの時間を計測した。

7) 0.5%酢酸又は 0.1%パラフェニルキノリンを腹腔内に注射し、ライジングの回数を計測した。

8) マウスではモルヒネを投与した 20 分後、ラットではモルヒネを投与した 15 分後 (静脈内投与の場合) 又は 3 時間後 (経口投与の場合) に本薬を投与した。

3.1.1.5 代謝物のオピオイド受容体に対する作用

モルモット摘出回腸を用いて電気刺激に応じた筋攣縮に対するナルメフェン 3-O-グルクロン酸抱合体 (3~30000 nmol/L) 及びノルナルメフェンの作用を検討した結果、ナルメフェン 3-O-グルクロン酸抱合体は、電気刺激に応じた筋攣縮に影響は認められなかった一方、ノルナルメフェンは電気刺激に応じた筋攣縮を抑制したこと (EC₅₀ = 739 nmol/L) から、ノルナルメフェンはμオピオイド受容体に対してアゴニストとして作用することが示された。また、モルモット摘出回腸を用いて電気刺激に応じた筋攣縮に対するモルヒネの抑制作用に対するナルメフェン 3-O-グルクロン酸抱合体 (100 nmol/L) の作用を検討した結果、モルヒネの濃度反応曲線に影響は認められなかった (参考 CTD 4.2.1.1-05)。

ヒトの組換え型 μ、κ 又は δ オピオイド受容体を発現させた細胞を用いてナルメフェン 3-O-硫酸抱合体 (0.003~30000 nmol/L) 及びノルナルメフェン 3-O-硫酸抱合体 (1~30000 nmol/L) のオピオイド受容体に対する機能を検討した結果、表 3 のとおりであった (CTD 4.2.1.1-06、CTD 4.2.1.1-07)。本薬及びナルメフェン 3-O-硫酸抱合体が μ オピオイド受容体に対してアンタゴニスト活性又は部分アゴニスト活性を示したことについて、申請者は、本薬の非臨床試験及び臨床試験において薬物依存性が認められなかったこと (5.7.1 及び 7.R.3.9 参照) から、体内では総合的にはアンタゴニストとして作用すると考えることを説明した。

表 3 ヒト組換え型 μ、κ 及び δ オピオイド受容体に対する代謝物の機能

代謝物	μ	κ	δ
ナルメフェン 3-O-硫酸抱合体	アンタゴニスト (K _i = 0.70~2.5 nmol/L) 又は部分アゴニスト (EC ₅₀ = 0.75 nmol/L、IA = 40%)	部分アゴニスト (EC ₅₀ = 1.4 nmol/L、IA = 54%)	アンタゴニスト (K _i = 31 nmol/L)
ノルナルメフェン 3-O-硫酸抱合体	アゴニスト (EC ₅₀ = 1700 nmol/L)	アゴニスト (30 μmol/L で 60% のアゴニスト活性)	a)

a) 最高濃度 (30000 nmol/L) において、アゴニスト活性及びアンタゴニスト活性のいずれも認められなかった。

3.1.2 エタノール摂取に対する作用

3.1.2.1 本薬のエタノール摂取量に対する作用

エタノールを摂取⁹⁾させた Alko Alcohol ラット¹⁰⁾に本薬 (0.36 mg/kg) を 1 日 1 回 4 日間反復皮下投与してエタノール摂取を 1 時間のみ可能とした際のエタノール摂取量を検討した結果、本薬投与前 4 日間は 0.78~0.88 g/kg であったのに対し、本薬投与中は 0.14~0.32 g/kg と減少が認められた。一方、本薬の最終投与の 2~4 日後はそれぞれ 0.50、0.69 及び 0.92 g/kg であった (参考 CTD 4.2.1.1-12)。また、この試験の対照群に追加で 10%エタノールを 21 日間摂取させた後、本薬 (16.1±0.7 mg/kg) を 4 日間混餌投与してエタノール摂取を 24 時間可能とした際のエタノール摂取量を検討した結果、本薬投与前 4 日間は 6.0~6.9 g/kg であったことに対し、本薬投与中は 4.8~5.2 g/kg と減少が認められた。一方、本薬の最終投与の 2 及び 3 日後はそれぞれ 5.0 及び 6.6 g/kg であった (参考 CTD 4.2.1.1-13)。

3.1.2.2 本薬の反復及び長期投与時のエタノール摂取量に対する効果 (参考 CTD 4.2.1.1-14)

エタノールを摂取¹¹⁾させたラットに本薬 (0.36 mg/kg) を 1 日 1 回 26 日間、又は 2 回¹²⁾に分けて 1 日 1 回 5 日間皮下投与して 1 時間でのエタノール摂取量を検討した結果、26 日間投与群では本薬投与前日のエタノール摂取量は 0.60 g/kg であった一方、本薬投与中は 0.13~0.29 g/kg と減少が認められた。5 日

9) 10%エタノールを 36 日間自由摂取させ、37 日目以降は、エタノールを摂取できる時間を 1 日 1 時間に制限した。86~89 日目のエタノール摂取可能時間の 20 分前に本薬を投与した。

10) エタノール摂取量の多い Wistar ラットの交配により得られたアルコール嗜好性のラット (Experientia 1989; 45: 798-805)

11) 10%エタノールを 71 日間自由摂取させ、72 日目以降はエタノールを摂取できる時間を 1 日 1 時間に制限し、104~110 日目のエタノール摂取可能時間の 20 分前に溶媒を投与した。111~136 日目のエタノール摂取可能時間の 20 分前に本薬を投与した。

12) 本薬を 5 日間投与後 9 日間休薬し、さらに 5 日間本薬を再投与した

間の 2 回投与群では本薬投与前日のエタノール摂取量は 0.61 g/kg であったことに對し、本薬投与中は 0.08~0.20 g/kg、休薬中は 0.56~0.92 g/kg、再投与中は 0.06~0.17 g/kg、再投与終了後は 0.61~0.99 g/kg であった。

3.1.2.3 本薬のエタノール中断後再開時のエタノール摂取量に対する効果 (参考 CTD 4.2.1.1-15)

エタノールを摂取¹³⁾させたラットに本薬 (0.18 mg/kg) を 1 日 1 回 4 日間皮下投与し、その後 6 日間エタノール摂取を中断させた後のエタノール摂取量を検討した結果、対照群及び本薬群のエタノール摂取量は、エタノール摂取再開日ではそれぞれ 0.69 及び 0.47 g/kg と本薬群で減少が認められ、エタノール摂取再開翌日ではそれぞれ 0.52 及び 0.44 g/kg であった。

3.2 安全性薬理試験

本薬を用いた安全性薬理試験成績の概略は表 4 のとおりであった。

表 4 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	用量	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	SD ラット (雄各 6 例/群)	Irwin 法	50、100、150 mg/kg	経口	100 mg/kg 以上: 活動性の上昇 150 mg/kg: 立毛、触反応亢進、排尿増加、発声、カタレプシー、異常姿勢、異常歩行	4.2.1.3-01
心血管系	HEK293 細胞 (各 3~4 標本/群)	hERG 電流	200、600、2000、6000 ng/mL	<i>in vitro</i>	6000 ng/mL で 47%阻害	42.1.3-04
	ウサギプルキンエ線維 (各 6 標本/群)	静止膜電位、活動電位振幅、最大脱分極速度、活動電位持続時間 (APD ₅₀ 及び APD ₉₀)	20、200、2000 ng/mL	<i>in vitro</i>	2000 mg/mL: 活動電位振幅低下、APD ₅₀ 及び APD ₉₀ の延長	4.2.1.3-03
	ビーグル犬 (雄各 4 例/群)	血圧、心拍数、心電図 (無麻酔下)	1、25、50 mg/kg	経口	影響なし	4.2.1.3-05
呼吸系	SD ラット (雄各 8 例/群)	呼吸数、一回換気量	50、100、150 mg/kg	経口	影響なし	4.2.1.3-02

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の薬理作用について

機構は、アルコール依存症の発症機序を踏まえ、本薬の作用機序について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、アルコール依存症の発症機序として、アルコール摂取により放出が促される β-エンドルフィンによって μ オピオイド受容体が刺激され、GABA 神経の活動が抑制された結果、報酬系回路である腹側被蓋野のドパミン神経系が活性化されることが原因との仮説 (日本生物学的精神医学会誌 2010; 21: 39-46) が最も支持されていることを説明した。また申請者は、アルコールを摂取すると、摂取初期には NMDA 受容体の機能抑制及び GABA_A 受容体の亢進が生じ、慢性化すると NMDA 受容体のアップレギュレーション及び GABA_A 受容体のダウンレギュレーションが引き起こされ、この状態でアルコール摂取が中断されるとグルタミン酸神経が優位となりアルコールに対する渴望が生じると考えられている (日薬理誌 2014; 144: 34-41) もの、アルコール依存症の発症機序との関連は明確ではないことを説明した。

13) 10%エタノールを 91 日間自由摂取させ、92 日以降はエタノールを摂取できる時間を 1 日 1 時間に制限した。140~144 日目はエタノール摂取可能時間の 20 分前に溶媒を投与し、145~148 日目は溶媒又は本薬をエタノール摂取可能時間の 20 分前に投与し、149~154 日目は溶媒及び本薬を投与せず、エタノールも摂取させなかった。155 日目以降は全てのラットに溶媒を投与し、エタノールを摂取させた。

次に申請者は、本薬は μ オピオイド受容体に対してアンタゴニスト作用を示すことから、アルコール摂取により放出された β -エンドルフィンによる μ オピオイド受容体への刺激に拮抗し、ドパミン遊離を抑制することでアルコール依存症の症状を改善すると考えることを説明した。

機構は、本薬の作用機序について、現時点で得られている知見を基に一定の説明がなされていると考える。

3.R.2 本薬の安全性について

機構は、本薬の安全性薬理試験において中枢神経系への影響が認められたことについて、これらの所見が臨床上問題となる可能性がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、雄性ラットでは 100 mg/kg で活動性の上昇が認められており (CTD 4.2.1.3-01)、雄性ラットに本薬 50 mg/kg を投与したときの血漿中本薬の C_{max} 及び AUC_{0-6h} ¹⁴⁾ は臨床推奨用量における C_{max} 及び AUC_{0-24h} ¹⁵⁾ と比較して 0.7~0.8 倍及び 0.2 倍であったことから、活動性の上昇について、 C_{max} 及び AUC_{0-24h} の安全域は 1 を下回っていることを説明した。その上で申請者は、アルコール依存症を対象とした国内短期投与試験 (CTD 5.3.5.1-01: 339-14-001 試験) において、活動性上昇との関連が疑われる有害事象¹⁶⁾ は認められておらず、ヒトにおける中枢神経系の有害事象の発現状況 (7.R.3.1 参照) を踏まえると中枢神経系のリスクが臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、以上について了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬物動態試験に関する資料として、マウス、ラット、イヌ及びウサギにおける吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験成績が提出された。¹⁴C 標識体を用いた試験における生体試料中放射能濃度は、液体シンチレーションカウンター (定量下限: バックグラウンドの 2 倍) を用いて測定された。非標識体を用いた試験における血漿中未変化体濃度及び血漿中代謝物濃度は、HPLC/EC (定量下限: 未変化体 1.56~50 ng/mL、代謝物 30 又は 200 ng/mL)、LC/MS (定量下限: 未変化体 10 ng/mL、代謝物 160 ng/mL) 及び LC/MS/MS (定量下限: 未変化体 0.1~5 ng/mL、代謝物 0.4~50 ng/mL) を用いて測定された。なお、特に記載のない限り、本薬の投与量はナルメフェン塩酸塩で、薬物動態パラメータのうち t_{max} は中央値で、その他は平均値又は平均値 \pm 標準偏差で示している。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

4.1.1.1 ラット単回投与試験

雄ラット (5 例/群) に本薬 50、100 又は 150 mg/kg を単回経口投与したとき、未変化体及びノルナルメフェンの薬物動態パラメータは表 5 のとおりであり、未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-last} は投与量比を上回って増加し、ノルナルメフェンの曝露は、ナルメフェンの曝露を上回った (CTD 4.2.2.2-02)。未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-last} が投与量比を上回って増加したことについて、申請者はラット単回投与試験 (CTD

14) 雄性ラットを用いた単回経口投与試験 (CTD 4.2.2.2-02) において本薬 50 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中本薬の C_{max} (36.5 ng/mL)、 AUC_{0-6h} (46.1 ng·h/mL)

15) 日本人健康成人を対象とした反復投与試験 (CTD 5.3.3.3-01) における、20 mg/日を 5 日間反復投与後の C_{max} (44.1 ng/mL (男性)、53.4 ng/mL (女性)) 及び AUC_{0-24h} (187 ng·h/mL (男性)、186 ng·h/mL (女性))

16) MedDRA PT 「精神運動亢進」又は「ろう屈症」に該当する事象

4.2.2.2-03) における吸収率が 94.4~96.8%であったこと、未変化体に対するノルナルメフェンの曝露量の物質比は投与量の増加に伴い低下していることから、吸収ではなく代謝の飽和が寄与している可能性があると考えしている。

表5 雄ラットに本薬を単回経口投与したときの未変化体及びノルナルメフェンの薬物動態パラメータ

測定対象	投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	AUC _{0-last} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
未変化体	50	36.5 ± 28.2	0.25	46.1 ± 24.4	2.7 ± 1.9 ^{b)}
	100	498 ± 336	0.25	449 ± 333	0.8 ± 0.3
	150	1446 ± 1185	0.25	1495 ± 1245	1.0, 1.0 ^{c)}
ノルナルメフェン	50	1658 ± 367	0.25	1717 ± 513	2.9 ± 1.1 ^{d)}
	100	4178 ± 1628	0.25	3930 ± 885	3.7 ^{e)}
	150	6624 ± 1732	0.25	7043 ± 2208	1.5 ± 0.4 ^{d)}

平均値±標準偏差、評価例数: 5例

a) 中央値、b) 4例、c) 2例、d) 3例、e) 1例

雌雄ラット (各3例) に ¹⁴C 標識体 (本薬) 100 mg/kg を単回経口投与したとき、血中及び血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表6のとおりであり、顕著な性差は認められなかった。投与後8~12時間後に血液中放射能濃度の上昇が認められたことから、腸肝循環の可能性が示唆されたと申請者は説明している (CTD 4.2.2.2-03)。

表6 雌雄ラットに ¹⁴C 標識体 (本薬) 100 mg/kg を単回経口投与したときの血中及び血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	雄				雌			
	C _{max} (µg eq/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	AUC _{0-last} (µg eq·h/mL)	t _{1/2} (h)	C _{max} (µg eq/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	AUC _{0-last} (µg eq·h/mL)	t _{1/2} (h)
血中	6.6 ± 2.8	0.50	87.7 ± 14.7	23.2 ± 1.8	4.5 ± 2.1	1.0	99.7 ± 7.0	14.7 ± 2.5
血漿中	8.5 ± 5.8	1.0	90.2 ± 26.1	9.6 ± 1.0	6.7 ± 3.3	1.0	114.4 ± 13.8	10.8 ± 2.6

平均値±標準偏差

a) 中央値

4.1.1.2 イヌ単回投与試験

雄イヌ (4例) に本薬 50 mg/kg を単回経口投与又は本薬 1.5 mg/kg を単回静脈内投与したときの未変化体の薬物動態パラメータは表7のとおりであった (CTD 4.2.2.2-04)。経口投与後のノルナルメフェンの C_{max} は 34.8 ± 22.2 ng/mL、AUC_{0-t} は 42.6 ± 21.5 であり、未変化体の曝露より小さかった。

表7 雄イヌに本薬を単回経口投与又は単回静脈内投与したときの未変化体の薬物動態パラメータ

投与経路	投与量	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	F (%) ^{b)}
経口	50 mg/kg	698 ± 432	0.88	968 ± 576	1.2 ± 0.4	10.1 ± 5.6
静脈内	1.5 mg/kg	238 ± 58.8	0.48	273 ± 54.9	1.2 ± 0.3	

平均値±標準偏差

a) 中央値、b) 絶対的バイオアベイラビリティ

雌雄イヌ (各3例) に ¹⁴C 標識体 (本薬) 4 mg/kg を単回経口投与したときの血中及び血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表8のとおりであり、顕著な性差は認められなかった (CTD 4.2.2.2-05)。

表8 雌雄イヌに ¹⁴C 標識体 4 mg/kg を単回経口投与したときの未変化体の薬物動態パラメータ

	雄				雌			
	C _{max} (µg eq/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	AUC _{0-last} (µg eq·h/mL)	t _{1/2} (h)	C _{max} (µg eq/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-last} (µg eq·h/mL)	t _{1/2} (h)
血中	1.5 ± 0.27	0.50	5.6 ± 0.47	17.1 ± 1.1	1.3 ± 0.28	0.50	4.6 ± 0.40	14.6 ± 5.6
血漿中	2.6 ± 0.50	0.50	9.2 ± 0.80	14.0 ± 1.6	2.4 ± 0.36	0.50	8.3 ± 0.69	15.5 ± 2.1

平均値±標準偏差

a) 中央値

4.1.2 反復投与

マウス、ラット、ウサギ及びイヌを用いた反復経口投与毒性試験において、トキシコキネティクスが検討された。各試験における薬物動態パラメータは表9のとおりであった (参考 CTD 4.2.3.2-01、CTD

4.2.3.2-14、CTD 4.2.3.5.2-10、CTD 4.2.3.2-17)。マウスにおいてノルナルメフェンの曝露が雄で高い傾向にあったことについて、申請者はマウスの CYP 分子種の発現に性差があると報告されていること (Toxicol Sci 2011: 124; 261-77) から、本薬の代謝に関与する CYP 分子種の発現量の違いが影響した可能性がある」と説明している。

表 9 本薬を反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

動物種	測定時点	投与量 (mg/kg)	性別 (例数)	未変化体			ノルナルメフェン			CTD	
				C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	AUC _{0-last} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	AUC _{0-last} (ng·h/mL)		
マウス	投与後 1 週目	50	雄 (6 例) ^{b)}	17.7	20	84.8	3.0	20	21.6	参考 4.2.3.2-01	
			雌 (6 例) ^{b)}	23.6	20	161.2	0.79	20	3.8		
		100	雄 (6 例) ^{b)}	33.6	20	184.7	5.7	20	51.7		
			雌 (6 例) ^{b)}	37.0	20	250.2	1.9	8	12.1		
	投与後 5 週目	50	雄 (6 例) ^{b)}	39.7	20	300.3	3.1	20	26.2		
			雌 (6 例) ^{b)}	40.6	20	312.3	3.1	14	23.9		
		100	雄 (6 例) ^{b)}	57.4	20	405.3	6.5	20	59.1		
			雌 (6 例) ^{b)}	103.8	20	694.2	1.3	20	11.6		
ラット	投与後 29 又は 30 日目	30	雄 (6 例)	13.0	8	53.3	28.9	12	299	4.2.3.2-14	
			雌 (6 例)	6.9	12	59.0	12.7	16	214		
		100	雄 (6 例)	24.6	8	242	60.4	12	600		
			雌 (6 例)	78.0	4	263	73.9	4	784		
		300	雄 (6 例)	263	12	1170	52.5	12	689		
			雌 (6 例)	37.9	4	406	84.4	0	940		
		ウサギ	投与後 1 日目	11.1	雌 (6 例) ^{c)}	20.3	0.5	35.3 ^{e)}	/		4.2.3.5.2-10
				221.5	雌 (6 例) ^{c)}	1810	0.25	1542 ^{e)}			
投与後 13 日目	11.1		雌 (6 例) ^{c)}	4.2	0.5	39.5 ^{e)}					
	221.5		雌 (6 例) ^{c), d)}	1450	0.25	1462 ^{e)}					
イヌ	投与後 1 日目	4	雄 (3 例)	52.1 ± 44.0	1.0	41.1, 153 ^{e), f)}	/	4.2.3.2-17			
			雌 (3 例)	2.0 ± 0.7	12	14.5 ± 8.5 ^{e)}					
		8	雄 (3 例)	46.8 ± 78.1	1.0	100 ± 146 ^{e)}					
			雌 (3 例)	3.5 ± 1.7	12	21.3, 23.4 ^{e), f)}					
		16	雄 (3 例)	3.5 ± 0.4	2.0	27.8 ± 10.8 ^{e)}					
			雌 (3 例)	7.0 ± 2.5	0.5	33.8 ± 13.0 ^{e)}					
	投与後 28 日目	4	雄 (3 例)	1.0 ± 0.3	1.0	10.5, 10.7 ^{d), g)}					
			雌 (3 例)	1.3 ± 0.3	1.0	9.0, 16.5 ^{d), g)}					
		8	雄 (3 例)	1.7 ± 0.2	1.0	17.8 ± 2.2 ^{g)}					
			雌 (3 例)	2.2 ± 0.06	1.0	20.5 ± 6.0 ^{g)}					
		16	雄 (3 例)	4.3 ± 1.3	2.0	34.5 ± 2.0 ^{g)}					
			雌 (3 例)	5.2 ± 0.5	1.0	39.8 ± 13.0 ^{g)}					

平均値又は平均値±標準偏差

a) 中央値、b) 1 時点あたり 2 例、c) 1 時点あたり 3 例、d) 胚吸収された 1 例は除外された、e) AUC₀₋₂₄、f) 個別値、g) AUC_{ss}

4.1.3 膜透過性 (CTD 4.2.2.2-06)

MDCK II 細胞に本薬 0.1~10 μmol/L、マンニトール 10 μmol/L 又はカフェイン 10 μmol/L を添加したとき、見かけの膜透過係数はそれぞれ 31.9~36.3 cm×10⁻⁶/sec、0.77 cm×10⁻⁶/sec 及び 27.7 cm×10⁻⁶/sec であった。

4.2 分布

4.2.1 組織内分布 (CTD 4.2.2.3-01)

雌雄白色ラット (各 5 例) 及び雄有色ラット (7 例) に ¹⁴C 標識体 (本薬) 100 mg/kg を単回経口投与したとき、ほとんどの組織において組織中放射能濃度は投与 1 時間後で最高値に達した。白色ラットでは投与 48 時間後までに大半の組織で検出下限未満となったが、腎臓、肝臓、甲状腺、脾臓、副腎及び消化管粘膜では投与 168 時間後においても放射能が検出された。有色ラットでも同様の傾向が認められたが、有色ラットではブドウ膜でも投与 168 時間後において放射能が検出された。ブドウ膜における投与 1 時間後の放射能濃度は、白色ラットと比較して有色ラットでは約 2.4~5.5 倍であり、白色ラットでは

投与 48 時間後までに放射能濃度が検出下限未満となったのに対し、有色ラットでは投与 504 時間後でも放射能が認められた。皮膚組織における放射能濃度及び消失には、白色ラット及び有色ラット間で顕著な差は認められなかった。

4.2.2 タンパク結合及び血球移行 (CTD 4.2.2.3-03)

雄ラット及び雄イヌ血清に本薬 10~2000 ng/mL を添加し、限外濾過法により血清タンパク結合率を検討したとき、それぞれ 28~40%及び 31~54%であった。また、ラット及びイヌ血液に本薬 10 µg/mL を添加したとき、インキュベート 120 分後の本薬の血液/血漿濃度比はそれぞれ 1.26 及び 1.33 であった。

4.2.3 胎盤透過性 (CTD 4.2.2.3-05)

妊娠 15 日目のラットに ¹⁴C 標識体 (本薬) 2 mg/kg を単回静脈内投与したとき、すべての組織で最初の測定時点である投与 1 時間後で最高値に達し、胎児及び胎盤においても放射能が検出された。胎児中放射能濃度は母体血液と同程度以下であった。

4.3 代謝

4.3.1 *In vitro* 試験 (CTD 4.2.2.4-05)

ラット肝ミクロソームに本薬 200 µmol/L を添加し、37°C で 45 分間インキュベートしたとき、*N*-脱シクロプロピルメチル体 (ノルナルメフェン) が認められた。また、ラット肝スライスに本薬 88.2 µg/mL を添加し、37°C で 1~6 時間インキュベートしたとき、ノルナルメフェン及びナルメフェン 3-*O*-グルクロン酸抱合体が認められた。

4.3.2 *In vivo* 試験

雌雄ラット及び雌雄イヌに ¹⁴C 標識体 (本薬) それぞれ 100 又は 4 mg/kg を単回経口投与したとき、ラット血漿中では 11 種類の代謝物が認められ、主要代謝物はナルメフェン 3-*O*-グルクロン酸抱合体、*N*-脱シクロプロピルメチル体 (ノルナルメフェン) 及びノルナルメフェン 3-*O*-グルクロン酸抱合体であった。イヌ血漿中では 10 種類の代謝物が認められ、主要代謝物はナルメフェン 3-*O*-グルクロン酸抱合体であった。また、ラット胆汁中、尿中及び糞中においては、尿中ではノルナルメフェン 3-*O*-グルクロン酸抱合体、糞中ではノルナルメフェン、胆汁中ではナルメフェン 3-*O*-グルクロン酸抱合体が主に認められ、尿中及び糞中の未変化体の割合は、それぞれ約 0.02~0.4%及び約 4.6~14%であった。イヌ尿中及び糞中においては、尿中ではナルメフェン 3-*O*-グルクロン酸抱合体、糞中では未変化体が主に認められ、尿中及び糞中の未変化体の割合は、それぞれ約 0.12%及び約 44~45%であった (CTD 4.2.2.4-02、CTD 4.2.2.4-03)。

以上の検討結果から、本薬の代謝経路は図 1 のように推定されている。

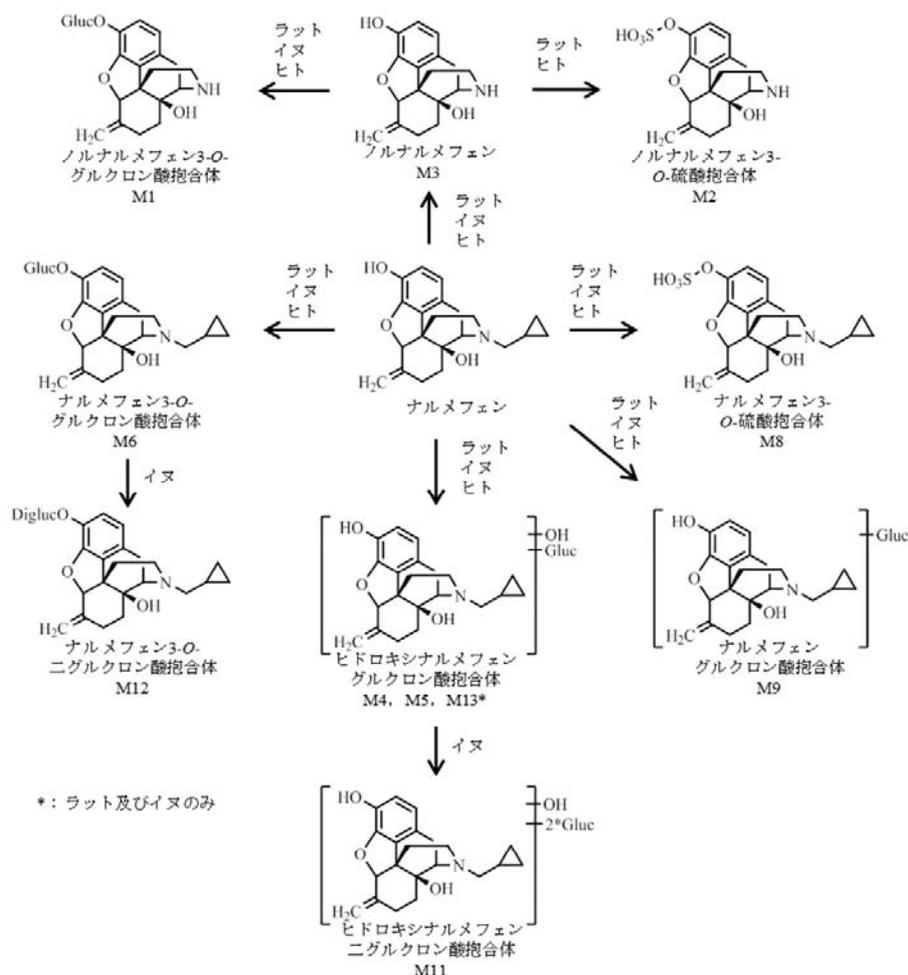


図1 本薬の推定代謝経路 (CTD 2.6.4 図 2.6.4-6 引用)

4.4 排泄

4.4.1 尿中及び糞中排泄

雌雄ラット及び胆管カニューレを装着した雌雄ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 100 mg/kg を単回経口投与したとき、雌雄ラットでは投与 24 時間後までに総放射能の 29.9~50.8%が糞中に排泄され、投与 168 時間後までに尿中及び糞中に総投与放射能のそれぞれ 28.9~37.8%及び 50.3~63.1%が排泄された。また、胆管カニューレを装着した雌雄ラットでは、投与 48 時間後までに尿中、糞中及び胆汁中に総放射能のそれぞれ 21.7~23.7%、3.3~3.8%及び 64.2~64.5%が排泄された (CTD 4.2.2.2-03)。

雌雄イヌに ^{14}C 標識体 (本薬) 4 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間後までに総放射能の 39.1~42.3%が糞中に排泄され、投与 168 時間後までに尿中及び糞中に総投与放射能のそれぞれ 42.4~43.5%及び 56.0~57.2%が排泄された (CTD 4.2.2.2-05)。

4.4.2 乳汁排泄

分娩約 1 週間後のラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 2 mg/kg を単回静脈内投与したとき、母動物における分娩約 1 週間後の血漿中及び乳汁中の薬物動態パラメータは表 10 のとおりであり、本薬は乳汁移行することが示された (CTD 4.2.2.3-05)。

表 10 分娩約 1 週間後のラットに本薬を単回静脈内投与したときの血漿中及び乳汁中の薬物動態パラメータ

測定対象	C_{\max} ($\mu\text{g eq.}/\text{mL}$)	t_{\max} (h)	AUC_{0-24} ($\mu\text{g eq.}\cdot\text{h}/\text{mL}$)
血漿	0.50	0.5	2.0
乳汁	1.4	0.5	3.1

平均値

4.R 機構における審査の概略

4.R.1 本薬の組織分布とヒトにおける安全性について

機構は、¹⁴C 標識体（本薬）を有色ラットに投与したとき、ブドウ膜において本薬由来放射能が長期間にわたり認められたこと（4.2.1 参照）を踏まえ、眼に関する安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、白色ラットでは投与 48 時間後までにブドウ膜の放射能は検出限界未満となったのに対し、有色ラットでは投与 504 時間後にもブドウ膜で放射能が検出された（CTD 4.2.2.3-01）ものの、マウス、ラット、ウサギ及びイヌを用いた非臨床安全性試験¹⁷⁾において、本薬の眼に対する直接的な影響は認められなかったことを説明した上で、ヒトにおける安全性について、以下のように説明した。

- 本剤の国内外臨床試験¹⁸⁾における眼関連の有害事象¹⁹⁾の発現状況は表 11 のとおりであり、有害事象の発現割合は、国内及び海外ともにプラセボ群と比較して高い傾向は認められなかった。重篤な有害事象は海外長期投与試験（参考 CTD 5.3.5.1-04: 12013A 試験）の本剤 20 mg 群において認められた複視の 1 例のみであり、他の有害事象は軽度又は中等度であった。

表 11 国内外臨床試験における眼関連の有害事象の発現状況

	プラセボ対照試験				長期投与試験		
	国内（339-14-001 試験）			海外（12014A、12023A 試験併合）		国内（339-14-001、339-14-002 試験併合）	海外（12013A 試験）
	プラセボ	本剤		プラセボ	本剤 20 mg		
		10 mg	20 mg				
評価例数	245	184	248	327	331	231	144
眼関連の有害事象	7 (2.9)	6 (3.3)	5 (2.0)	6 (1.8)	6 (1.8)	11 (4.8)	3 (2.1)
眼の異常感	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	0	0	0
眼瞼痙攣	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
結膜出血	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.9)	0
アレルギー性結膜炎	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.4)	0
眼乾燥	2 (0.8)	2 (1.1)	0	0	0	3 (1.3)	1 (0.7)
上強膜炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
強膜炎	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
眼刺激	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
眼痛	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
眼部腫脹	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.4)	0
眼瞼浮腫	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0
眼瞼下垂	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
眼充血	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
羞明	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0
視力障害	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.4)	0
動揺視	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0
眼刺激	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
流涙増加	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0
眼窩周囲浮腫	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
網膜障害	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
霧視	0	0	0	3 (0.9)	1 (0.3)	0	1 (0.7)
視力低下	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
変視症	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0
角膜炎	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
角膜障害	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
複視	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)

発現例数（割合（％））

17) CTD 4.2.3.2-06、CTD 4.2.3.2-07、CTD 4.2.3.2-11、CTD 4.2.3.2-12、CTD 4.2.3.4.1-01、CTD 4.2.3.4.1-02、CTD 4.2.3.5.1-01、CTD 4.2.3.5.1-02、CTD 4.2.3.5.2-01、CTD 4.2.3.5.2-08、CTD 4.2.3.5.3-01

18) CTD 5.3.5.1-01: 339-14-001 試験、CTD 5.3.5.2-01: 339-14-002 試験、参考 CTD 5.3.5.1-02: 12014A 試験、参考 CTD 5.3.5.1-03: 12023A 試験、参考 CTD 5.3.5.1-04: 12013A 試験

19) MedDRA SOC 「眼障害」、HLT 「眼機能診断法」及び「眼球病理組織学のおよび画像検査」に含まれる事象

- 海外製造販売後安全性情報²⁰⁾における眼関連の有害事象¹⁹⁾は 69 件 (32.0 件/10 万人年) であり、主な事象は霧視 (20 件)、視力障害 (11 件) であり、重篤な有害事象は 12 件 (霧視 6 件、視力障害 2 件、眼球突出症、眼痛、流涙増加及び羞明各 1 件) にのみ認められた。
- 以上を踏まえ、眼に関する安全性が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。

機構は、以上について了承し、眼における安全性が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えるが、眼における安全性については、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の試験 (依存性試験) の成績が提出された。

なお、本項では、特に記載のない限り、溶媒として水が用いられている。

5.1 単回投与毒性試験

マウス、ラット、及びウサギを用いた単回経口投与毒性試験が実施された (表 12)。なお、静脈内投与による単回投与毒性試験における概略の致死量は、マウスで 30 mg/kg、ラットで 45 mg/kg、ウサギで 15 mg/kg (雄) 及び 14 mg/kg (雌) であった (参考 CTD 4.2.3.1-02、参考 CTD 4.2.3.1-05、参考 CTD 4.2.3.1-08)。また、皮下投与による単回投与毒性試験における概略の致死量は、マウスで 500 mg/kg (雄) 及び 563 mg/kg (雌)、ラットで 800 mg/kg (雄) 及び 910 mg/kg (雌)、ウサギで 125 mg/kg であった (参考 CTD 4.2.3.1-03、参考 CTD 4.2.3.1-06、参考 CTD 4.2.3.1-09)。

表 12 単回経口投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄マウス (CD-1)	経口	200、230 (雄)、260 (雄)、300、350 (雌)、400 (雌)	死亡: 200 (雌 1/8 例)、260 (雄 3/8 例)、300 (雄 7/8 例、雌 3/8 例)、350 (雌 6/8 例)、400 (雌 7/8 例) 200、230 (雄)、300 (雌): 振戦、不安定歩行、円背、自発運動の低下 ≥260 (雄)、≥350 (雌): 痙攣、虚脱、平衡失調、正向反射消失	260 (雄) 200 (雌)	参考 4.2.3.1-01
雌雄ラット (SD)	経口	150 (雌)、250 (雌)、300 (雄)、375 (雄)、450、620	死亡: 250 (雌 5/8 例)、300 (雄 1/8 例)、375 (雄 1/8 例)、450 (雄 4/8 例、雌 7/8 例)、620 (雌雄各 6/8 例) ≥150 (雌)、≥300 (雄): 振戦、痙攣、不安定歩行、虚脱、円背、流涎、平衡失調	300 (雄) 250 (雌)	参考 4.2.3.1-04
雌雄ウサギ (ダッチベルテッド)	経口	225、330、420、500、700	死亡: 225 (雄 1/5 例)、330 (雄 2/5 例、雌 1/5 例)、420 (雌 1/4 例)、500 (雄 3/5 例、雌 2/5 例)、700 (雄 4/5 例、雌 5/5 例) ≥225: 振戦、痙攣、苦悶、不安定歩行、円背、努力性呼吸、洗口行動、麻痺性歩行、平衡失調	225 (雄) 330 (雌)	参考 4.2.3.1-07

5.2 反復投与毒性試験

ラット (13 及び 52 週) 及びイヌ (13 及び 52 週) を用いた反復経口投与毒性試験が実施された (表 13)。主な毒性所見は体重増加抑制 (ラット)、及び振戦、痙攣等の中枢神経系への影響 (イヌ) であった。なお、ラット (52 週) 及びイヌ (52 週) の反復経口投与毒性試験での無毒性量における本薬の曝露量 (AUC_{0-24h}) は、臨床最高用量 (1 日 1 回 20 mg) 投与時の曝露量²¹⁾ (AUC_{0-24h}: 154 ng・h/mL) と比較して、ラットで 7.6 倍 (雄) 及び 2.6 倍 (雌)、イヌで 0.07 倍 (雄) 及び 0.3 倍 (雌) であった。

20) 集計期間 2013 年 2 月 25 日～2017 年 11 月 15 日、推定患者曝露人年 215,739 人年

21) 本薬 20 mg が投与されたときの併合薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5-02) における AUC_{0-24h}

表 13 反復経口投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	経口 (混餌)	13 週	0、20、100、500	≥100：体重増加抑制、摂餌量の減少	100 ^{a)}	4.2.3.2-06
雌雄ラット (SD)	経口 (混餌)	52 週	0、30、100、300	死亡 ^{b)} ：100 (雌 2/25 例)、300 (雌雄各 1/25 例) ≥30：甲状腺重量増加 ≥100：体重増加抑制、摂餌量の減少、副腎皮質過形成 300：腎石灰沈着 (雌)	300 ^{c)}	4.2.3.2-07
雌雄イヌ (ビーグル)	経口 ^{d)}	13 週	0、4、20、100	死亡：100 (雄 2/3 例、雌 1/3 例)、痙攣 100：痙攣、流延	20	4.2.3.2-11
雌雄イヌ (ビーグル)	経口 ^{d)}	52 週	0、4、16、64	≥16：痙攣及び流延 (雄)、自発運動低下 (雌) 64：振戦 (雄)、痙攣及び流延 (雌)	4 (雄) 16 (雌) ^{e)}	4.2.3.2-12

- a) 100 mg/kg 群で認められた体重増加抑制は軽微であり、摂餌量の減少は毒性とは判断されていないことから、無毒性量は 100 mg/kg と判断されている。
- b) 100 mg/kg 群の雌 1 例、300 mg/kg 群の雌雄各 1 例の死因は手技に起因すると判断されている。100 mg/kg 群の死亡例のうち、残りの雌 1 例の死因は不明であるが、病理組織学的に本薬投与に関連する異常は認められていないことから、本薬投与との関連性はないと判断されている。
- c) 体重増加抑制については、体重の増加量は対照群と比較して低下したものの体重自体は増加傾向にあり一般状態の悪化も認められていないこと、甲状腺重量増加については関連する病理組織学的異常が認められていないこと、副腎皮質過形成及び腎石灰沈着については自然発生性に認められる所見であり明らかな用量相関性は認められていないことから、いずれの所見も毒性学的意義は低いと判断されている。
- d) ゼラチンカプセルに充填して投与された。対照群にはゼラチンカプセルのみが投与された。
- e) 無毒性量について、自発運動低下は毒性とは判断されず、痙攣の発現を指標に雄 4 mg/kg、雌 16 mg/kg と判断されている。

5.3 遺伝毒性試験

本薬を用いた遺伝毒性試験が実施され (表 14)、ヒトリンパ球細胞を用いた染色体異常試験において、本薬 3000 µg/mL の濃度で染色体構造異常の数が有意に増加し、染色体異常誘発性を有すると判定されたが、細胞毒性を示す極めて高い濃度で認められた変化であること、いずれの *in vivo* 遺伝毒性試験の結果も陰性であることから、申請者は本薬が臨床使用において遺伝毒性を示す可能性は低いと判断している。

表 14 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	代謝活性化 (処置)	濃度又は用量	試験成績	添付資料 CTD	
<i>in vitro</i>	細菌を用いた復帰突然変異試験	ネズミチフス菌：TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA102	S9- / + 実験 1：0、0.32、1.6、8、40、200、1000、5000 (µg/plate) 実験 2：0、8.192、20.48、51.2、128、320、800、2000、5000 (µg/plate)	陰性	4.2.3.3.1-02	
	ほ乳類細胞を用いた前進突然変異試験	マウスリンパ腫由来 L5178Y 細胞	S9- (2 時間)	0 ^{a)} 、6.25、25、100 (µg/mL)	陰性	4.2.3.3.1-03
			S9+ (2 時間)	0 ^{a)} 、6.25、25、100 (µg/mL)		
	ほ乳類細胞を用いた染色体異常試験	ヒトリンパ球	S9- (3 時間)	0 ^{b)} 、750、1500、3000 ^{c)} 、6000 ^{d)} (µg/mL)	陽性 (3000)	4.2.3.3.1-04
S9+ (3 時間)			0 ^{b)} 、375、750、1500、3000 (µg/mL)	陰性		
<i>in vivo</i>	マウスを用いた骨髓小核試験	雌雄マウス (CFLP) 骨髓	0、55、110、220 (mg/kg) (経口、2 日間)	陰性	4.2.3.3.2-01	
	ラットを用いた骨髓染色体異常試験	雌雄ラット (SD) 骨髓	0、62、124、248 (mg/kg) (経口、単回)	陰性	4.2.3.3.2-02	

- a) DMSO、b) 無血清培地、c) 相対有糸分裂指数 55%、d) 相対有糸分裂指数 2.58%であり細胞毒性が認められたため未分析

5.4 がん原性試験

マウス及びラットを用いたがん原性試験が実施され、本薬投与によるがん原性は認められなかった(表 15)。

表 15 がん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	病変	匹	用量 (mg/kg/日)				非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
					0	4	20	100		
雌雄マウス (CD-1)	経口 (混餌)	80 週		雌雄 50	雌雄 50	雌雄 50	雌雄 50	100	4.2.3.4.1-01	
			腫瘍性病変	特記所見なし						
			非腫瘍性病変	特記所見なし						
雌雄ラット (SD)	経口 (混餌)	104 週		雌雄 50	雌雄 50	雌雄 50	雌雄 50	100	4.2.3.4.1-02	
				用量 (mg/kg/日)						
				0	4	20	100			
			腫瘍性病変	特記所見なし						
	匹	非腫瘍性病変				特記所見なし				

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験が実施された(表 16)。胚・胎児への影響として、ウサギに 200 mg/kg 経口投与時(臨床最高用量投与時の曝露量²¹⁾(AUC_{0-24h}: 154 ng・h/mL)の 9.5 倍)に胎児重量低下、大腿骨遠位骨端骨化遅延等の発育遅延が認められたが、ラット及びウサギにおいて催奇形作用は認められなかった。出生児への影響として、ラットにおいて出生児の生存率の低値及び体重増加抑制が認められた。

表 16 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雌雄ラット (SD)	経口	雄: 交配前 60 日～交配終了後約 1 週間 (1 回/日) 雌: 交配 14 日前～分娩後 21 日 (1 回/日)	0、2、20、200/100 ^{a)}	死亡: 200 (雌 1/30 例)、痙攣 親動物: 200/100: 体重増加抑制 (雄)、摂餌量減少 (雄)、痙攣 (雌) 受胎率及び生殖能への影響なし F1 出生児: 200/100: 生後 4 日生存率低下 ^{b)} 、体重増加抑制 F2 出生児: 影響なし	親動物 (一般毒性): 20 親動物 (生殖能): 100 胚・胎児発生: 100 F1 出生児の発生: 20	4.2.3.5.1-01
	雌雄ラット (SD)	経口	雄: 交配前 60 日 (1 回/日) 雌: 交配 14 日前～妊娠 6 日 (1 回/日)	0、2、20、200	死亡: 200 (雄 3/20 例、雌 1/20 例) 親動物: 200: 流延 (雄)、体重増加抑制 (雄)、摂餌量減少 (雄) 受胎能、生殖能への影響なし	親動物 (一般毒性): 20 親動物 (生殖能): 20 ^{c)}	4.2.3.5.1-02
胚・胎児発生試験	雌ラット (SD)	経口	妊娠 6～15 日 (1 回/日)	0、1、10、200	母動物: 200: 痙攣、体重増加抑制、摂餌量減少 胎児: 影響なし	母動物 (一般毒性): 10 胚・胎児発生: 200	4.2.3.5.2-02 参考 4.2.3.5.2-01
	雌ウサギ (ダッチベルテット)	経口	妊娠 6～18 日 (1 回/日)	0、1、10、200	母動物: 200: 摂餌量減少 胎児: 200: 胎児重量低下、大腿骨遠位骨端骨化遅延	母動物 (一般毒性): 10 胚・胎児発生: 10	4.2.3.5.2-06 参考 4.2.3.5.2-05
	雌ウサギ (NZW)	静脈内	妊娠 6～18 日 (1 回/日)	0 ^{d)} 、0.25、1.25、8	死亡: 8 (1/20 例) 母動物: 8: 振戦・運動失調等の一般状態異常、体重増加抑制、摂餌量減少 胎児: 影響なし	母動物 (一般毒性): 1.25 胚・胎児発生: 8	4.2.3.5.2-08
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌ラット (SD)	経口	母動物: 妊娠 15 日～分娩後 20 日 (1 回/日)	0、2、15、100	死亡: 100 (1/20 例) 母動物: 100: 体重減少、摂餌量減少 F1 出生児: 100: 生後 4 日生存率低下 ^{b)}	動物 (一般毒性): 15 F1 出生児の発生: 15	4.2.3.5.3-01

a) 200 mg/kg/日群は痙攣発現を伴う死亡がみられた投与 82 日目以降の用量を 100 mg/kg/日とした。

b) 母動物の哺育不良によると考察されている。

c) 200 mg/kg 群は、生殖機能等への影響が認められなかったものの、雌雄に死亡例が認められたため生殖機能等への影響の評価から除外された。

d) 生理食塩水

5.6 局所刺激性試験

本申請は経口投与によるものであるが、局所刺激性について *in vitro* 溶血性試験、ウサギを用いた血管周囲投与刺激性試験及び静脈内投与刺激性試験、筋肉内投与刺激性試験、皮下投与刺激性試験、動脈内投与刺激性試験が実施され、本薬は溶血性及び局所刺激性 (静脈内、血管周囲、筋肉内、皮下及び動脈内投与) を示さなかった (参考 CTD 4.2.3.7.7-01、参考 CTD 4.2.3.7.7-02、参考 CTD 4.2.3.7.7-03、参考 CTD 4.2.3.7.7-04、参考 CTD 4.2.3.7.7-05)。なお、抗原性についてマウス及びモルモットを用いた皮膚感作性試験が実施され、本薬はマウスを用いた皮膚感作性試験において皮膚感作性を示している (参考 CTD 4.2.3.7.7-06、参考 CTD 4.2.3.7.7-07)。

5.7 その他の試験

5.7.1 依存性試験

本薬を用いた依存性試験の成績の概略は表 17 のとおりであり、本薬について依存性形成を示す結果は認められていない。

表 17 依存性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	結果	添付資料 CTD
依存性徴候の検討	アカゲザル	本薬 0.1 mg/kg を静脈内投与し、オピオイド受容体作動薬の徴候及び神経薬理学的徴候の有無を評価	凝視、軽度かつ一過性の中枢神経系の抑制、振戦、ミオクローヌス発作等が認められたが、オピオイド受容体作動薬に特徴的な徴候は認められなかった	参考 4.2.3.7.4-01
身体依存性試験	アカゲザル	モルヒネを皮下反復投与されたアカゲザルにモルヒネ投与を 14~15 時間中止し、離脱症状を誘発させた後、本薬 (0 (溶媒)、0.001、0.008、0.04 mg/kg) を皮下投与し、モルヒネ休薬後の離脱症状抑制作用を評価	離脱症状は抑制されず、本薬各用量においてモルヒネ休薬による離脱症状の増強が認められた	参考 4.2.3.7.4-02
		モルヒネを皮下反復投与されたアカゲザルに対し、モルヒネ投与中止 2~3 時間後に本薬 (0 (溶媒)、0.0025、0.01、0.04、0.16 mg/kg) を皮下投与し、離脱症状増強作用を評価	本薬の用量依存的なモルヒネ休薬による離脱症状の増強が認められた	
		本薬を 1 日 4 又は 6 回、0.1、0.2、0.4、0.8、1.6、3.2、6.4、9.6 mg/kg の用量で 16 日間漸増反復投与後 (1 日あたり 0.6~38.4 mg/kg)、離脱症状を評価	本薬の投与休止後に離脱症状は認められなかった	
自己投与試験	アカゲザル	コデインを静脈内に自己投与するよう訓練されたアカゲザルに本薬 0.00032、0.001、0.0032、0.01 mg/kg 又は媒体 (生理食塩水) を静脈内に自己投与させ強化効果を評価	本薬群の自己投与回数は媒体群と差が認められなかった	参考 4.2.3.7.4-03

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 振戦及び痙攣について

機構は、イヌを用いた反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-11、4.2.3.2-12) で認められた振戦及び痙攣の発現機序について説明した上で、ヒトにおける安全性について説明するよう求めた。

申請者は、 μ 及び δ オピオイド受容体アンタゴニスト作用を有するナロキセゴール並びに κ オピオイド受容体部分アゴニスト作用を有するナルフラフィンのイヌを用いた反復投与毒性試験において振戦及び痙攣が認められていること²²⁾から、本薬の μ 、 δ 及び κ オピオイド受容体への作用が振戦及び痙攣の発現に関与している可能性があると考えたことを説明した。

また申請者は、国内外臨床試験¹⁸⁾における振戦及び痙攣関連の有害事象²³⁾は、国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-01: 339-14-001 試験) ではプラセボ群の 0% (0/245 例)、本剤 10 mg 群の 0.5% (1/184 例; 振戦)、本剤 20 mg 群の 0% (0/248 例) に認められ、国内長期投与試験 (CTD 5.3.5.2-01: 339-14-002 試験) では認められなかったこと、海外第Ⅲ相試験 (参考 CTD 5.3.5.1-02: 12014A 試験、参考 CTD 5.3.5.1-03: 12023A 試験) 併合成績では、プラセボ投与集団の 3.1% (10/327 例; 振戦 9 例、てんかん 1 例)、本剤 20 mg 投与集団の 4.2% (14/331 例; 振戦 11 例、痙攣発作 3 例) に認められ、海外長期投与試験 (参考 CTD 5.3.5.1-04: 12013A 試験) では、プラセボ群の 0% (0/42 例)、本剤 20 mg 群の 4.9% (7/144 例; 振戦 6 例、アルコール性痙攣 1 例) に認められたことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、国内外臨床試験における振戦及び痙攣関連の有害事象の発現割合は本剤群とプラセボ群で同程度であり、本剤群では重篤な事象は認められず、ほとんどが軽度又は中程度の事象であったこと、ヒトにおける中枢神経系の有害事象の発現状況 (7.R.3.1 参照) を踏まえると、本剤による振戦及び痙攣関連の有害事象の発現リスクが臨床問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、以上について了承した。

22) https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/204760orig1s000pharmr.pdf,

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Application_withdrawal_assessment_report/human/002683/WC500162688.pdf

23) MedDRA SMQ 「痙攣 (広域)」及び MedDRA HLT 「振戦 (先天性振戦を除く)」に含まれる PT

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

評価資料として、日本人健康成人を対象とした食事の影響に関する試験（CTD 5.3.3.3-01: 13505A 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、外国人健康成人を対象とした、本薬液剤の絶対的バイオアベイラビリティ試験（参考 CTD 5.3.1.1-02: R7 試験）、本剤と本薬液剤投与時の薬物動態比較試験（参考 CTD 5.3.1.1-01: JF-1-121 試験）及び食事の影響に関する試験（参考 CTD 5.3.1.1-03: CPH-101-1302 試験）の成績が提出された。評価資料とされた臨床試験において血漿中未変化体及び代謝物濃度は LC/MS/MS を用いて測定された（定量下限：未変化体 0.10 ng/mL、代謝物 0.10～1.0 ng/mL）。特に記載のない限り、本薬の投与量はナルメフェン塩酸塩として、薬物動態パラメータのうち t_{max} は中央値で、その他は平均値±標準偏差で示している。なお、本剤の主な臨床試験においては申請製剤の他に海外市販用製剤²⁴⁾及び臨床試験用製剤²⁵⁾が使用されており、申請製剤とこれらの製剤間の生物学的同等性は、溶出試験によって確認されている。

6.1.1 バイオアベイラビリティ

6.1.1.1 絶対的バイオアベイラビリティ（参考 CTD 5.3.1.1-02: R7 試験）

外国人健康成人（薬物動態解析対象例数: 4 例）に本薬 32 又は 64 mg を単回経口投与若しくは本薬 2 mg を単回静脈内投与し、本薬の絶対的バイオアベイラビリティを検討したとき、絶対的バイオアベイラビリティは 60.4～124%であった。

6.1.2 食事の影響（CTD 5.3.3.3-01: 13505A 試験）

日本人健康成人（薬物動態解析対象例数: 13 例）に本薬 20 mg を絶食下又は高脂肪食摂食後に単回経口投与し、交叉比較法によって本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討したとき、絶食下投与時に対する食後投与時の血漿中未変化体濃度の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比 [90%信頼区間] は、それぞれ 1.03 [0.835, 1.26]及び 1.04 [0.989, 1.10]であり、食事による大きな影響は認められなかった。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、日本人健康成人を対象とした第 I 相試験（CTD 5.3.3.1-01: 339-102-00003 試験）並びに日本人及び外国人健康成人を対象とした第 I 相試験（CTD 5.3.3.3-01: 13505A 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、外国人健康成人を対象にした第 I 相試験²⁶⁾、マスバランス試験（参考 CTD 5.3.3.1-05: 12393A 試験、参考 CTD 5.3.3.1-06: JF-1-137 試験）、特別な集団に関する試験²⁷⁾、薬物相互作用試験（参考 CTD 5.3.3.4-01: 13513A 試験）、薬力学試験（CTD 5.3.4.1-02: CPH-101-0902 試験）及び外国人健康成人を対象とした QT/QTc 評価試験（参考 CTD 5.3.4.1-01: BTT31-CD005 試験）、PPK 解析（参考 CTD 5.3.3.5-01）の成績等が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験²⁸⁾の成績も提出された。なお、以下では主な薬物動態試験成績のみ記載する。特に記載のない限り、本薬の投与量はナルメフェン塩酸塩、薬物動態パラメータのうち t_{max} は中央値、その他は平均値±標準偏差で示している。

6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

24) 申請製剤とは含量 (20 mg) 及び形状が異なる。

25) 申請製剤と同一含量、同一処方では形状が異なる製剤及び海外市販用製剤と処方及び形状が異なる製剤

26) 参考 CTD 5.3.3.1-02: JF-1-101-101A 試験、参考 CTD 5.3.3.1-03: 09 試験、参考 CTD 5.3.3.1-04: 19 試験

27) 参考 CTD 5.3.3.3-03: 12417A 試験、参考 CTD 5.3.3.3-04: 21 試験、参考 CTD 5.3.3.3-02: 15084A 試験、参考 CTD 5.3.3.3-05: 22 試験

28) CTD 4.2.2.3-04: BTT31-AD036 試験、CTD 4.2.2.4-02: 13081 試験、CTD 4.2.2.4-03: 14020 試験、CTD 4.2.2.4-04: 17304 試験、CTD 4.2.2.4-06: 13841 試験、CTD 4.2.2.4-07: 13839 試験、CTD 4.2.2.4-08: 13278 試験、CTD 4.2.2.4-09: 14244 試験、CTD 4.2.2.4-10: 13840 試験、CTD 4.2.2.4-11: 13284 試験、CTD 4.2.2.4-12: 16350 試験、CTD 4.2.2.6-01: 13901 試験

ヒト血漿に本薬 10~100 ng/mL を添加し、限外濾過法により血漿タンパク結合率を検討したとき、本薬の血漿タンパク結合率は 31.6~33.1%であった (CTD 4.2.2.3-04: BTT31-AD036 試験)。

CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4、CYP3A5)、FMO3 発現及び UGT (UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A7、UGT1A8、UGT1A9、UGT1A10、UGT2B4、UGT2B7、UGT2B15 及び UGT2B17) 発現ミクロソームに本薬 0.1、1 又は 10 µmol/L を添加したとき、本薬は主に CYP3A4 及び CYP3A5 によりノルナルメフェンに代謝された。また、本薬は主に UGT1A3、UGT1A8 及び UGT2B7 によりナルメフェン 3-*O*-グルクロン酸抱合体に代謝された (CTD 4.2.2.4-06: 13841 試験、CTD 4.2.2.4-07: 13839 試験)。

ヒト肝ミクロソームに本薬 0.1~100 µmol/L、ノルナルメフェン 0.1~100 µmol/L、ナルメフェン 3-*O*-グルクロン酸抱合体 0.1~100 µmol/L、ノルナルメフェン 3-*O*-グルクロン酸抱合体 0.1~100 µmol/L 及びノルナルメフェン 3-*O*-硫酸抱合体 0.1~100 µmol/L を添加し、各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4 及び CYP3A5) 及び各 UGT 分子種 (UGT1A1、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9 及び UGT2B7) に対する特異的基質²⁹⁾を用いて、本薬及び代謝物の阻害作用について検討された³⁰⁾。本薬は CYP2D6 を阻害 (IC₅₀: 18 µmol/L) したが、代謝物は各 CYP 分子種を阻害しなかった。また、本薬の各 UGT 分子種に対する阻害は認められなかった (CTD 4.2.2.4-08: 13278 試験、CTD 4.2.2.4-09: 14244 試験、CTD 4.2.2.4-10: 13840 試験)。

ヒト初代培養肝細胞に本薬 0.01~10 µmol/L を添加したとき、本薬は CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4 及び CYP3A5) の酵素活性を上昇させず、2 倍以上の mRNA の発現誘導も認められなかった (CTD 4.2.2.4-11: 13284 試験)。

ヒト MDR1、BCRP、MRP2、OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1 発現細胞に本薬 0.1~10 µmol/L を添加したとき、本薬はこれらの基質にはならなかった。また、ヒト MDR1、BCRP、MRP2、BSEP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1 及び OCT2 に対する特異的基質³¹⁾を用いて、本薬の各輸送体に対する阻害能を検討した結果、OCT2 を阻害し、IC₅₀ は 7.4 µmol/L であった。また、OCT1 に対する IC₅₀ は 1.2 µmol/L であった (CTD 4.2.2.6-01: 13901 試験)。

ヒト肝サイトゾルに本薬 3~1000 µmol/L を添加し、イソプロパノールを用いて本薬のアルコール脱水素酵素阻害作用を検討したとき、本薬はアルコール脱水素酵素を阻害しなかった (CTD 4.2.2.4-12: 16350 試験)。

6.2.2 健康成人における検討

日本人健康成人男性 (薬物動態解析対象例数: 7 例) を対象に、本剤 10 mg を空腹時に単回経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 18 のとおりであった (CTD 5.3.3.1-01: 339-102-00003 試験)。

表 18 日本人健康成人に本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)
10	7	8.9 ± 3.3	55.6 ± 19.6	1.0 [0.5, 4.0]	12.1 ± 2.1

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値 [範囲]

29) CYP1A2: フェナセチン、CYP2A6: Coumarin、CYP2B6: Bupropion、CYP2C8: パクリタキセル、CYP2C9: ジクロフェナク、CYP2C19: S-Mephenytoin、CYP2D6: デキストロメトルファン、CYP2E1: Chlorzoxazone、CYP3A4/5: テストステロン、ミダゾラム、ニフェジピン、UGT1A1: エストラジオール、UGT1A4: Trifluoperazine、UGT1A6: Naphthol、UGT1A9: プロポフォール、UGT2B7: モルヒネ

30) UGT に対する阻害作用は本薬のみで検討された。

31) MDR1: *N*-Methylquinidine、BCRP: Estrone-3-sulphate、MRP2: Estradiol-17β-D-glucuronide、BSEP: Taurocholate、OATP1B1: Estradiol-17β-D-glucuronide、OATP1B3: Estradiol-17β-D-glucuronide、OAT1: *p*-Aminohippuric acid、OAT3: Estrone-3-sulphate、OCT1: Tetraethylammonium、OCT2: Creatinine

外国人健康成人男性（19～35歳）（薬物動態解析対象例数: 17例）を対象に、本薬 0.5、1 又は 2 mg を単回静脈内投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 19 のとおりであった（参考 CTD 5.3.3.1-03: 09 試験）。

表 19 外国人健康成人に本薬を単回静脈内投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	V (L)
0.5	6	1.8 ± 0.8	6.1 ± 1.0	8.2 ± 1.4	623 ± 104
1	6	3.2 ± 0.3	16.2 ± 4.0	7.9 ± 2.6	501 ± 88.1
2	5	5.8 ± 0.7	32.9 ± 6.8	9.7 ± 1.6	628 ± 130

平均値 ± 標準偏差

外国人健康高齢男性（60～85歳）（薬物動態解析対象例数: 33例）を対象に、本薬 0.5、1 又は 2 mg を単回静脈内投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 20 のとおりであった（参考 CTD 5.3.3.1-04: 19 試験）。

表 20 外国人健康高齢男性に本薬を単回静脈内投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	V (L)
0.5	10	2.0 ± 0.8	7.1 ± 1.7	7.5 ± 2.6	583 ± 150
1	11	6.7 ± 1.8	16.7 ± 2.5	9.8 ± 3.9	614 ± 189
2	12	17.5 ± 7.5	31.6 ± 6.1	10.3 ± 1.9	691 ± 170

平均値 ± 標準偏差

6.2.3 マスバランス試験（参考 CTD 5.3.3.1-05: 12393A 試験）

外国人健康成人男性（薬物動態評価例数: 6例）を対象に、¹⁴C 標識体（本薬）20 mg を単回経口投与したとき、投与 240 時間後まで尿中及び糞中に総放射能のそれぞれ 71.2%及び 19.6%が排泄された。尿中に認められた放射能の主な内訳は、ナルメフェン 3-O-グルクロン酸抱合体: 54.4%、ノルナルメフェン 3-O-グルクロン酸抱合体: 3.2%であり、糞中に認められた放射能の主な内訳は、ノルナルメフェン: 5.4%であった。血漿中で認められた主な代謝物はナルメフェン 3-O-グルクロン酸抱合体であり、血漿中における未変化体及びナルメフェン 3-O-グルクロン酸抱合体の AUC_{0-∞}はそれぞれ 148 ng eq·h/mL 及び 1848 ng eq·h/mL であった。

6.2.4 内因性民族的要因の検討

6.2.4.1 人種及び性別の影響（CTD 5.3.3.3-01: 13505A 試験）

日本人及び白人健康成人（薬物動態評価例数: 56例）を対象に、本剤 20 又は 40 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 21 のとおりであり、日本人における血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC は白人と比較して高かった。この要因について、申請者は、体重による補正後の C_{max} 及び AUC は類似していたことから、体重の差異が主に影響した可能性があるとして説明している。

表 21 日本人及び白人に本剤を反復経口投与したときの投与 5 日目における血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	投与量	性別 (例数)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)
日本人	20 mg	男性 (7 例)	44.1 ± 27.9	187 ± 48.4	0.5	11.2 ± 1.8
		女性 (7 例)	53.4 ± 33.3	186 ± 47.1	0.5	11.1 ± 2.4
	40 mg	男性 (7 例)	82.1 ± 29.5	351 ± 53.4	0.5	12.1 ± 2.2
		女性 (7 例)	111 ± 52.0	460 ± 37.0	0.5	11.5 ± 2.3
白人	20 mg	男性 (7 例)	23.8 ± 12.2	116 ± 19.6	1.0	11.9 ± 1.8
		女性 (7 例)	24.2 ± 16.7	138 ± 37.8	0.5	11.1 ± 1.9
	40 mg	男性 (7 例)	44.4 ± 10.0	345 ± 58.3	1.0	14.2 ± 3.3
		女性 (7 例)	57.1 ± 23.7	328 ± 123	1.0	15.0 ± 4.8

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値

6.2.4.2 肝機能の影響

外国人健康成人（8例）及び肝機能障害患者³²⁾（軽度、中等度各8例）を対象に、本剤20mgを単回経口投与したとき、並びに外国人健康成人（12例）及び肝機能障害患者（軽度：4例、中等度：5例、重度：3例）³²⁾を対象に、本薬2mgを単回静脈内投与したときの血漿中未変化体及びナルメフェン抱合体の薬物動態パラメータは表22のとおりであった（参考CTD 5.3.3.3-03: 12417A試験、参考CTD 5.3.3.3-04: 21試験）。

肝機能の低下に伴い、未変化体の曝露量は増大する傾向が認められ、経口投与時のAUC_{0-∞}は、健康成人と比較して、軽度及び中等度肝機能障害患者でそれぞれ1.5倍及び2.9倍であった。

表22 健康成人及び肝機能障害患者に本薬を単回経口又は静脈内投与した際の血漿中未変化体及び抱合体の薬物動態パラメータ

投与量 (投与経路)	対象	評価 例数	未変化体				ナルメフェン抱合体 ^{a)}			
			C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{max} (h) ^{b)}	t _{1/2} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{max} (h) ^{b)}	t _{1/2} (h)
20 mg (経口)	健康成人	8	15.1 ± 5.2	97.4 ± 27.7	1.0	11.1 ± 1.5	195 ± 37.2	1199 ± 233	1.0	10.1 ± 1.6
	軽度	8	16.4 ± 4.5	145 ± 24.2	1.0	12.3 ± 2.7	209 ± 64.4	1682 ± 781	1.0	10.8 ± 2.2
	中等度	8	25.3 ± 9.7	297 ± 118	1.0	11.5 ± 3.5	141 ± 91.3	1200 ± 365	2.0	11.2 ± 3.5
2 mg (静脈内)	健康成人	12	62.9 ± 41.8	34.3 ± 11.3	— ^{c)}	10.2 ± 2.2	8.3 ± 4.0	89.5 ± 31.4	— ^{c)}	13.9 ± 9.2
	軽度	4	57.0 ± 30.7	34.4 ± 1.8	— ^{c)}	11.2 ± 2.0	5.9 ± 1.9	67.9 ± 33.8	— ^{c)}	8.0 ± 2.1
	中等度	5	58.3 ± 24.7	49.7 ± 12.6	— ^{c)}	12.2 ± 2.5	9.3 ± 8.7	105.7 ± 44.4	— ^{c)}	11.2 ± 2.6
	重度	3	27.7 ± 6.9	51.9 ± 20.7	— ^{c)}	12.2 ± 1.9	4.3 ± 0.8	56.2 ± 10.8	— ^{c)}	11.7 ± 2.3

平均値±標準偏差

a) 3-O-グルクロン酸抱合体及び3-O-硫酸抱合体

b) 中央値

c) 静脈内投与であり最初の測定時点がt_{max}となるため記載せず。

6.2.4.3 腎機能の影響

外国人の健康成人（7例）及び腎機能障害患者³³⁾（軽度：9例、中等度：8例、重度：8例）を対象に、本剤20mgを単回経口投与したときの血漿中未変化体及び3-O-グルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータは表23のとおりであった（参考CTD 5.3.3.3-02: 15084A試験）。

外国人の健康成人（12例）及び末期腎不全患者（8例）を対象に、本薬1mgを単回静脈内投与したときの血漿中未変化体及びナルメフェン抱合体の薬物動態パラメータは表23のとおりであった（参考CTD 5.3.3.3-05: 22試験）。

以上より、腎機能の低下に伴い、未変化体及びナルメフェン抱合体の曝露は増大する傾向が認められ、経口投与時のナルメフェン及びナルメフェン抱合体のAUC_{0-∞}は、健康成人と比較して、軽度で1.1倍及び1.2倍、中等度で1.4倍及び2.3倍、重度で2.4倍及び5.1倍であった。

表23 健康成人及び腎機能障害被験者に本薬を単回経口又は静脈内投与した際の血漿中未変化体及び抱合体の薬物動態パラメータ

投与量 (投与経路)	対象	評価 例数	未変化体				ナルメフェン抱合体 ^{a)}			
			C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{max} (h) ^{b)}	t _{1/2} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{max} (h) ^{b)}	t _{1/2} (h)
20 mg (経口)	健康成人	7	12.8 ± 3.6	121 ± 16.7	1.0	16.5 ± 8.6	263 ± 69.1	2027 ± 438	1.0	11.9 ± 1.8
	軽度	9	14.1 ± 4.7	126 ± 22.5	1.0	13.5 ± 3.1	371 ± 120	2679 ± 889	1.0	12.6 ± 2.8
	中等度	8	18.0 ± 6.9	177 ± 68.7	1.0	18.2 ± 6.7	382 ± 152	4817 ± 1964	1.0	17.8 ± 5.4
	重度	8	20.8 ± 11.7	293 ± 80.9	1.0	27.0 ± 6.0	438 ± 76.7	10679 ± 3110	3.0	25.1 ± 5.2
1 mg (静脈内)	健康成人	12	31.5 ± 20.9	17.2 ± 5.7	— ^{c)}	10.2 ± 2.2	4.2 ± 2.0	44.7 ± 15.7	— ^{c)}	13.9 ± 9.2
	末期 (透析前)	8	15.2 ± 21.2	27.5 ± 8.6	— ^{c)}	25.7 ± 17.3	6.5 ± 1.4	235.3 ± 125.1	— ^{c)}	21.6 ± 10.3
	末期 (透析後)	8	6.9 ± 2.3	28.4 ± 9.0	— ^{c)}	26.1 ± 9.9	7.6 ± 3.5	384.3 ± 322.5	— ^{c)}	27.3 ± 25.1

平均値±標準偏差

a) 経口投与では3-O-グルクロン酸抱合体、静脈内投与では3-O-グルクロン酸抱合体及び3-O-硫酸抱合体

b) 中央値

c) 静脈内投与であり最初の測定時点がt_{max}となるため記載せず。

32) 軽度: Child-Pugh 分類 A、中等度: Child-Pugh 分類 B、重度: Child-Pugh 分類 C

33) 軽度: eGFR (mL/min/1.73m²) として (以下同様) 50 以上 80 以下、中等度: 30 以上 50 未満、重度: 30 未満

6.2.5 薬物相互作用試験 (参考 CTD 5.3.3.4-01: 13513A 試験)

外国人健康成人 (46 例) に本剤 20 mg をエタノール併用又は非併用下で単回経口投与し、交叉比較法において本薬の薬物動態に及ぼすエタノールの影響を検討したとき、エタノール非併用下投与時に対する併用下投与時の血漿中ナルメフェン濃度の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均比 [90%信頼区間] は、それぞれ 1.23 [1.10, 1.37] 及び 1.05 [1.01, 1.08] であった。また、本薬はエタノールの薬物動態パラメータに影響を与えなかった。

6.2.6 PPK 解析 (参考 CTD 5.3.3.5-01)

第 I 相試験 (参考 CTD 5.3.1.1-01: JF-1-121 試験、参考 CTD 5.3.4.1-02: CPH-101-0902 試験、BTT31-CD008-R01 試験、参考 CTD 5.3.1.1-02: R7 試験、参考 CTD 5.3.3.1-03: 09 試験、参考 CTD 5.3.1.1-03: CPH-101-1302 試験、参考 CTD 5.3.3.1-04: 19 試験、参考 CTD 5.3.3.3-04: 21 試験、BTT31-CD005-P01 試験) から得られた血漿中ナルメフェン濃度データ (243 例、4136 測定点) を用いて PPK 解析が実施された。基本モデルとしてラグタイムのない一次吸収及び一次消失を含む 2-コンパートメントモデルが選択され、共変量として、 k_a に対して製剤 (錠剤/液剤)、CL に対して除脂肪体重、V2 に対して年齢が選択され最終モデルとされた。

6.2.7 薬力学試験

6.2.7.1 PET 試験 (参考 CTD 5.3.4.1-02: CPH-101-0902 試験)

外国人健康成人男性 (12 例) を対象に、本剤 20 mg を単回経口投与又は 7 日間反復経口投与し、 ^{11}C -カーフェンタニルを用いて脳内 μ オピオイド受容体占有率が検討された。単回投与時及び反復投与時のいずれでも投与 3 時間後に 94~100% の μ オピオイド受容体占有率が認められ、占有率の低下速度は単回投与時及び反復投与時で同程度であった。占有率の低下は血漿中ナルメフェン濃度の推移よりも緩徐であり、単回投与時及び反復投与時のいずれでも投与 26 時間後まで 83~100% の μ オピオイド受容体占有率が認められた。

6.2.7.2 QT/QTc 評価試験 (参考 CTD 5.3.4.1-01: BTT31-CD005 試験)

外国人健康成人 (薬力学評価例数: 245 例) を対象に、プラセボ又は本剤 1 回 20 mg を 1 日 1 回 7 日間投与、本剤 1 回 40 mg を 1 日 1 回 2 日間投与後に本剤 1 回 80 mg を 1 日 1 回 5 日間投与、若しくはプラセボを 1 日 1 回 6 日間投与後にモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与し、QT/QTc 間隔に対する影響を検討された。本剤 20 mg/日、80 mg/日及びモキシフロキサシン投与後の QTcF 間隔のベースラインからの変化量について、プラセボとの群間差の最大値 [95%信頼区間] は、それぞれ 4.9 [0.05, 9.69] msec、4.2 [-0.34, 8.8] msec 及び 10.9 [5.7, 16.0] msec であった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 食事及び飲酒の影響について

機構は、食事及び飲酒が本剤の薬物動態に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

外国人健康成人を対象に食事の影響を検討した臨床試験 (参考 CTD 5.3.1.1-03: CPH-101-1302 試験) において、本剤の空腹時投与に対する食後投与時の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、それぞれ 1.53 [1.27, 1.84] 及び 1.31 [1.22, 1.40] であり、食事により本剤の曝露量が増大する傾向が認められた。一方、日本人健康成人を対象に食事の影響を検討した臨床試験 (CTD 5.3.3.3-01: 13505A 試験) において、空腹時投与に対する食後投与時の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、それぞれ 1.03 [0.84, 1.26] 及び 1.04 [0.99, 1.10] であり、空腹時と食後で本剤の曝露量は大きく異

ならなかった。両試験で食事の影響に差異が認められたことについて、両試験の投与方法³⁴⁾及び対象被験者³⁵⁾の観点から考察したが、投与方法に大きな違いはなく、本剤の薬物動態は性別及び人種による影響は受けないと考えることから（6.2.4.1 参照）、明確な要因は不明であった。しかしながら、本剤の用量として最大 40 mg/日を設定した多量飲酒者を対象とした海外臨床試験（参考 CTD 5.3.5.1-07: CPH-101-0299 試験、参考 CTD 5.3.5.1-08: CPH-101-0399 試験）における有害事象³⁶⁾の発現状況は表 24 のとおりであり、20 mg の 2 倍の用量において特徴的に発現する有害事象は認められず、40 mg までの投与における安全性に特段の懸念は認められなかったことを踏まえると、食事の影響により本剤の曝露量が増大した場合においても臨床で大きな問題となる可能性は低いと考えることから、添付文書に注意喚起を記載する必要はないと考える。

表 24 多量飲酒者を対象とした海外臨床試験における投与 6 日後以降に発現した主な有害事象の発現状況

	CPH-101-0299 試験			CPH-101-0399 試験		
	プラセボ	本剤群		プラセボ	本剤群	
		本剤 20 mg	本剤 40 mg		本剤 10 mg	本剤 40 mg
評価例数	68 例	66 例	68 例	50 例	50 例	50 例
主な有害事象						
頭痛 NOS	5 (7.4)	12 (18.2)	15 (22.1)	2 (4.0)	3 (6.0)	4 (8.0)
不眠症 NEC	6 (8.8)	11 (16.7)	10 (14.7)	5 (10.0)	4 (8.0)	3 (6.0)
浮動性めまい (回転性眩暈を除く)	3 (4.4)	7 (10.6)	2 (2.9)	1 (2.0)	4 (8.0)	7 (14.0)
インフルエンザ様疾患	10 (14.7)	5 (7.6)	15 (22.1)	9 (18.0)	6 (12.0)	10 (20.0)
嘔気	3 (4.4)	4 (6.1)	4 (5.9)	0	7 (14.0)	3 (6.0)
腹痛 NOS	0	2 (3.0)	0	2 (4.0)	5 (10.0)	0
下痢 NOS	0	1 (1.5)	5 (7.4)	2 (4.0)	4 (8.0)	7 (14.0)

発現例数 (割合 (%))

飲酒が本剤の薬物動態に及ぼす影響について、エタノールとの相互作用試験（参考 CTD 5.3.3.4-01: 13513A 試験）において検討したが、本剤とエタノールを併用したときの薬物動態学的薬物相互作用は認められなかった（6.2.5 参照）。

以上より、食事及び飲酒が本剤の薬物動態に対して臨床的に問題となる影響を与える可能性は低いと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、外国人健康成人を対象に食事の影響を検討した臨床試験において食事により本剤の曝露量が増大する傾向が認められたことから、食事が本剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性は否定できないものの、最高用量の 2 倍である本剤 40 mg を投与したときの安全性に特段の懸念は認められていないことを踏まえると、食事による曝露量の増大が臨床的に大きな問題となる可能性は低いと考えることから、添付文書において、食事に関する注意喚起を記載しないことに問題はない。なお、用法・用量における飲酒と本剤の服用のタイミングに関する注意喚起の適切性については 7.R.5.2 の項で議論したい。

6.R.2 薬物動態学的相互作用について

機構は、本剤の薬物動態学的相互作用について説明するように申請者に求めた。

34) 両試験とも夜間絶食後に高脂肪食を 30 分以内で摂取させ、直後に本剤 20 mg を単回経口投与した。また、本剤投与時を除いて、13505A 試験では投与の前後 2 時間、CPH-101-1302 試験では投与の前後 1 時間は飲水を禁止とした。

35) 13505A 試験では日本人健康成人男性が、CPH-101-1302 試験では白人健康成人男性及び女性が対象であった。

36) 漸増により投与量が最大となった投与 6 日後以降に発現した有害事象が対象とされた。

申請者は、以下の理由から、本剤投与時に臨床的に問題となる薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いことから、特段の注意喚起は不要と考えることを説明した。

- 本薬は吸収後に、主にナルメフェン 3-*O*-グルクロン酸抱合体、ノルナルメフェン、及びノルナルメフェン由来代謝物に代謝されて尿中に排泄されるが（6.2.3 参照）、本薬からノルナルメフェンへの代謝には、CYP3A4 及び CYP3A5 が関与している（6.2.1 参照）。マスバランス試験（参考 CTD 5.3.3.1-05: 12393A 試験）においてノルナルメフェン及びノルナルメフェン由来代謝物の尿中及び糞中への排泄率の合計は投与量の 12.51%であったことから、ナルメフェンの全身クリアランスに対する CYP3A4 及び CYP3A5 による代謝クリアランスの寄与率を 12.51%と見積もり、仮に CYP3A4 及び CYP3A5 による代謝経路が完全に阻害された場合であっても、曝露量の増大は約 1.1 倍と推定されることから、臨床で大きな問題とならないと考える。また、生理学的薬物速度論モデル解析に基づく、CYP3A4 及び CYP3A5 を強く誘導するリファンピシンと本剤を併用した場合であっても C_{max} 及び AUC_{0-72h} はそれぞれ 0.7 倍及び 0.6 倍と推定され、臨床で大きな問題とならないと考える。
- 本薬の主要な代謝経路である抱合体への代謝には、*in vitro* 試験における検討の結果より、UGT2B7、UGT1A3 及び UGT1A8 が関与していると考えられる（6.2.1 参照）。UGT が主要代謝酵素である薬物では、UGT 阻害時の AUC の増加は一般的には 2 倍以上は増加しないことが報告されている（Drug Metab Dispos 2004; 32: 1201-8）こと、本剤の代謝には UGT1A3、UGT1A8 及び UGT2B7 の他に CYP3A4 及び CYP3A5 も関与しており複数の代謝経路を有すること、ナルメフェン 3-*O*-グルクロン酸抱合体生成の K_m 値は 642 $\mu\text{mol/L}$ であり、日本人健康成人に本剤 20 mg を反復投与したときの C_{max} の平均値 0.13~0.16 $\mu\text{mol/L}$ を大きく上回る値であることから、UGT2B7、UGT1A3 及び UGT1A8 を阻害する薬剤を併用した場合であっても AUC の増加が 2 倍を超える可能性は低いと考える。また、UGT 誘導時の影響について、UGT2B7 及び UGT2B4 で代謝されるコデイン及び UGT2B7 で代謝されるジドブジンでは UGT 誘導作用を有するリファンピシンと併用すると曝露量が低下するとの報告（J Pharmacol Exp Ther, 1997: 281; 330-6、Br J Clin Pharmacol, 1999: 48; 168-79）を踏まえると、本剤を UGT 誘導作用を有する薬剤と併用した場合には、曝露量が減少する可能性はあるものの、効果不十分時には増量することが可能であることから、特段の注意喚起は不要と考える。
- 本薬は OCT2 に対する阻害作用を有するが、本薬の OCT2 阻害に対する IC_{50} は 2498 ng/mL であり本剤 20 mg 投与時の C_{max} 53.4 ng/mL³⁷⁾ を大きく上回ることから、本薬が OCT2 の活性に対して臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、以上の説明を了承するが、本剤と併用薬の薬物動態学的相互作用について、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

6.R.3 特殊な背景を有する患者における用量調節及び注意喚起の必要性について

6.R.3.1 肝機能障害患者について

機構は、肝機能障害を有する患者において本剤投与時の曝露量が増加すること（6.2.4.2 参照）、欧州の添付文書では重度肝機能障害患者が禁忌に設定されていることを踏まえ、肝機能障害患者における用量調節及び注意喚起の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、軽度及び中等度の肝機能障害患者について、以下のように説明した。

37) 日本人及び外国人健康成人を対象とした薬物動態試験（CTD 5.3.3.3-01: 13505A 試験）における、本剤 20 mg を反復経口投与したときの日本人健康成人における C_{max} の最大値

- 軽度及び中等度の肝機能障害患者に本剤 20 mg を反復投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、PPK 解析の最終モデル（参考 CTD 5.3.3.5-01）及び肝機能障害患者を対象とした単回投与試験（参考 CTD 5.3.3.3-03）の結果を用いたシミュレーションにおいて、軽度の肝機能障害患者で、25.1～29.0 ng/mL 及び 214～258 ng・h/mL、中等度の肝機能障害患者で、48.6～51.9 ng/mL 及び 448～518 ng・h/mL であり、日本人健康成人に本剤 40 mg を反復投与したときの C_{max} : 82.1～111 ng/mL 及び AUC_{0-24h} : 351～460 ng・h/mL と大きく異ならなかった。
- 多量飲酒者を対象とした海外臨床試験（CPH-101-0299 試験、CPH-101-0399 試験）において、本剤 40 mg 投与時に安全性上の特段の懸念は示されず（表 24）、国内臨床試験³⁸⁾におけるベースライン時の肝機能障害³⁹⁾の有無別の有害事象の発現状況は表 25 のとおりであり、肝機能障害を有する患者で安全性上の懸念が増大する傾向は認められなかった。

表 25 国内臨床試験におけるベースライン時の肝機能障害の有無別の有害事象の発現状況

	ベースライン時の肝障害あり				ベースライン時の肝障害なし			
	国内第Ⅲ相試験（339-14-001 試験）			国内長期投与試験 ^{a)}	国内第Ⅲ相試験（339-14-001 試験）			国内長期投与試験 ^{a)}
	プラセボ	本剤			プラセボ	本剤		
		10 mg	20 mg	本剤 20 mg ^{b)}		10 mg	20 mg	本剤 20 mg ^{b)}
評価例数	29	19	19	17	216	165	229	214
有害事象	22 (75.9)	16 (84.2)	18 (94.7)	16 (94.1)	172 (79.6)	140 (84.8)	200 (87.3)	194 (90.7)
主な有害事象								
下痢	1 (3.4)	3 (15.8)	0	2 (11.8)	5 (2.3)	4 (2.4)	12 (5.2)	10 (4.7)
消化不良	0	0	0	2 (11.8)	1 (0.5)	3 (1.8)	2 (0.9)	3 (1.4)
悪心	4 (13.8)	7 (36.8)	4 (21.1)	4 (23.5)	11 (5.1)	51 (30.9)	75 (32.8)	78 (36.4)
嘔吐	0	6 (31.6)	3 (15.8)	6 (35.3)	5 (2.3)	10 (6.1)	31 (13.5)	22 (10.3)
疲労	0	2 (10.5)	2 (10.5)	4 (23.5)	4 (1.9)	3 (1.8)	8 (3.5)	7 (3.3)
倦怠感	0	0	0	2 (11.8)	8 (3.7)	7 (4.2)	24 (10.5)	24 (11.2)
胃腸炎	0	1 (5.3)	1 (5.3)	2 (11.8)	2 (0.9)	1 (0.6)	3 (1.3)	2 (0.9)
鼻咽頭炎	8 (27.6)	3 (15.8)	2 (10.5)	7 (41.2)	83 (38.4)	37 (22.4)	52 (22.7)	78 (36.4)
靭帯捻挫	0	0	1 (5.3)	2 (11.8)	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (3.4)	0	0	2 (11.8)	0	0	3 (1.3)	2 (0.9)
背部痛	1 (3.4)	0	1 (5.3)	3 (17.6)	10 (4.6)	6 (3.6)	7 (3.1)	17 (7.9)
浮動性めまい	2 (6.9)	3 (15.8)	1 (5.3)	1 (5.9)	8 (3.7)	17 (10.3)	50 (21.8)	32 (15.0)
味覚異常	3 (10.3)	0	1 (5.3)	0	3 (1.4)	4 (2.4)	4 (1.7)	10 (4.7)
頭痛	1 (3.4)	0	2 (10.5)	2 (11.8)	19 (8.8)	21 (12.7)	22 (9.6)	24 (11.2)
傾眠	3 (10.3)	2 (10.5)	2 (10.5)	2 (11.8)	14 (6.5)	16 (9.7)	37 (16.2)	38 (17.8)
高血圧	2 (6.9)	0	1 (5.3)	2 (11.8)	2 (0.9)	1 (0.6)	3 (1.3)	4 (1.9)

発現例数（割合（％））

a) 339-14-001 試験及び 339-14-002 試験併合、b) 339-14-001 試験の本剤群からの移行例

次に申請者は、重度の肝機能障害患者について、以下のように説明した。

- 重度の肝機能障害を有する患者に本剤 10 mg 及び 20 mg を投与したときの AUC_{0-24h} は、海外薬物動態試験（参考 CTD: 5.3.3.3-04: 21 試験）成績より、日本人健康成人への本剤 40 mg 反復投与時（参考 CTD 5.3.3.3-01: 13505A 試験）と比較して 1.09～1.42 倍及び 2.17～2.85 倍になると推定された⁴⁰⁾。また、生理学的薬物速度論モデルを用いたシミュレーション⁴¹⁾では、重度の肝機能障害患者に本剤 20 mg を投与した際の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は 52.3～62.3 ng/mL 及び 907～1060 ng・h/mL と推定された。

38) CTD 5.3.5.1-01: 339-14-001 試験、CTD 5.3.5.2-01: 339-14-002 試験

39) MedDRA SMQ 「肝障害」に含まれる PT が対象とされた。なお、いずれの試験においても、ALT 又は AST が基準範囲上限の 3 倍を超える値の被験者は除外された。

40) 経口投与時の $AUC = (\text{静注時の } AUC) / (\text{静注時の投与量}) \times (\text{経口投与時の投与量}) \times (\text{バイオアベイラビリティ} = 1)$ を用いて、経口投与時の AUC が推定された。

41) UGT の活性低下割合を SimCYP (v16)で使用している CYP の低下割合と同等との仮定を用いて、シミュレーションが実施された。

- 投与対象患者は異なるものの、XXXXXXXXXXを対象とした海外臨床試験（参考 CTD 5.3.5.4-01: IX-318-003-EXT 試験）において 108 例に本剤 120 mg を 2 年間投与したときの安全性に特段の懸念は示されておらず、病的賭博患者を対象とした臨床試験において 207 例に本剤 100 mg までを投与した際に用量依存的に発現割合が増加した有害事象は認められなかったとの報告（Am J Psychiatry 2006: 163; 303-12）がある。以上より、重度の肝機能障害患者に本剤を経口投与したときの薬物動態を検討した臨床試験は実施していないものの、重度の肝機能障害患者に本剤 20 mg を投与したときの推定曝露量は海外臨床試験における曝露量の範囲内であることを踏まえると、重度の肝機能障害を有する患者に本剤 20 mg を投与した場合においても安全性上大きな懸念は生じないと考える。
- 欧州では、肝機能障害を有する患者を対象とした薬物動態試験（参考 CTD 5.3.3.3-03: 12417A 試験）及び生理学的薬物速度論モデルを用いたシミュレーションにおいて肝機能の低下に伴い本剤 20 mg 投与時の曝露量が増大したこと、欧州では本剤 20 mg 錠のみが市販されており、本邦のように本剤 10 mg での投与ができないことから、重度の肝機能障害患者は禁忌に設定されている。一方で、本邦における市販予定製剤は 10 mg 錠であること、重度の肝機能障害を有するアルコール依存症患者における治療目標は断酒であり、原則として本剤の治療対象とはならないと考えるものの、断酒に応じない患者も一定数存在し（Alcohol Alcohol, 1994: 29; 181-6）、そのような患者にまず本剤による治療を行うことは意義があると考えことから、一律禁忌に設定すべきではないと考える。

以上を踏まえ申請者は、肝機能障害を有する患者に対して本剤を投与することについて、安全性上の明確な懸念はないと考えるものの、肝機能障害患者に本剤を投与した際には曝露量が増大することから、肝機能障害患者を添付文書の慎重投与の項に記載することを説明した。また申請者は、重度の肝機能障害患者に本剤の最高用量 20 mg を投与する場合には、肝機能正常患者に本剤 40 mg を投与したときよりも曝露量が増大する可能性があることから、重度の肝機能障害患者に対して本剤を 20 mg に増量する場合には、患者の状態を観察しながら慎重に行うように注意喚起することを説明した。

機構は、以下のように考える。

肝機能障害患者を慎重投与とすることに問題はない。また、重度の肝機能障害患者への投与を一律に禁忌としないことについては受入れ可能と考える。なお、重度の肝機能障害患者に対して、本剤を経口投与した際の薬物動態及び安全性を検討した臨床試験は実施されておらず、特に重度の肝機能障害患者に本剤 20 mg を投与したときに、本剤の安全性が確認された範囲を超えて本剤の曝露量が増大し、安全性上の懸念が生じる可能性は否定できないこと、アルコール依存症患者を対象とした国内短期投与試験（CTD 5.3.5.1-01: 339-14-001 試験）において浮動性めまい、傾眠、嘔吐、倦怠感の本剤 10 mg 群と比較して本剤 20 mg 群で発現割合が増加する傾向が認められており（表 37 及び表 39）、曝露量の増大により安全性上の懸念が高くなる可能性は否定できないこと等を踏まえると、重度の肝機能障害患者に投与する際には、最高用量を 10 mg とするよう注意喚起するとともに、軽度から中等度の肝機能障害を有する患者に対しても、増量する際には慎重に症状を観察するよう注意喚起することが適切と考える。また機構は、肝機能障害を有する患者における安全性については、製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。以上については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

6.R.3.2 腎機能障害患者について

機構は、腎機能障害を有する患者において本剤投与時の曝露量が増加すること（6.2.4.3 参照）、欧州の添付文書では重度腎機能障害患者が禁忌に設定されていることを踏まえ、腎機能障害患者における用量調節及び注意喚起の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、腎機能障害患者（重症度別）に本剤 10 又は 20 mg を投与したときの定常状態における C_{max} 及び AUC_{0-24h} の PPK 解析及び腎機能障害患者を対象とした単回投与試験（参考 CTD 5.3.3.3-02）の結果より推定された本剤の薬物動態パラメータは表 26 のとおりであり、日本人健康成人への本剤 40 mg 反復投与時の C_{max} 及び AUC （82.1~111 ng/mL 及び 351~460 ng·h/mL）を大きく上回らないと推定されたことを説明した。

表 26 各腎機能障害患者に本剤を反復経口投与したときの薬物動態パラメータの推定値

性別	腎機能障害の重症度	10 mg		20 mg	
		C_{max} (ng/mL)	AUC (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng·h/mL)
男性	軽度	10.1	79.5	21.8	163
	中等度	12.3	103	25.1	204
	重度	16.0	175	33.3	357
女性	軽度	11.2	92.6	23.5	186
	中等度	12.3	117	25.1	238
	重度	18.8	206	36.4	415

平均値

また申請者は、本剤 40 mg 投与時に安全性上の特段の懸念は認められなかったこと（表 24）、国内外臨床試験における推定糸球体濾過量別の有害事象の発現割合は表 27 のとおりであり、eGFR が高値の患者と比較して、eGFR 低値の患者において有害事象の発現割合が一貫して増加する傾向は認められなかったことを説明した。

表 27 国内外臨床試験におけるベースライン時の eGFR 別の有害事象の発現割合

eGFR (mL/min/1.73 m ²)	プラセボ対照試験					国内長期投与試験 ^{a)}
	339-14-001 試験			海外第Ⅲ相試験 ^{b)}		
	プラセボ	本剤		プラセボ	本剤 20 mg	本剤 20 mg ^{c)}
		10 mg	20 mg			
30 未満	0	0	0	1/1 (100)	1/1 (100)	0
30 以上 60 未満	6/7 (85.7)	5/6 (83.3)	9/9 (100)	36/62 (58.1)	50/58 (86.2)	9/9 (100)
60 以上 90 未満	120/153 (78.4)	87/102 (85.3)	135/147 (91.8)	155/227 (68.3)	180/239 (75.3)	121/135 (89.6)
90 以上	68/85 (80.0)	64/76 (84.2)	74/92 (80.4)	27/35 (77.1)	25/33 (75.8)	80/87 (92.0)

発現例数/ベースラインにおいて基準値範囲内であった被験者数（割合（％））

a) 339-14-001 試験及び 339-14-002 試験併合、b) 12014A 試験及び 12023A 試験併合、c) 339-14-001 試験の本剤群からの移行例

なお申請者は、欧州では、本剤の承認申請時に成績を提出した腎機能障害患者を対象とした試験は、末期腎機能患者を対象とした本薬の静脈内投与試験（参考 CTD 5.3.3.3-05: 22 試験）のみであったこと、生理学的薬物速度論モデルを用いたシミュレーションにおいて腎機能の低下に伴い、本剤 20 mg 投与時の曝露量が増大したこと、欧州では本剤 20 mg 錠のみが市販されており、本邦のように本剤 10 mg での投与ができないことから、重度の腎機能障害患者は禁忌に設定されているものの、本邦では 10 mg 錠による投与が可能であること、重度の腎機能障害患者に本剤を投与した場合でも、薬物動態及び安全性の観点から、大きな問題はない（表 24 及び表 26）と考えることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、重度の腎機能障害患者を禁忌とする必要はなく、また腎機能障害患者に対する用量調節は不要と考えるが、本剤投与時に血漿中本薬濃度が増大する可能性があることから、添付文書の慎重投与の項に記載し、注意喚起することを説明した。

機構は、以下のように考える。

腎機能障害患者を慎重投与とすることに問題はない。なお、重度の腎機能障害患者に本剤を経口投与したときの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.6 倍及び 2.4 倍程度まで増大すること（6.2.4.3 参照）、アルコール依存症患者を対象とした 339-14-001 試験において浮動性めまい、傾眠、嘔吐、倦怠感本剤 10 mg 群と比較して本剤 20 mg 群で発現割合が増加する傾向が認められており（表 37 及び表 39）、曝露量の増加により安全性上の懸念が高くなる可能性は否定できないことから、重度の腎機能障害を有する患者に対して本剤を増量する際には慎重に症状を観察するように注意喚起することが適切である。また、腎機能障害を有する患者における安全性については製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。以上については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

6.R.3.3 高齢者について

機構は、19～35 歳及び 60～85 歳の外国人健康男性に本剤を単回静脈内投与した際に、60～85 歳では 19～35 歳と比較して C_{max} が 3.0 倍程度まで増大したこと（表 19 及び表 20）を踏まえ、高齢者における用量調節及び注意喚起の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、PPK 解析の最終モデル（参考 CTD 5.3.3.5-01）より推定された本剤を反復経口投与したときの年齢別の薬物動態パラメータは表 28 のとおりであり、本剤を反復経口投与した際の薬物動態は年齢による影響を受けないと考えられることを説明した。

表 28 本剤を反復経口投与したときの年齢別の薬物動態パラメータの推定値

年齢	10 mg		20 mg	
	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng·h/mL)
18	7.00	68.1	12.9	135.0
30	7.06	66.4	14.3	132.0
50	7.10	65.4	14.7	133.2
60	7.68	65.2	15.5	133.5
80	8.57	69.5	16.6	133.2

中央値

また申請者は、国内臨床試験³⁸⁾における高齢者及び非高齢者別の有害事象の発現状況は表 29 のとおりであり、高齢者において安全性上の懸念が増大する傾向は認められなかったことを説明した。

表 29 国内臨床試験における高齢者及び非高齢者別の有害事象の発現状況

	高齢者（65 歳以上）				非高齢者（65 歳未満）			
	国内第Ⅲ相試験（339-14-001 試験）			国内長期投与試験 ^{a)}	国内第Ⅲ相試験（339-14-001 試験）			国内長期投与試験 ^{a)}
	プラセボ	本剤			プラセボ	本剤		
		10 mg	20 mg	本剤 20 mg ^{b)}		10 mg	20 mg	本剤 20 mg ^{b)}
評価例数	27	21	31	26	218	163	217	205
有害事象	21 (77.8)	20 (95.2)	26 (83.9)	23 (88.5)	173 (79.4)	136 (83.4)	192 (88.5)	187 (91.2)
主な有害事象								
腹部不快感	0	1 (4.8)	1 (3.2)	4 (15.4)	6 (2.8)	6 (3.7)	9 (4.1)	15 (7.3)
便秘	0	3 (14.3)	2 (6.5)	4 (15.4)	2 (0.9)	5 (3.1)	11 (5.1)	12 (5.9)
悪心	1 (3.7)	7 (33.3)	10 (32.3)	9 (34.6)	14 (6.4)	51 (31.3)	69 (31.8)	73 (35.6)
嘔吐	1 (3.7)	1 (4.8)	3 (9.7)	4 (15.4)	4 (1.8)	15 (9.2)	31 (14.3)	24 (11.7)
倦怠感	0	1 (4.8)	3 (9.7)	5 (19.2)	8 (3.7)	6 (3.7)	21 (9.7)	21 (10.2)
鼻咽頭炎	5 (18.5)	3 (14.3)	5 (16.1)	6 (23.1)	86 (39.4)	37 (22.7)	49 (22.6)	79 (38.5)
食欲減退	1 (3.7)	1 (4.8)	2 (6.5)	3 (11.5)	2 (0.9)	10 (6.1)	11 (5.1)	8 (3.9)
浮動性めまい	1 (3.7)	3 (14.3)	7 (22.6)	2 (7.7)	9 (4.1)	17 (10.4)	44 (20.3)	31 (15.1)
頭痛	3 (11.1)	2 (9.5)	3 (9.7)	2 (7.7)	17 (7.8)	19 (11.7)	21 (9.7)	24 (11.7)
感覚鈍麻	3 (11.1)	0	0	0	0	3 (1.8)	5 (2.3)	3 (1.5)
傾眠	3 (11.1)	2 (9.5)	6 (19.4)	3 (11.5)	14 (6.4)	16 (9.8)	33 (15.2)	37 (18.0)

発現例数（割合（％））

a) 339-14-001 試験及び 339-14-002 試験併合、b) 339-14-001 試験における本剤群からの移行例

以上を踏まえ申請者は、高齢者における用量調節は不要と考えるものの、一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与するよう添付文書に注意喚起することを説明した。

機構は、以上について了承した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 30 に示す臨床試験の成績が提出された。その他、参考資料として、海外で実施された臨床試験の成績が提出された。なお、以下では主な試験成績を記載する。

表 30 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 CTD	相	対象患者	投与例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	339-102-00003 試験 5.3.3.1-01	I	健康成人男性	7	本剤 10 mg を単回投与	安全性 薬物動態
	国内	339-14-001 試験 5.3.5.1-01	III	アルコール 依存症患者	678 ^{a)}	1 日 1 回を限度として 24 週間、 プラセボ、本剤 10 又は 20 mg を 飲酒 1~2 時間前に経口投与	有効性 安全性
	国内	339-14-002 試験 (長期投与試験) 5.3.5.2-01	III	アルコール 依存症患者	403	1 日 1 回を限度として、治療期(24 週間)は本剤 20 mg、退薬期(4 週 間)はプラセボ又は本剤 20 mg を 飲酒 1~2 時間前に経口投与	有効性 安全性

a) 無作為化例数

7.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-01: 339-102-00003 試験<2016 年 2 月~3 月>)

日本人健康成人男性 (目標症例数 7 例) を対象に、本薬 10 mg を単回経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された (薬物動態については、6.2.2 参照)。

用法・用量は、本剤 10 mg を空腹時に単回経口投与するとされた。全例が安全性解析対象集団であり、中止例は認められなかった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、14.3% (1/7 例) に認められた。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、14.3% (1/7 例) に認められ、事象は悪心・嘔吐であった。バイタルサイン (血圧及び脈拍数) 及び心電図検査では、臨床的に意義のある変動は認められなかった。

以上より申請者は、日本人健康成人に本剤 10 mg を単回経口投与したときの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

7.2 国内第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-01: 339-14-001 試験<2015 年 2 月~2016 年 7 月>)

DSM-IV-TR によりアルコール依存症と診断され、スクリーニング来院時及び無作為化来院時とともに DRL⁴²⁾が High 以上の患者 (目標症例数: 本剤 10 mg 群 180 例、プラセボ群及び本剤 20 mg 群各 240

42) WHO の 1 日平均飲酒量に基づくリスクレベル (Criteria for risk of acute problems) を参考に、下記のとおり設定した。

DRL	男性	女性
Very high	100 g 超	60 g 超
High	60 g 超~100 g 以下	40 g 超~60 g 以下
Medium	40 g 超~60 g 以下	20 g 超~40 g 以下
Low	1 g 以上~40 g 以下	1 g 以上~20 g 以下

1 日平均アルコール消費量 (g/日) (純エタノールに換算した量) とする

例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、飲酒のおそれがある場合に、1日1回を限度としてプラセボ、本剤10又は20mgを飲酒の1~2時間前⁴³⁾に経口投与するとされた。試験期間は、2週間のスクリーニング期及び24週間の治療期で構成された。また、本剤の継続投与を希望する患者は、国内長期投与試験(CTD 5.3.5.2-01: 339-14-002 試験)に移行可能とされた。

無作為化症例678例(プラセボ群245例、本剤10mg群185例、本剤20mg群248例)(以下同順)のうち、本剤10mg群の治験薬未投与例1例を除いた677例(245例、184例、248例)が安全性解析対象集団であり、さらにベースライン又は治験薬投与後に有効性評価が行われなかった11例(1例、4例、6例)を除いた666例(244例、180例、242例)が有効性解析対象集団のFASであった。安全性解析対象集団のうち治験薬投与中止例は130例(26例、45例、59例)であり、主な治験薬投与中止理由は有害事象90例(11例、34例、45例)、同意撤回27例(9例、8例、10例)、治験担当医師による判断10例(5例、2例、3例)等であった。

安全性解析対象集団における治験薬の服薬状況について、飲酒データ収集日数(平均値±標準偏差)は、プラセボ群158.4±30.6日、本剤10mg群140.3±54.2日、本剤20mg群136.8±57.5日(以下同順)であり、治験薬を服薬して飲酒した日数は、134.1±39.3日、109.8±58.1日、102.6±62.4日であった。

主要評価項目であるFASにおける投与後12週のHDD数⁴⁴⁾のベースラインからの変化量は表31のとおりであり、本剤10mg群及び本剤20mg群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた(いずれの比較も $p<0.0001$ 、投与群、性別、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースラインのHDD数、及びベースラインのHDD数と評価時点の交互作用を固定効果としたMMRM(誤差分散の共分散構造: unstructured)による解析)。

表31 投与後12週のHDD数のベースラインからの変化量(FAS、MMRM)

投与群	HDD数		変化量 ^{a, b)}	プラセボ群との比較 ^{b)}	
	ベースライン	投与後12週		群間差 [95%信頼区間]	p値 ^{c)}
プラセボ群	22.97 ± 6.44 (244)	15.56 ± 9.74 (234)	-7.91 ± 0.61		
本剤10mg群	23.49 ± 6.07 (180)	12.04 ± 10.27 (154)	-12.09 ± 0.74	-4.18 [-6.05, -2.32]	<0.0001
本剤20mg群	22.64 ± 6.37 (242)	11.42 ± 9.74 (206)	-12.25 ± 0.64	-4.34 [-6.05, -2.62]	<0.0001

平均値±標準偏差(評価例数)

a) 最小二乗平均値±標準誤差

b) 投与群、性別、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースラインのHDD数、及びベースラインのHDD数と評価時点の交互作用を固定効果としたMMRM(誤差分散の共分散構造: unstructured)による解析

c) 本剤各用量群とプラセボ群との比較における検定の多重性は閉検定手順(両側有意水準5%で本剤20mg群とプラセボ群との比較を行い、有意だった場合にのみ、両側有意水準5%で本剤10mg群とプラセボ群との比較を行う)により調整

有害事象は、プラセボ群の79.2%(194/245例)、本剤10mg群の84.8%(156/184例)、本剤20mg群の87.9%(218/248例)に認められた。死亡は、本剤10mg群の1例⁴⁵⁾に認められ、治験薬との因果関係は否定されていない。その他の重篤な有害事象は、プラセボ群の2例(アルコール症、出血性吻合部潰瘍各1例)、本剤10mg群の1例(大腿骨骨折・脊椎圧迫骨折)、本剤20mg群の2例(慢性肝炎、胃腸炎各1例)に認められ、プラセボ群の出血性吻合部潰瘍1例、本剤20mg群の慢性肝炎については、治験薬との因果関係は否定されていない。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、プラセボ群の37.1%(91/245例)、本剤10mg群

43) 服薬せずに飲酒し始めた場合は、できる限り早く服薬することとされた。

44) 男性で60g超、女性で40g超のアルコールを飲酒した日の1ヵ月(28日)当たりの日数と定義された。

45) 治験薬投与133日目以降に連絡がとれず、自宅での死亡が確認された。剖検は実施されておらず、死因は不明である。突然死に関するリスク因子として、男性、喫煙、心電図異常、血清ASTのやや高値、高血圧を有していた。

の 71.2% (131/184 例)、本剤 20 mg 群の 71.0% (176/248 例) (以下同順) に認められ、主な事象は悪心 (10 例、57 例、77 例)、浮動性めまい (9 例、20 例、49 例)、頭痛 (13 例、18 例、21 例)、傾眠 (15 例、17 例、38 例)、不眠症 (0 例、13 例、17 例)、嘔吐 (1 例、11 例、27 例)、倦怠感 (5 例、7 例、22 例) であった。

バイタルサイン (血圧及び脈拍数) について、臨床的に意義のある変動⁴⁶⁾を示した被験者は、収縮期血圧の低下 (2 例、3 例、3 例)、収縮期血圧の上昇 (2 例、1 例、2 例)、拡張期血圧の上昇 (6 例、4 例、8 例)、拡張期血圧の低下 (2 例、4 例、1 例)、脈拍数の減少 (1 例、1 例、1 例)、脈拍数の増加 (0 例、1 例、0 例) であった。また、心電図について、RR 間隔の延長 (5 例、7 例、14 例)、QRS 間隔の延長 (0 例、2 例、5 例)、心拍数の減少 (0 例、2 例、2 例)、QT 間隔の延長 (1 例、0 例、2 例)、QTcB 間隔の延長 (1 例、0 例、2 例)、QTcF 間隔の延長 (0 例、1 例、1 例)、PR 間隔の延長 (1 例、0 例、1 例) が認められた。

以上より申請者は、日本人アルコール依存症患者における本剤 10 mg 及び 20 mg の有効性が示され、安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

7.3 国内長期投与試験 (CTD 5.3.5.2-01: 339-14-002 試験<2015 年 7 月~2017 年 1 月>)

国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-01: 339-14-001 試験) の 24 週間の投与を完了した患者 (目標症例数 400 例) を対象に、本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

本試験は、治療期 24 週間、退薬期 4 週間、後観察期 4 週間⁴⁷⁾で構成された。用法・用量は、飲酒のおそれがある場合に、1 日 1 回を限度として治療期では本剤 20 mg、退薬期ではプラセボ又は本剤 20 mg を飲酒の 1~2 時間前に経口投与するとされた。

治療期の総投与症例 403 例 (339-14-001 試験のプラセボ群からの移行例 172 例、本剤群からの移行例 231 例) (以下同順) 全例が安全性解析対象集団であり、有効性データが得られなかった 3 例 (3 例、0 例) を除外した 400 例 (169 例、231 例) が有効性解析対象集団の FAS であった。治療期中止例は、60 例 (39 例、21 例) であり、主な中止理由は、有害事象 41 例 (32 例、9 例)、同意撤回 17 例 (5 例、12 例) であった。退薬期に移行した被験者は、343 例 (プラセボ群 171 例、本剤 20 mg 群 172 例) (以下同順) であり、このうち本剤群の有害事象による中止例 1 例を除いた 342 例 (171 例、171 例) が後観察期に移行した。

安全性解析対象集団における治験薬の服薬状況について、飲酒データ収集日数 (平均値±標準偏差) は、治療期 153.1±41.8 日、退薬期のプラセボ群 28.0±5.6 日、本剤 20 mg 群 27.9±5.3 日であり、治験薬を服薬して飲酒した日数は、治療期 112.3±55.1 日、退薬期のプラセボ群 20.0±9.1 日、本剤 20 mg 群 19.9±10.4 日であった。

有効性評価項目である HDD 数⁴⁴⁾の経時推移は表 32 のとおりであった。

46) ベースラインからの変動幅が収縮期血圧が 20 mmHg 以上、拡張期血圧が 15 mmHg 以上、脈拍数が 15 回/分以上で、かつ下記の基準を満たした場合

収縮期血圧の低下: 90 mmHg 以下
収縮期血圧の上昇: 180 mmHg 以上
拡張期血圧の低下: 50 mmHg 以下
拡張期血圧の上昇: 105 mmHg 以上
脈拍数の減少: 50 回/分以下
脈拍数の増加: 120 回/分以上

47) 後観察は退薬期完了例のみ実施

表 32 HDD 数の経時推移 (FAS)

	339-14-001 試験のプラセボ群からの移行例		339-14-001 試験の本剤群からの移行例	
	測定値 ^{a)}	ベースラインからの 変化量 ^{b)} (評価例数：169 例)	測定値 ^{a)}	ベースラインからの 変化量 ^{b)} (評価例数：231 例)
339-14-001 試験 のベースライン	22.70 ± 6.54 (169)		23.29 ± 6.16 (231)	
治療期開始時	14.31 ± 10.01 (169)	- 8.83 ± 0.72	10.67 ± 9.46 (231)	- 13.00 ± 0.65
治療期 4 週	8.82 ± 8.52 (169)	- 14.39 ± 0.67	9.26 ± 9.02 (231)	- 14.36 ± 0.61
8 週	9.04 ± 9.15 (153)	- 14.31 ± 0.70	8.68 ± 9.27 (227)	- 14.97 ± 0.63
12 週	7.90 ± 8.76 (143)	- 15.42 ± 0.70	8.62 ± 9.33 (225)	- 15.06 ± 0.63
16 週	7.30 ± 8.53 (139)	- 15.83 ± 0.71	8.44 ± 9.34 (223)	- 15.21 ± 0.63
20 週	7.26 ± 8.64 (137)	- 15.89 ± 0.71	7.89 ± 9.32 (220)	- 15.80 ± 0.63
24 週	6.73 ± 8.42 (136)	- 16.35 ± 0.70	7.83 ± 9.19 (217)	- 15.91 ± 0.62

a) 各時点の観測例における平均値±標準偏差 (評価例数)

b) 339-14-001 試験のベースラインからの変化量 (最小二乗平均値±標準誤差)

339-14-001 試験における投与群、性別、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースラインの HDD 数、及びベースラインの HDD 数と評価時点の交互作用を固定効果とした MMRM (誤差分散の共分散構造: unstructured) による解析

有害事象は、治療期で 75.4% (304/403 例)、退薬期でプラセボ群の 11.7% (20/171 例)、本剤 20 mg 群の 17.4% (30/172 例) に認められたが、死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、治療期で 3 例 (前立腺癌、脱水、胃腸炎各 1 例)、退薬期のプラセボ群で 1 例 (器質化肺炎)、本剤 20 mg 群で 1 例 (血栓性脳梗塞) が認められ、退薬期のプラセボ群での器質化肺炎 1 例については本剤との因果関係が否定されていない。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、治療期で 52.4% (211/403 例)、退薬期でプラセボ群の 5.3% (9/171 例)、本剤 20 mg 群の 5.8% (10/172 例) に認められ、主な事象は治療期で、悪心 (75 例)、浮動性めまい (36 例)、頭痛 (24 例)、傾眠 (23 例)、腹部不快感 (21 例)、退薬期で心電図 QT 延長 (プラセボ群 0 例、本剤 20 mg 群 2 例) (以下同順)、ALT 増加 (2 例、1 例)、血中プロラクチン増加 (2 例、1 例)、血中トリグリセリド増加 (2 例、1 例)、血中 γ -GTP 増加 (3 例、0 例) 等であった。

バイタルサイン (血圧及び脈拍数) について、臨床的に重要な変動として、治療期では、拡張期血圧の上昇 (11 例)、拡張期血圧の低下 (7 例)、収縮期血圧の低下及び脈拍数の減少 (各 6 例)、脈拍数の増加 (4 例)、収縮期血圧の上昇 (2 例)、退薬期では、拡張期血圧の上昇 (1 例、1 例)、収縮期血圧低下 (0 例、1 例) が認められた。また、心電図について、治療期では、RR 間隔の延長 (28 例)、心拍数の減少及び QRS 間隔の延長 (各 7 例)、PR 間隔の延長、QT 間隔の延長及び QTcB 間隔の延長 (各 1 例)、退薬期では、RR 間隔の延長 (4 例、3 例)、QRS 間隔の延長 (4 例、1 例)、PR 間隔の延長 (1 例、1 例)、QTcB 間隔の延長 (1 例、0 例) が認められた。

以上より申請者は、日本人アルコール依存症患者に対して、本剤 20 mg を長期投与したときの安全性に大きな問題はなく、有効性も維持されると考えることを説明した。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的位置付けについて

機構は、アルコール依存症治療における本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。申請者は、以下のように説明した。

- アルコール依存症は、依存症候群の一種で、強迫的な飲酒行動、アルコールに対する耐性の上昇、離脱症状を主な症状とした認知的、行動的、生理学的症状の一群を特徴とする精神疾患である (DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル 新訂版. 医学書院; 2004)。複数の国内外ガイド

ライン⁴⁸⁾では、アルコール依存症治療の最終目標は原則として断酒であるとされており、一般的な治療過程は、患者への動機づけを行う導入期、アルコールによる急性中毒及び離脱症状に対する治療を行う解毒期、断酒の継続を行うリハビリテーション期で構成される（アルコール・薬物関連障害の診断・治療ガイドライン. じほう; 2002. p25-31）。

- 既存のアルコール依存症における薬物療法は、リハビリテーション期（心理社会的治療と併用）に行われ、本邦では、ジスルフィラム、シアナミド及びアカンプロサートカルシウムが承認されているが、ジスルフィラム及びシアナミドは急性アルコール中毒症状を誘発するため、服薬中は医師の指示によらないアルコール摂取を禁じられていること、アカンプロサートカルシウムは断酒維持の補助を効能・効果としていることから、いずれも断酒の状態で使用される薬剤である。
- しかしながら、断酒を唯一の目標とした場合、患者が断酒を受け入れずに依存症の治療そのものを拒否する、また断酒に至る前に治療を放棄するなどの問題点があること（Jpn J Alcohol & Drug Dependence 2013; 48: 17-31）から、近年欧州を中心に、断酒を目標としない患者に対しては、身体的及び精神的合併症又はそのリスクレベルの軽減を目指した飲酒量の低減を治療目標とすることが支持されている⁴⁹⁾。また、本邦のアルコール依存症の診療ガイドライン⁵⁰⁾においても、アルコール依存症の治療目標は原則断酒とされているものの、新たに飲酒量の低減という概念が加えられた。
- 本剤は μ オピオイド受容体アンタゴニストであり、アルコール摂取により放出が促される内因性オピオイドに拮抗することで、繰り返し飲酒したい欲求を惹起する作用（強化効果）を抑制し飲酒量の低減作用を示すと考えられる。本邦には飲酒量の低減を目的とした効能・効果で承認された薬剤は存在せず、本剤は新規の作用機序を有することから、飲酒量低減を治療目標とする患者に対して、新たな治療選択肢を提供するものとする。

機構は、以上について了承するが、アルコール依存症治療における飲酒量低減の位置付け及び本剤の投与対象患者の適切性については、7.R.4.2の項において引き続き議論したいと考える。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 国内第Ⅲ相試験計画について

7.R.2.1.1 対象患者について

機構は、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: 339-14-001 試験）において、選択基準として、「DSM-IV-TRに基づきアルコール依存症と診断され、M.I.N.I.により確認された患者」及び「スクリーニング来院時及び無作為化来院時に共に DRL が High 以上の患者」と設定したことの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、339-14-001 試験は海外第Ⅲ相試験（参考 CTD 5.3.5.1-02: 12014A 試験、参考 CTD 5.3.5.1-03: 12023A 試験）を参考に計画しており、海外第Ⅲ相試験開始時には、DSM-5 は発出されていなかったこ

48) アルコール・薬物関連障害の診断・治療ガイドライン. じほう; 2002. p25-31, Alcohol-use disorders: diagnosis, assessment and management of harmful drinking and alcohol dependence. National institute for health and care excellence; 2011, Practice guideline for the treatment of patients with substance use disorders second Edition. American Psychiatric Association; 2006

49) Alcohol-use disorders: diagnosis, assessment and management of harmful drinking and alcohol dependence. National institute for health and care excellence; 2011, CNS Neurosci Ther 2016; 22: 25-37

50) アルコール・薬物使用障害の診断治療ガイドライン. 厚生労働科学研究費補助金 障害者対策総合研究事業（障害者対策総合研究事業（精神障害分野））アルコール依存症に対する総合的な医療の提供に関する研究 平成 28 年度総括研究報告書; 2017. p255-60 (<https://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201616025A>)（最終確認日: 2018 年 6 月 25 日）

とから、アルコール依存症患者の診断基準として DSM-IV-TR を使用したことを説明した。その上で申請者は、本邦のアルコール依存症の診療ガイドライン⁵⁰⁾では、アルコール依存症の診断基準として、ICD-10 又は DSM-5 を使用することが推奨されているものの、ICD-10 及び DSM-IV-TR の診断基準に大きな相違はないことが報告されていること（アルコール・薬物関連障害の診断・治療ガイドライン. じほう; 2002. p3-24）から、国内外臨床試験の選択基準であった DSM-IV-TR により診断された患者と、現在の本邦におけるアルコール依存症患者に大きな相違はないと考えることを説明した。また申請者は、海外第Ⅲ相試験では、スクリーニング来院時に DRL⁴²⁾が Medium 以上の患者が対象とされたが、スクリーニング来院時から無作為化来院時までの 2 週間に飲酒量が減少し、治験薬投与前に DRL が改善した被験者が認められ、またベースライン時及び無作為化時のいずれも DRL が High 以上の被験者で主要評価項目である HDD 数のベースラインからの変化量及び TAC⁵¹⁾のベースラインからの変化量において、プラセボ群に対して統計学的な有意差が認められたこと、欧州のアルコール依存症治療薬の開発ガイドライン⁵²⁾では DRL が High 以上の患者を対象とすることが推奨されていることを踏まえ、339-14-001 試験では、スクリーニング来院時及び無作為化来院時共に DRL が High 以上の患者を対象としたことを説明した。

7.R.2.1.2 有効性評価項目及び評価期間について

機構は、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: 339-14-001 試験）の主要評価項目を HDD 数⁴⁴⁾としたこと及び主要評価時点を投与開始後 12 週と設定したことの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤はアルコール依存症患者における飲酒量の低減を予定効能・効果として開発しており、HDD 数及び TAC はいずれも重要と考えたことから、海外第Ⅲ相試験（参考 CTD 5.3.5.1-02: 12014A 試験、参考 CTD 5.3.5.1-03: 12023A 試験）においては、HDD 数及び TAC を主要評価項目に設定したことを説明した。次に申請者は、HDD 数は交通事故、外傷、虚血性脳卒中等、TAC は肝硬変、各種がん等といったイベントの発現との強い相関が認められており⁵³⁾、HDD 数は TAC よりも短期間で harm reduction につながる可能性があると考えたことから、339-14-001 試験の主要評価項目を HDD 数としたことを説明した。また申請者は、試験期間について、海外第Ⅲ相試験では投与期間は 24 週間と設定されたが、プラセボ群及び本剤 20 mg 群における HDD 数及び TAC の群間差は本剤投与開始後 4 週目から認められ、24 週目以降も継続して認められたこと、本剤は飲酒量の低減を目的とする薬剤であることを踏まえると、早期に飲酒量の低減が達成されることを確認する必要があると考え、339-14-001 試験の投与期間を 12 週間と設定したことを説明した。

機構は、339-14-001 試験における飲酒量の測定方法及び信頼性確保のための方策について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、アルコール依存症患者を対象とした臨床試験等で、医師等が面会等で患者の飲酒量を評価する TLFB 法が広く使用されていること（J Behav Assess 1979; 1: 315-26、Handbook of psychiatric measures Second Edition. American Psychiatric Publishing Inc; 2008.）から、339-14-001 試験では TLFB 法を用いたことを説明した。また申請者は、339-14-001 試験の実施にあたり、評価者である治験責任医師、治験分担医師、臨床心理士等に対して、マニュアルを配布するとともに、試験開始前に TLFB 法に関する講義、実演及び模擬患者を用いたロールプレイングを行い、評価の均質化を図ったこと、試験中は評価者のトレーニングの管理を行う外部機関により全被験者分の TLFB 資料が随時確認され、評価内容に疑義が生じた場合には評価者に再トレーニングを行ったことを説明した。

51) 1 ヶ月当たりの 1 日平均アルコール消費量 (g/日) (純エタノールに換算した量)

52) Guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence. European Medicines Agency (EMA) ; 2010.

53) ランダム化比較対照試験及び観察研究で得られたデータをメタ解析した治験実施者によるシステマティックレビュー (CTD 5.4-52)

機構は、以上について了承し、国内第Ⅲ相試験を中心に本剤の有効性を評価することに問題はないと考える。

7.R.2.2 国内第Ⅲ相試験における有効性について

機構は、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: 339-14-001 試験）において得られた試験成績の臨床的意義について、主要評価項目である HDD 数⁴⁴⁾の変化量及び他の有効性評価項目の成績を踏まえて説明するよう申請者に求めた。

まず申請者は、339-14-001 試験における投与後 12 週及び 24 週の HDD 数のベースラインからの変化量のプラセボ群との群間差は、本剤 10 mg 群、本剤 20 mg とも、海外第Ⅲ相試験（参考 CTD 5.3.5.1-02: 12014A 試験、参考 CTD 5.3.5.1-03: 12023A 試験）と同程度であり（表 33）、海外第Ⅲ相試験と比較して、339-14-001 試験において飲酒量の低減効果が劣る傾向は認められなかったことを説明した。

表 33 国内外第Ⅲ相試験における投与後 12 及び 24 週の HDD 数のベースラインからの変化量 (MMRM)

試験名	投与群	評価例数 ^{a)}	ベースラインからの変化量 ^{b, c)}		プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] ^{c)}	
			投与後 12 週	投与後 24 週	投与後 12 週	投与後 24 週
339-14-001 試験	プラセボ群	244	-7.91 ± 0.61	-9.33 ± 0.63		
	本剤 10 mg 群	180	-12.09 ± 0.74	-13.88 ± 0.77	-4.18 [-6.05, -2.32]	-4.54 [-6.46, -2.63]
	本剤 20 mg 群	242	-12.25 ± 0.64	-13.25 ± 0.66	-4.34 [-6.05, -2.62]	-3.92 [-5.69, -2.16]
12014A 試験	プラセボ投与集団	167	-6.37 ± 0.91	-7.96 ± 0.95		
	本剤 20 mg 投与集団	171	-8.88 ± 0.94	-11.64 ± 1.02	-2.51 [-4.46, -0.57]	-3.68 [-5.86, -1.51]
12023A 試験	プラセボ投与集団	155	-9.27 ± 0.91	-10.22 ± 0.94		
	本剤 20 mg 投与集団	148	-11.93 ± 0.90	-12.88 ± 0.93	-2.66 [-4.89, -0.43]	-2.66 [-4.98, -0.33]

a) 339-14-001 試験: FAS

12014A 試験及び 12023A 試験: FAS のうちベースライン時及び無作為化来院時に DRL が High 以上であった被験者集団

b) 最小二乗平均値 ± 標準誤差

c) 339-14-001 試験: 投与群、性別、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースラインの HDD 数、及びベースラインの HDD 数と評価時点の交互作用を固定効果とした MMRM (誤差分散の共分散構造: unstructured) による解析
12014A 試験及び 12023A 試験: 国、投与群、性別、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースラインの HDD 数、及びベースラインの HDD 数と評価時点の交互作用を固定効果とした MMRM (誤差分散の共分散構造: unstructured) による解析

また申請者は、339-14-001 試験において重要な副次評価項目に設定した投与後 12 週の TAC⁵¹⁾ (g/日) は、プラセボ群と比較して本剤 10 mg 群及び本剤 20 mg 群で有意な改善が認められたこと（表 34）、海外第Ⅲ相試験と比較して、339-14-001 試験において飲酒量の低減効果が劣る傾向は認められなかったことを説明した。

表 34 国内外第Ⅲ相試験における投与後 12 及び 24 週の TAC のベースラインからの変化量 (MMRM)

試験名	投与群	評価例数 ^{a)}	ベースラインからの変化量 ^{b, c)}		プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] ^{c)}	
			投与後 12 週	投与後 24 週	投与後 12 週	投与後 24 週
339-14-001 試験	プラセボ群	244	-32.43 ± 1.91	-38.28 ± 1.99		
	本剤 10 mg 群	180	-45.36 ± 2.32	-49.55 ± 2.45	-12.94 [-18.72, -7.15]	-11.27 [-17.37, -5.17]
	本剤 20 mg 群	242	-44.90 ± 2.01	-49.43 ± 2.13	-12.47 [-17.81, -7.13]	-11.15 [-16.77, -5.53]
12014A 試験	プラセボ投与集団	167	-41.25 ± 2.76	-46.60 ± 2.82		
	本剤 20 mg 投与集団	171	-50.91 ± 2.77	-58.82 ± 2.97	-9.66 [-16.30, -3.02]	-12.21 [-19.26, -5.17]
12023A 試験	プラセボ投与集団	155	-57.14 ± 2.63	-61.14 ± 2.81		
	本剤 20 mg 投与集団	148	-66.18 ± 2.60	-67.79 ± 2.81	-9.04 [-15.42, -2.66]	-6.65 [-13.64, 0.34]

a) 339-14-001 試験: FAS

12014A 試験及び 12023A 試験: FAS のうちベースライン時及び無作為化来院時に DRL が High 以上であった被験者集団

b) 最小二乗平均値 ± 標準誤差

c) 339-14-001 試験: 投与群、性別、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースラインの TAC、及びベースラインの TAC と評価時点の交互作用を固定効果とした MMRM (誤差分散の共分散構造: unstructured) による解析
12014A 試験及び 12023A 試験: 国、投与群、性別、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースラインの TAC、及びベースラインの TAC と評価時点の交互作用を固定効果とした MMRM (誤差分散の共分散構造: unstructured) による解析

その上で申請者は、339-14-001 試験で認められた飲酒量低減効果の臨床的意義について、以下のよう
に説明した。

- 飲酒量低減によるアルコールに関連する様々な健康リスクへの効果を検討した公表文献 (Addict Biol. 2016; 22: 1119-59) において、以下のことが報告されている。
 - 飲酒が 96 g/日から 36 g/日に低減すると、60 g/日の飲酒を続けた場合に比べて死亡率が約 3 分の 1 に減少する。
 - 飲酒量が 100 g/日以上から 60 g/日以下に低減すると、心臓の左室駆出率が約 8.7%改善する。
 - アルコール摂取量の減少 (平均 1555.2 g/月から平均 1287.2 g/月への減少) により、体調及びウェルビーイングが 11%増加し、バイオマーカー (γ -GTP 又は平均赤血球量) が減少する。
- これらの報告を基に、339-14-001 試験においてそれぞれベースラインの TAC (g/日) が 90 超から 30 以下への減少、100 超から 60 以下への減少、60 超から 30 以下への減少が認められた患者を便宜的に臨床的に意義のある改善が認められた患者 (改善例) とみなして、その割合を算出したところ表 35 のとおりであり、いずれもプラセボ群と比較して本剤投与群で改善例の割合が高かった。

表 35 339-14-001 試験における TAC の改善例の割合 (FAS、LOCF)

	90 超から 30 以下 (g/日) への改善例の割合	100 超から 60 以下 (g/日) への改善例の割合	60 超から 30 以下 (g/日) への改善例の割合
プラセボ群	8.1 (8/99)	32.9 (24/73)	13.9 (30/216)
本剤 10 mg 群	13.8 (11/80)	50.0 (30/60)	24.6 (41/167)
本剤 20 mg 群	20.2 (20/99)	50.7 (38/75)	29.7 (65/219)

割合 (%) (該当例数/評価例数)

ベースラインがカットオフ値を超え、最終評価時にカットオフ値以下まで改善した被験者

- 以上を踏まえ、339-14-001 試験で得られた本剤投与による飲酒量低減効果には臨床的意義がある
と考える。

なお申請者は、本剤投与により飲酒量低減を達成した患者において、本剤を中止した場合でも飲酒量
が維持できるのか、断酒に移行した患者はどの程度存在するのか等、その後の長期的な経過 (予後) つ
いて、現時点では十分な情報は得られていないことから、製造販売後に本剤投与後の長期的な経過 (予
後) について、情報収集することを説明した。

機構は、以上について了承し、本剤投与による飲酒量低減により一定の臨床的意義があることは理解
するものの、アルコール依存症治療の最終目標は原則として断酒であることを踏まえ、本剤の適切な投
与対象患者については、7.R.4.2 の項で引き続き議論したい。

7.R.2.3 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-01: 339-14-001 試験) における投与後 12 週の HDD 数⁴⁴⁾のベ
ースラインからの変化量の患者背景別の部分集団解析結果は表 36 のとおりであり、性別、年齢、体重、
合併症⁵⁴⁾、ベースラインの HDD 数及び治験薬が服用された期間⁵⁵⁾については、部分集団間で明確な差
異は認められなかった。また、アルコール依存症患者については、重症度を一律に定義することは困難

54) MedDRA SMQ 「高血圧」、「高血糖/糖尿病の発症」、「肝障害」、「塞栓および血栓」のいずれかに含まれる PT 又は HLGT 「脂質
検査」、「脂質代謝障害」に含まれる事象

55) TLFB が実施された期間のうち、治験薬が服用された期間の割合

であることから、重症度に関連すると考えられる複数の指標⁵⁶⁾により層別化し、重症度が本剤の有効性に及ぼす影響を検討したところ、重症度により本剤の有効性に影響を及ぼす傾向は認められなかったことを説明した。

表 36 339-14-001 試験における患者背景別の投与後 12 週の HDD 数のベースラインからの変化量 (FAS, MMRM)

背景因子		ベースラインからの変化量 ^{a)}			プラセボ群との群間差 ^{b)}	
		プラセボ群	本剤 10 mg 群	本剤 20 mg 群	本剤 10 mg 群	本剤 20 mg 群
性別	男性	-7.36 ± 0.76 (154)	-11.47 ± 0.84 (134)	-11.43 ± 0.74 (170)	-4.11 [-6.33, -1.88]	-4.07 [-6.16, -1.98]
	女性	-8.61 ± 1.01 (90)	-12.61 ± 1.46 (46)	-13.31 ± 1.19 (72)	-4.00 [-7.50, -0.50]	-4.70 [-7.78, -1.62]
年齢 ^{c)}	49 歳未満	-7.87 ± 0.85 (125)	-11.83 ± 1.10 (80)	-11.66 ± 0.90 (119)	-3.97 [-6.68, -1.25]	-3.80 [-6.23, -1.36]
	49 歳以上	-8.26 ± 0.89 (119)	-12.90 ± 1.03 (100)	-13.53 ± 0.95 (123)	-4.65 [-7.22, -2.07]	-5.27 [-7.72, -2.82]
体重 ^{c)}	64 kg 未満	-7.67 ± 0.89 (124)	-12.15 ± 1.12 (83)	-11.95 ± 0.91 (124)	-4.48 [-7.29, -1.67]	-4.28 [-6.79, -1.78]
	64 kg 以上	-10.21 ± 1.05 (120)	-14.20 ± 1.21 (97)	-14.68 ± 1.12 (118)	-3.98 [-6.46, -1.51]	-4.47 [-6.82, -2.12]
合併症 ^{d)}	無	-8.32 ± 0.82 (134)	-12.48 ± 0.97 (104)	-12.43 ± 0.82 (140)	-4.16 [-6.66, -1.67]	-4.11 [-6.39, -1.83]
	有	-7.32 ± 0.96 (110)	-11.43 ± 1.21 (76)	-11.79 ± 1.07 (102)	-4.12 [-6.95, -1.28]	-4.47 [-7.10, -1.84]
精神疾患の併存 ^{e)}	無	-7.82 ± 0.65 (218)	-11.84 ± 0.78 (162)	-12.58 ± 0.67 (222)	-4.02 [-5.98, -2.06]	-4.76 [-6.55, -2.97]
	有	-8.62 ± 1.93 (26)	-14.65 ± 2.37 (18)	-8.51 ± 2.40 (20)	-6.03 [-12.17, 0.11]	0.11 [-6.10, 6.32]
前治療	無	-8.15 ± 0.62 (235)	-12.07 ± 0.75 (177)	-12.48 ± 0.65 (237)	-3.92 [-5.80, -2.03]	-4.33 [-6.07, -2.59]
	有	-1.83 ± 1.44 (9)	-6.47 ± 3.03 (3)	-0.39 ± 2.67 (5)	-4.64 [-12.06, 2.78]	1.44 [-4.80, 7.68]
ベースラインの HDD 数 ^{c)}	26 日/月未満	-5.55 ± 0.75 (111)	-10.23 ± 0.94 (75)	-10.54 ± 0.74 (120)	-4.67 [-6.95, -2.39]	-4.98 [-6.99, -2.98]
	26 日/月以上	-9.96 ± 0.94 (133)	-13.81 ± 1.10 (105)	-13.74 ± 1.02 (122)	-3.85 [-6.67, -1.03]	-3.78 [-6.49, -1.07]
服用期間 ^{c)}	91.9%未満	-9.56 ± 0.88 (93)	-13.61 ± 0.91 (100)	-12.68 ± 0.76 (138)	-4.05 [-6.50, -1.60]	-3.12 [-5.39, -0.85]
	91.9%以上	-7.10 ± 0.81 (151)	-9.63 ± 1.12 (80)	-10.94 ± 1.01 (104)	-2.53 [-5.21, 0.15]	-3.84 [-6.33, -1.34]
M.I.N.I.の基準に合致する項目数 ^{c)}	5 未満	-8.59 ± 0.86 (121)	-11.75 ± 1.00 (101)	-12.92 ± 0.91 (122)	-3.15 [-5.71, -0.59]	-4.33 [-6.75, -1.90]
	5 以上	-7.23 ± 0.87 (123)	-12.47 ± 1.12 (79)	-11.63 ± 0.91 (120)	-5.24 [-7.99, -2.49]	-4.40 [-6.84, -1.95]
アルコール依存症の罹病期間 ^{c)}	8 年未満	-7.56 ± 0.91 (108)	-12.82 ± 1.00 (95)	-11.60 ± 0.90 (122)	-5.26 [-7.91, -2.62]	-4.04 [-6.53, -1.55]
	8 年以上	-8.17 ± 0.83 (136)	-11.17 ± 1.11 (85)	-12.87 ± 0.92 (120)	-3.00 [-5.67, -0.33]	-4.70 [-7.10, -2.30]
飲酒量 ^{c)}	84.57 g/日未満	-8.25 ± 0.74 (125)	-13.04 ± 0.95 (84)	-11.98 ± 0.78 (123)	-4.79 [-7.14, -2.44]	-3.73 [-5.83, -1.63]
	84.57 g/日以上	-7.06 ± 0.95 (119)	-10.75 ± 1.11 (96)	-12.15 ± 1.00 (119)	-3.70 [-6.44, -0.95]	-5.09 [-7.69, -2.49]
飲酒日の頻度 ^{c)}	28 日未満	-7.11 ± 0.91 (89)	-12.01 ± 1.02 (75)	-10.51 ± 0.89 (99)	-4.90 [-7.51, -2.30]	-3.41 [-5.84, -0.97]
	28 日以上	-8.60 ± 0.82 (155)	-12.31 ± 1.04 (105)	-13.43 ± 0.89 (143)	-3.71 [-6.30, -1.13]	-4.84 [-7.18, -2.49]
CGI-S ^{c)}	4 未満	-8.92 ± 0.95 (100)	-12.20 ± 1.15 (77)	-12.75 ± 0.94 (113)	-3.29 [-6.14, -0.43]	-3.83 [-6.42, -1.24]
	4 以上	-7.15 ± 0.80 (144)	-11.96 ± 0.97 (103)	-11.96 ± 0.87 (129)	-4.82 [-7.27, -2.36]	-4.81 [-7.12, -2.51]
離脱症状	無	-7.78 ± 0.74 (162)	-12.21 ± 0.87 (128)	-12.36 ± 0.75 (172)	-4.43 [-6.65, -2.21]	-4.58 [-6.63, -2.53]
	有	-8.02 ± 1.11 (82)	-11.54 ± 1.46 (52)	-11.74 ± 1.25 (70)	-3.52 [-7.06, 0.02]	-3.73 [-6.93, -0.52]

- a) 最小二乗平均値 ± 標準誤差 (評価例数)
b) 投与群、性別、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースラインの HDD 数、及びベースラインの HDD 数と評価時点の交互作用を固定効果とした MMRM (誤差分散の共分散構造: unstructured) による解析
c) 中央値により層別した部分集団解析結果
d) MedDRA SMQ 「高血圧」、「高血糖/糖尿病の発症」、「肝障害」、「塞栓および血栓」のいずれかに含まれる PT 又は HLGT 「脂質検査」、「脂質代謝障害」に含まれる事象
e) MedDRA SOC 「神経系障害」又は「精神障害」に含まれる事象に合致する合併症

なお申請者は、精神疾患の併存有り⁵⁷⁾の集団及び前治療有りの集団の投与後 12 週時点の HDD 数の変化量は、プラセボ群と本剤 20 mg 群で同程度であったが (表 36)、本剤 10 mg 群ではプラセボ群と比較して改善傾向が認められていること、海外第Ⅲ相試験 (参考 CTD 5.3.5.1-02: 12014A 試験、参考 CTD 5.3.5.1-03: 12023A 試験) 及び海外長期投与試験 (参考 CTD 5.3.5.1-04: 12013A 試験) のいずれの試験においても、精神疾患の併存有り⁵⁷⁾の集団及び前治療有りの集団の投与後 12 週時点の HDD 数の変化量は、本剤 20 mg 群においてプラセボ群と比較して改善傾向が認められていることを踏まえると、用量群間及び試験間で一貫した傾向は認められていないことから、精神疾患の併存有りの患者集団及び前治療有りの患者集団で本剤の有効性が減弱する可能性は低いと考える。

56) M.I.N.I.の基準に合致する項目数、アルコール依存症の罹病期間、飲酒量、飲酒日の頻度、CGI-S (いずれも中央値) 及び離脱症状の有無について検討された。

57) MedDRA SOC 「神経系障害」又は「精神障害」に含まれる事象に合致する合併症

機構は、以上について了承し、患者背景が本剤の有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考えるが、患者背景が有効性に及ぼす影響について、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

機構は、以上の検討を踏まえ、本剤の有効性に特段の問題はないものと判断した。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 中枢神経系の有害事象について

機構は、本剤による中枢神経系の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験³⁸⁾における中枢神経系の有害事象⁵⁸⁾の発現状況は表 37 のとおりであり、本剤群で浮動性めまい、頭痛、傾眠等の発現割合が増加する傾向が認められ、339-14-001 試験では用量依存性が認められたものの、重篤な有害事象は認められず、重症度が高度の事象は 339-14-001 試験の 10 mg 群で 1 例（浮動性めまい）のみであったことを説明した。また申請者は、投与中止に至った有害事象は、339-14-001 試験ではプラセボ群の 0.8% (2/245 例)、本剤 10 mg 群の 8.7% (16/184 例)、本剤 20 mg 群の 10.1% (25/248 例)、339-14-002 試験では 4.7% (19/403 例) に認められたことを説明した。

表 37 国内臨床試験における中枢神経系の有害事象の発現状況

	339-14-001 試験			339-14-002 試験		
	プラセボ群	本剤 10 mg 群	本剤 20 mg 群	プラセボ群 ^{a)}	本剤 10 mg 群 ^{a)}	本剤 20 mg 群 ^{a)}
評価例数	245	184	248	172	94	137
中枢神経系の有害事象	53 (21.6)	63 (34.2)	100 (40.3)	60 (34.9)	19 (20.2)	32 (23.4)
主な事象						
頭痛	20 (8.2)	21 (11.4)	24 (9.7)	13 (7.6)	8 (8.5)	8 (5.8)
浮動性めまい	10 (4.1)	20 (10.9)	51 (20.6)	27 (15.7)	5 (5.3)	8 (5.8)
傾眠	17 (6.9)	18 (9.8)	39 (15.7)	12 (7.0)	5 (5.3)	9 (6.6)

発現例数（発現割合（%））

a) 339-14-001 試験における投与群

以上を踏まえ申請者は、本剤により中枢神経系の有害事象の発現割合は増加するものの、重篤性、重症度を考慮すると大きな懸念はないことから、本剤による中枢神経系の有害事象が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えることを説明した。なお申請者は、国内外臨床試験において浮動性めまい、傾眠等の中枢神経系の有害事象が認められていることを踏まえ、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際の注意喚起を添付文書に記載することを説明した。

機構は、国内臨床試験において、転倒や外傷が認められていることから、浮動性めまい等の中枢神経系の有害事象と転倒・外傷関連の有害事象の関連性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験における転倒・外傷関連の有害事象⁵⁹⁾の発現割合は、339-14-001 試験のプラセボ群で 6.5% (16/245 例)、本剤 10 mg 群で 3.3% (6/184 例)、本剤 20 mg 群で 2.8% (7/248 例)、339-14-002 試験では 4.0% (16/403 例) であり、主な事象は挫傷であったこと、ほとんどが軽度又は中等度の事象であったことを説明した。その上で申請者は、国内臨床試験において転倒・外傷関連の有害事象を発現した被験者のうち、転倒・外傷関連の有害事象と中枢神経系の有害事象が同時に認められたのは、339-14-001 試験のプラセボ群で 25.0% (4/16 例)、本剤 10 mg 群で 16.7% (1/6 例)、本剤 20 mg 群で 28.6% (2/7 例)、339-14-002 試験ではプラセボ群からの移行例で 57.1% (4/7 例)、本剤群からの移行例で 22.2% (2/9 例) であったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、中枢神経系の有害事象の影響で転倒・外傷関連の有害事象が発現した可能性がある被験者数はプラセボ群と本剤群で同程度であり、認められた事象はいずれも軽度かつ非重篤であ

58) MedDRA SOC 「神経系障害」に含まれる事象

59) MedDRA SMQ 「事故および損傷」に含まれる事象

ったことから、本剤による中枢神経系の有害事象の発現に伴う転倒・外傷の発現リスクが臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、以上について了承するが、中枢神経系の有害事象及び転倒・外傷関連の有害事象のリスクについては、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.3.2 精神障害関連の有害事象について

機構は、本剤による精神障害関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、アルコール依存症患者では、うつ病、双極性障害等の精神疾患が併存するリスクが増加することが報告⁶⁰⁾されていることを説明した上で、国内臨床試験³⁸⁾における精神障害関連の有害事象⁶¹⁾の発現状況は表 38 のとおりであり、本剤群で発現割合が増加するものの、重篤な有害事象は認められず、重症度はすべて軽度又は中等度の事象であったことを説明した。

表 38 国内臨床試験における精神障害関連の有害事象の発現状況

	339-14-001 試験			339-14-002 試験		
	プラセボ群	本剤 10 mg 群	本剤 20 mg 群	プラセボ群 ^{a)}	本剤 10 mg 群 ^{a)}	本剤 20 mg 群 ^{a)}
評価例数	245	184	248	172	94	137
精神障害関連の有害事象	15 (6.1)	29 (15.8)	46 (18.5)	37 (21.5)	10 (10.6)	10 (7.3)
主な事象						
不眠症	2 (0.8)	15 (8.2)	20 (8.1)	13 (7.6)	6 (6.4)	2 (1.5)
中期不眠症	1 (0.4)	5 (2.7)	8 (3.2)	5 (2.9)	2 (2.1)	2 (1.5)
アルコールによる宿酔	2 (0.8)	1 (0.5)	5 (2.0)	3 (1.7)	1 (1.1)	1 (0.7)
睡眠障害	0	1 (0.5)	2 (0.8)	5 (2.9)	0	1 (0.7)

発現例数 (発現割合 (%))

a) 339-14-001 試験における投与群

以上を踏まえ申請者は、本剤により精神障害関連の有害事象の発現割合は増加するものの、重篤性及び重症度を考慮すると大きな懸念はないことから、本剤による精神障害関連の有害事象の発現リスクが臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、以上について了承するが、精神障害関連の有害事象のリスクについては、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.3.3 消化器系の有害事象について

機構は、本剤による消化器系の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験³⁸⁾における消化器系の有害事象⁶²⁾の発現状況は表 39 のとおりであり、本剤投与により悪心、嘔吐の発現割合が増加する傾向が認められたことを説明した。また申請者は、重篤な有害事象の発現は認められず、重症度が高度の事象は、339-14-001 試験では 10 mg 群の悪心・嘔吐及び 20 mg の悪心・嘔吐 (各 1 例) でありほとんどが軽度又は中等度の事象であったこと、投与中止に至った有害事象は、339-14-001 試験ではプラセボ群の 0% (0/245 例)、本剤 10 mg 群の 8.7% (16/184 例)、本剤 20 mg 群の 11.7% (29/248 例)、339-14-002 試験では 4.7% (19/403 例) に認められたことを説明した。

60) Drug Alcohol Depend 1995; 39: 197-206、Compr Psychiatry 1998; 39: 176-84、Clinical Psychol Rev 2000; 20:173-89

61) MedDRA SOC 「精神障害」に含まれる事象

62) MedDRA SOC 「胃腸障害」に含まれる事象

表 39 国内臨床試験における消化器系の有害事象の発現状況

	339-14-001 試験			339-14-002 試験		
	プラセボ群	本剤 10 mg 群	本剤 20 mg 群	プラセボ群 ^{a)}	本剤 10 mg 群 ^{a)}	本剤 20 mg 群 ^{a)}
評価例数	245	184	248	172	94	137
消化器系の有害事象	51 (20.8)	92 (50.0)	128 (51.6)	67 (39.0)	39 (41.5)	42 (30.7)
主な事象						
悪心	15 (6.1)	58 (31.5)	79 (31.9)	41 (23.8)	17 (18.1)	21 (15.3)
嘔吐	5 (2.0)	16 (8.7)	34 (13.7)	14 (8.1)	5 (5.3)	6 (4.4)
便秘	2 (0.8)	8 (4.3)	13 (5.2)	8 (4.7)	5 (5.3)	2 (1.5)
腹部不快感	6 (2.4)	7 (3.8)	10 (4.0)	9 (5.2)	5 (5.3)	9 (6.6)

発現例数（発現割合（%））

a) 339-14-001 試験における投与群

以上を踏まえ申請者は、本剤により消化器系の有害事象の発現割合が増加するものの、重篤性及び重症度を考慮すると大きな懸念はないことから、本剤による消化器系の有害事象の発現リスクが臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、以上について了承するが、消化器系の有害事象のリスクについては、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.3.4 心血管系の有害事象について

機構は、本剤による心血管系の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験³⁸⁾における心血管系の有害事象⁶³⁾の発現状況は表 40 のとおりであり、発現割合はプラセボ群と本剤群で同程度であったこと、重篤な事象及び重症度が高度の事象は認められなかったことを説明した。また申請者は、海外製造販売後安全性情報²⁰⁾において報告された心血管系の有害事象は 47 件（21.8 件/10 万人年、うち重篤 22 件）であり、発現割合が高い傾向は認められず、主な事象は血圧上昇（14 件）、高血圧（12 件）であったことを説明した。

表 40 国内臨床試験における心血管系の有害事象の発現状況

	339-14-001 試験			339-14-002 試験		
	プラセボ群	本剤 10 mg 群	本剤 20 mg 群	プラセボ群 ^{a)}	本剤 10 mg 群 ^{a)}	本剤 20 mg 群 ^{a)}
評価例数	245	184	248	172	94	137
心血管系の有害事象	9 (3.7)	8 (4.3)	10 (4.0)	5 (2.9)	4 (4.3)	4 (2.9)
不整脈	1 (0.4)	0	0	0	0	0
心房細動	0	1 (0.5)	0	0	0	0
第一度房室ブロック	0	0	1 (0.4)	0	0	0
右脚ブロック	0	0	0	0	2 (2.1)	0
上室性期外収縮	0	0	1 (0.4)	0	0	0
心室性期外収縮	0	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0
血圧上昇	2 (0.8)	4 (2.2)	3 (1.2)	3 (1.7)	0	2 (1.5)
心電図 QT 延長	2 (0.8)	1 (0.5)	1 (0.4)	0	0	1 (0.7)
高血圧	4 (1.6)	1 (0.5)	4 (1.6)	1 (0.6)	2 (2.1)	2 (1.5)

発現例数（発現割合（%））

a) 339-14-001 試験における投与群

以上を踏まえ申請者は、本剤による心血管系の有害事象の発現リスクが臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、以上について了承するが、心血管系の有害事象のリスクについては、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

63) MedDRA SMQ 「不整脈」、「心不全」、「心筋症」、「虚血性心疾患」、「高血圧」及び「トルサード ド ポアント/QT 延長」のいずれか狭域に含まれる事象

7.R.3.5 アルコール依存症に合併する疾患への影響及び突然死のリスクについて

7.R.3.5.1 アルコール依存症に合併する疾患への影響について

機構は、アルコール依存症では多様な身体／精神科合併症が認められることから、本剤の合併症への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、アルコール依存症患者においては、肝障害（脂肪肝、肝炎、肝硬変）、膵障害、消化管障害、神経障害（ウェルニッケ脳症、中心性橋延髄融解症、末梢神経障害、ミオパチー等）、心循環器障害等の身体合併症、及び気分障害、てんかん、自殺、摂食障害、不安障害、人格障害等の精神科合併症があること（アルコール・薬物関連障害の診断・治療ガイドライン. じほう; 2002. p93-116）を説明した上で、国内臨床試験³⁸⁾における合併症の悪化に関連する有害事象⁶⁴⁾は、339-14-001 試験ではプラセボ群の 2.9%（7/245 例）、本剤 10 mg 群の 3.3%（6/184 例）、本剤 20 mg 群の 3.6%（9/248 例）、339-14-002 試験では 2.2%（9/403 例）に認められたが、重篤な有害事象は 339-14-001 試験の本剤 20 mg 群での慢性肝炎（1 例）のみであり、重症度はほとんどが軽度又は中等度の事象であったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、合併症の悪化に関連する有害事象の発現割合は、本剤群とプラセボ群で同程度であり、合併症の悪化のリスクが臨床上問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

7.R.3.5.2 突然死のリスクについて

機構は、本剤投与中の突然死のリスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、アルコール依存症患者 2793 人を対象とした疫学研究（Alcohol Clin Exp Res 2015; 39: 1797-804）において、アルコール依存症患者では一般集団と比較して突然死のリスクが 12.8 倍高くなることが報告されていることを説明した。また申請者は、国内外臨床試験¹⁸⁾では、339-14-001 試験の本剤 10 mg 群で原因不明の死亡 1 例、12023A 試験の本剤 20 mg 群で突然死 1 例が認められ、339-14-001 試験で認められた原因不明の死亡については治験薬との因果関係は否定されていないことを説明した。なお、申請者は、当該被験者は、突然死に関するリスク因子として、男性、喫煙、心電図異常、血清 AST のやや高値、高血圧を有していたことを説明した。さらに申請者は、海外製造販売後安全性情報²⁰⁾において報告された突然死関連の有害事象⁶⁵⁾は 5 件（2.3 件/10 万人年）であり、認められた事象は、死亡（3 件）、心突然死及び突然死（各 1 例）であったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、国内外臨床試験及び海外製造販売後安全性情報における突然死の報告は極めて少ないこと、治験薬との因果関係が否定されていない死亡例は、突然死に関するリスク因子を有していたことから、現時点では本剤の突然死への明確な影響は認められておらず、突然死のリスクが臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤によるアルコール依存症に合併する疾患への影響及び突然死のリスクについては、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.3.6 肝機能への影響について

機構は、本剤の肝機能への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験³⁸⁾における肝機能関連の臨床検査値（ γ -GTP、ALT、AST、ALP、総ビリルビン、INR）のベースラインから投与後 12 週又は 24 週の変化量の平均値は、いずれの投与群でも大きな

64) 有害事象名（医師記載名）に Aggravation、Exacerbation、Worsening 等の増悪を示唆する記載のある事象

65) MedDRA PT「死亡」、「心突然死」、「突然死」、「心臓死」に該当する事象

値ではなかったことを説明した上で、AST、ALT、総ビリルビン、ALP が基準範囲内から高値に変化した被験者の割合は表 41 のとおりであり、プラセボ群と本剤群で大きな差異は認められなかったことを説明した。

表 41 国内臨床試験における AST、ALT、総ビリルビン及び ALP が基準値範囲内から高値に変化した被験者の割合

		AST	ALT	総ビリルビン	ALP
		≥ULN×3	≥ULN×3	≥ULN×2	≥ULN×1.5
339-14-001 試験	プラセボ群	2/207 (1.0)	0/220 (0)	0/221 (0)	0/227 (0)
	本剤 10 mg 群	0/153 (0)	1/162 (0.6)	0/163 (0)	0/167 (0)
	本剤 20 mg 群	0/210 (0)	0/232 (0)	0/229 (0)	0/223 (0)
339-14-002 試験	本剤 20 mg	2/349 (0.6)	1/371 (0.3)	0/374 (0)	1/380 (0.3)

該当例数/ベースラインにおいて基準値範囲内であった被験者数 (割合 (%))

次に申請者は、国内臨床試験³⁸⁾における肝機能障害関連の有害事象⁶⁶⁾は、339-14-001 試験ではプラセボ群の 2.4% (6/245 例)、本剤 10 mg 群の 3.3% (6/184 例)、本剤 20 mg 群の 4.4% (11/248 例)、339-14-002 試験では 1.5% (6/403 例) に認められ、本剤投与群で高い傾向は認められなかったこと、主な事象は、ALT 増加、AST 増加、γ-GTP 増加、血中ビリルビン増加等であったことを説明した。また申請者は、重篤な有害事象は、339-14-001 試験の本剤 20 mg 群で慢性肝炎 (1 例) が認められたものの、重症度はほとんどが軽度又は中等度の事象であったことを説明した。さらに申請者は、海外製造販売後安全性情報²⁰⁾において報告された肝機能障害関連の有害事象は 46 件 (21.3 件/10 万人年、うち重篤 29 件) であり、主な事象はトランスアミナーゼ上昇 (10 件)、γ-GTP 上昇 (5 件) 等であったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、肝機能に関する臨床検査値が基準値より高値に変化した被験者の割合、及び肝機能障害関連の有害事象の発現割合はプラセボ群と本剤群で同程度であることから、本剤の肝機能への影響が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤による肝機能への影響については、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.3.7 耐糖能への影響について

機構は、本剤の耐糖能への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験³⁸⁾における耐糖能異常関連の有害事象⁶⁷⁾は、339-14-001 試験ではプラセボ群の 4.5% (11/245 例)、本剤 10 mg 群の 3.8% (7/184 例)、本剤 20 mg 群の 6.0% (15/248 例)、339-14-002 試験の 3.5% (14/403 例) に認められ、主な事象は、無力症、口渇、尿中ブドウ糖陽性、頻尿等であったことを説明した。また申請者は、重篤な有害事象は認められず、認められたすべての有害事象は軽度又は中等度の事象であったことを説明した。さらに申請者は、海外製造販売後安全性情報²⁰⁾において報告された耐糖能異常関連の有害事象は 90 件 (41.7 件/10 万人年、うち重篤 25 件) であり、主な事象は無力症 (72 件)、口渇 (9 件) 等であったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、耐糖能異常関連の有害事象の発現割合はプラセボ群と本剤群で同程度であることから、本剤の耐糖能への影響が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

66) MedDRA SMQ 「薬物に関連する肝障害-包括的検索」又は「明確にアルコール関連と報告された肝障害」に含まれる事象

67) MedDRA PT で以下に該当する事象

「糖尿病ニューロパチー」、「糖尿病性高血糖昏睡」、「高浸透圧性高血糖状態」、「インスリン必要量の増加」、「ケトン尿」、「糖尿病網膜症」、「糖尿病性網膜浮腫」、「血中ブドウ糖変動」、「空腹時血中ブドウ糖不良」、「糖尿病性高浸透圧性昏睡」、「糖尿病性昏睡」、「グリコヘモグロビン増加」、「糖尿」、「高血糖」、「耐糖能障害」、「糖尿病性ケトアシドーシス」、「2 型糖尿病」、「1 型糖尿病」、「コントロール不良の糖尿病」、「糖尿病」、「尿中ブドウ糖陽性」、「尿中ブドウ糖」、「尿中ブドウ糖増加」、「尿中ブドウ糖異常」、「口渇」、「多飲症」、「頻尿」、「無力症」、「多尿」

機構は、以上について了承するが、本剤による耐糖能への影響については、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.3.8 自殺及び敵意・攻撃性関連の有害事象について

7.R.3.8.1 自殺関連の有害事象について

機構は、本剤による自殺関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、自殺の生涯リスクはアルコール依存症患者で7%、気分障害患者で6%、統合失調症患者で4%と推定されており（Br J Psychiatry 1998; 172: 35-7）、アルコール依存症患者の自殺リスクは気分障害及び統合失調症の患者と同程度とされていることを説明した。その上で申請者は、国内外臨床試験¹⁸⁾における自殺関連の有害事象⁶⁸⁾は、339-14-001 試験ではプラセボ群の0.4%（1/245例；自殺念慮）、本剤10mg群の0.5%（1/184例；自殺念慮）、本剤20mg群の0.4%（1/248例；自殺念慮）に認められ、339-14-002 試験では認められなかったこと、海外第Ⅲ相試験（参考CTD 5.3.5.1-02: 12014A 試験、参考CTD 5.3.5.1-03: 12023A 試験）併合成績では、プラセボ投与集団の1.5%（5/327例；企図的過量投与4例、自殺既遂1例）、本剤20mg投与集団の0.3%（1/331例；企図的過量投与1例）に認められ、海外長期投与試験（参考CTD 5.3.5.1-04: 12013A 試験）では認められなかったことを説明した。

さらに申請者は、海外製造販売後安全性情報²⁰⁾において報告された自殺関連の有害事象は63件（29.2件/10万人年、うち重篤59件）認められ、主な事象は、自殺念慮（29件）、企図的過量投与（13件）等であったこと、このうち56件では本剤との因果関係が否定されなかったことを説明した。

その上で申請者は、国内外臨床試験の成績からは本剤による明確な自殺リスクの向上は示唆されていないものの、海外製造販売後安全性情報においても本剤との因果関係が否定できない重篤な自殺関連の有害事象が一定数報告されていることから、添付文書において適切に注意喚起することを説明した。

7.R.3.8.2 敵意・攻撃性関連の有害事象について

機構は、本剤による敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験³⁸⁾における敵意・攻撃性関連の有害事象⁶⁹⁾の発現状況は、表42のとおりであり、重篤な有害事象は認められず、重症度はいずれも軽度又は中等度であったことを説明した。さらに申請者は、海外製造販売後安全性情報²⁰⁾において報告された敵意・攻撃性関連の有害事象は221件（102.4件/10万人年、うち重篤70件）であり、主な事象は、激越、攻撃性、易刺激性等であったことを説明した。

表 42 国内臨床試験における敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況

	339-14-001 試験			339-14-002 試験		
	プラセボ群	本剤 10 mg 群	本剤 20 mg 群	プラセボ群 ^{a)}	本剤 10 mg 群 ^{a)}	本剤 20 mg 群 ^{a)}
評価例数	245	184	248	172	94	137
敵意・攻撃性関連の有害事象	1 (0.4)	3 (1.6)	2 (0.8)	2 (1.2)	1 (1.1)	1 (0.7)
易刺激性	0	2 (1.1)	1 (0.4)	2 (1.2)	1 (1.1)	1 (0.7)
激越	0	1 (0.5)	0	0	0	0
感情不安定	1 (0.4)	0	0	0	0	0
損傷	0	0	1 (0.4)	0	0	0

発現例数（発現割合（%））

a) 339-14-001 試験における投与群

以上を踏まえ申請者は、有害事象の発現割合はプラセボ群と本剤群で同程度であること、投与期間の

68) MedDRA SMQ 「自殺／自傷」に含まれる事象

69) MedDRA SMQ 「敵意/攻撃性（広域）」に含まれる事象

延長により発現割合が増加する傾向は認められないことから、本剤による敵意・攻撃性の発現リスクが臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤による自殺関連有害事象及び敵意・攻撃性関連の有害事象のリスクについては、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.3.9 投与中止時の離脱症状及び反跳現象並びに乱用のリスクについて

機構は、本剤の投与中止に伴う離脱症状及び反跳現象のリスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外臨床試験¹⁸⁾において、離脱症状及び反跳現象関連の有害事象⁷⁰⁾は認められなかったことを説明した上で、国内長期投与試験（CTD 5.3.5.2-01: 339-14-002 試験）の退薬期及び後観察期における有害事象の発現割合は、退薬期のプラセボ群で21.6%（37/171例）、本剤20mg群で33.1%（57/172例）であり、主な事象は、鼻咽頭炎、血中プロラクチン増加、血中トリグリセリド増加、心電図QT延長等であったことを説明した。また申請者は、重篤な有害事象は、退薬期のプラセボ群で器質化肺炎（1例）、本剤20mg群で血栓性脳梗塞（1例）が認められ、退薬期のプラセボ群の器質化肺炎は治験薬との因果関係が否定されなかったこと、重症度が高度な事象は退薬期のプラセボ群の器質化肺炎（1例）のみであり、有害事象の発現時期に特定の傾向は認められなかったことを説明した。さらに申請者は、海外製造販売後安全性情報²⁰⁾において報告された離脱症状及び反跳現象関連の有害事象は102件（47.3件/10万人年、うち重篤84件）認められ、認められた事象は、薬剤離脱症候群（69件）、離脱症候群（33件）であったことを説明した。

機構は、本剤の乱用リスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験³⁸⁾における薬物使用障害関連の有害事象⁷¹⁾は、339-14-001試験ではプラセボ群の0.8%（2/245例）、本剤10mg群の0.5%（1/184例）、本剤20mg群の0.8%（2/248例）に認められ、339-14-002試験では認められなかったこと、339-14-001試験で認められた事象はすべて偶発的過量投与であり、重篤な有害事象は認められず、重症度はすべて軽度であったことを説明した。また申請者は、海外第Ⅲ相試験（参考CTD 5.3.5.1-02: 12014A試験、参考CTD 5.3.5.1-03: 12023A試験）併合成績では、プラセボ投与集団の7.0%（23/327例；偶発的過量投与18例、企図的過量投与4例、各種物質毒性1例）、本剤投与集団の2.7%（9/331例；偶発的過量投与8例、企図的過量投与及び薬物乱用各1例）、海外長期投与試験（参考CTD 5.3.5.1-04: 12013A試験）ではプラセボ群の9.5%（4/42例）、本剤20mg群の3.5%（5/144例）に認められ、12013A試験で認められた事象はすべて偶発的過量投与であったこと、重篤な有害事象は、12023A試験のプラセボ群で各種物質毒性（1例）が認められたのみであり、重症度はほとんどが軽度又は中等度であったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、国内外臨床試験において離脱症状及び反跳現象関連の有害事象は認められず、国内長期投与試験の退薬期及び後観察期に有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかったこと、国内外臨床試験において薬物使用障害関連の有害事象の発現割合が本剤群において増加する傾向は認められなかったことから、本剤の投与中止に伴う離脱症状及び乱用のリスクが臨床上に大きな問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤投与中止に伴う離脱症状及び反跳現象並びに乱用のリスクに

70) MedDRA SMQ「薬物離脱（広域）」に含まれる事象

71) MedDRA SMQ「薬物乱用、依存および離脱」に含まれる事象

については、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.4 効能・効果について

7.R.4.1 効能・効果について

機構は、本剤の効能・効果の設定根拠について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤は DSM-IV-TR によりアルコール依存症と診断された患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（CTD 5.3.5.1-01: 339-14-001 試験）において、飲酒量の低減に対する有効性が確認されたこと（7.R.2 参照）から、本剤の効能・効果を「アルコール依存症患者における飲酒量の低減」と設定したことを説明した。

7.R.4.2 本剤の投与対象となる患者について

機構は、アルコール依存症の治療目標は原則として断酒であるとされていることを踏まえ、本剤による治療が適切と考えられる患者について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本邦のアルコール依存症の診療ガイドライン⁵⁰⁾を踏まえ、重症のアルコール依存症患者、明確な身体的・精神的合併症を有する患者及び深刻な家族・社会的問題を有する患者では、治療目標は断酒とすべきであることを説明した。また申請者は、軽症のアルコール依存症で明確な合併症を有しない患者においては、個々の患者の意思も考慮し、飲酒量低減も治療目標になりうること、重症のアルコール依存症患者で、断酒が困難である場合に、治療からのドロップアウトを避けるために、飲酒量低減も治療目標とすることがあることを説明した上で、飲酒量低減を治療目標とした患者において、本剤の投与を行うことが適切と考えること（図2）を説明した。

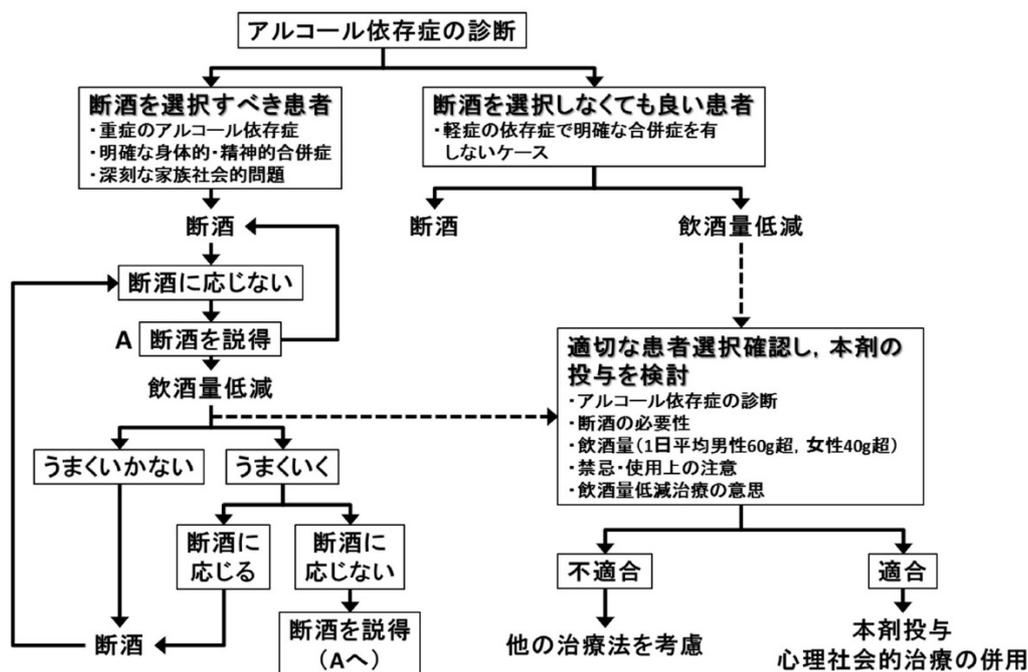


図2 アルコール依存症治療における断酒及び飲酒量低減並びに本剤の位置付け

以上を踏まえ申請者は、添付文書において、アルコール依存症の治療目標は、原則、断酒の達成とその継続であること、アルコール依存症に伴う精神・身体症状及び患者の意思を勘案し、治療目標を断酒あるいは飲酒量低減のいずれかを適切に選択すること、習慣的に多量飲酒（目安として純エタノールとして1日平均男性60g超、女性40g超の飲酒量）が認められ、飲酒量低減の意思のある患者にのみ使用することを記載することを説明した。

機構は、以上について了承するが、本邦において、飲酒量低減はアルコール依存症治療における新たな考え方であることも踏まえ、本剤の効能・効果及び投与対象患者の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。

7.R.5 用法・用量について

7.R.5.1 推奨用量及び最高用量について

機構は、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: 339-14-001 試験）における用法・用量の設定根拠について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下の点を踏まえ、339-14-001 試験では本剤 10 及び 20 mg を設定したことを説明した。

- 海外プラセボ対照試験⁷²⁾（参考 CTD 5.3.5.1-08: CPH-101-0399 試験）の主要評価項目である投与後 16 週の HDD 数⁴⁴⁾のベースラインからの変化量において、本剤 40 mg 群ではプラセボ群に対する優越性が示された一方、本剤 10 mg 群ではプラセボ群に対する優越性は認められなかった。また、その後実施された海外プラセボ対照試験⁷³⁾（参考 CTD 5.3.5.1-05: CPH-101-0801 試験）において、本剤群（目標用量 20 mg、10～40 mg で増減量が可）の約 60%の被験者で 20 mg の投与が維持され、プラセボ群に対する優越性が示された。以上を踏まえ、海外第Ⅲ相試験（参考 CTD 5.3.5.1-02: 12014A 試験、参考 CTD 5.3.5.1-03: 12023A 試験）では、本剤 20 mg が設定され、本剤の有効性が示唆されたこと。
- 外国人と比較して、日本人において曝露量（AUC 及び C_{max}）が高くなる傾向が示唆されたこと（6.2 参照）から、日本人患者においては、本剤 20 mg よりも低用量が有効性を示す可能性が考えられたこと。

機構は、339-14-001 試験成績を踏まえ、推奨用量を 10 mg、最高用量を 20 mg と設定することの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、339-14-001 試験では、主要評価項目において、本剤 10 mg 群及び 20 mg 群ともにプラセボ群に対する優越性が示されたものの、有効性に明確な差異は認められなかったこと（表 31）、いずれの用量群においても忍容性に大きな問題はなかったものの、本剤 20 mg 群において、浮動性めまい、傾眠、嘔吐等の発現割合が本剤 10 mg 群よりも増加する傾向が認められたこと（表 37 及び表 39）を踏まえ、本剤 10 mg を推奨用量とすることが適切と考えることを説明した。その上で申請者は、以下の点を踏まえると、20 mg については、10 mg で十分な効果が認められなかった場合に増量可能な用量とすることが適切と考えたことを説明した。

- 339-14-001 試験の 20 mg 群において、主要評価項目においてプラセボ群に対する優越性が認められ、海外第Ⅲ相試験と比較して少なくとも同程度の有効性が認められていること（表 33）、忍容性に問題がなかったことを踏まえると、用法・用量に含めることに問題はないと考えること。
- 339-14-001 試験において本剤 10 mg が投与され、十分な有効性が得られなかったものの、長期投与試験（CTD 5.3.5.2-01: 339-14-002 試験）に移行して本剤 20 mg が投与され、飲酒量が低減した被験

72) アルコール依存症の外国人患者を対象に、本剤の有効性及び安全性について検討したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験。プラセボ群、本剤 10 mg 群及び本剤 40 mg 群が設定され、1 日 1 回 16 週間経口投与すると設定された。

73) アルコール依存症の外国人患者を対象に、本剤の有効性及び安全性について検討したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験。治療期 28 週間及び退薬期 24 週間から構成され、治療期では 1 日 1 回を限度として、飲酒の直前又は可能であれば飲酒の 1～2 時間前に経口投与すると設定された。本剤群の目標用量は 20 mg とされたが、臨床症状及び忍容性に応じて本剤 10～40 mg の範囲で増減することが可能とされた。

者⁷⁴⁾が認められていること（表 43）。

表 43 339-14-001 試験における本剤 10 mg 群の被験者の 339-14-001 試験及び 339-14-002 試験の最終評価時の DRL

		339-14-002 試験の最終評価時 (LOCF) の DRL				計
		Low	Medium	High	Very High	
339-14-001 試験の投与 後 24 週の DRL	Low	29 (30.9)	0	0	0	29 (30.9)
	Medium	14 (14.9)	16 (17.0)	2 (2.1)	0	32 (34.0)
	High	1 (1.1)	11 (11.7)	11 (11.7)	0	23 (24.5)
	Very High	1 (1.1)	1 (1.1)	4 (4.3)	4 (4.3)	10 (10.6)
計		45 (47.9)	28 (29.8)	17 (18.1)	4 (4.3)	94 (100.0)

被験者数（割合 (%)）

7.R.5.2 服薬のタイミングについて

機構は、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: 339-14-001 試験）において、本剤を飲酒のおそれがある場合に頓用するとした理由について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤をアルコール依存症治療の一部と認識させ、患者自身が疾患の管理に積極的かつ自覚を持って取り組むことを促進すること、飲酒の意思がない場合には服薬せず不必要な曝露をさけることを目的とし、本剤の用法を飲酒のおそれがある場合に頓用するとしたことを説明した。

機構は、339-14-001 試験における服薬のタイミングを、飲酒の 1～2 時間前とした理由を説明した上で、服薬のタイミングを本剤の用法・用量に記載する必要があるか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.1-01: 339-102-00003 試験）及び臨床薬理試験（CTD 5.3.3.3-01: 13505A 試験）において、日本人に本薬を単回又は反復投与すると 0.5～1.5 時間後に C_{max} に達したこと（6.2.2 及び 6.2.4.1 参照）、PET 試験（参考 CTD 5.3.4.1-02: CPH-101-0902 試験）及び PET 試験結果から構築した PK/PD モデルから μ オピオイド受容体の最大占有率は投与 3 時間後までに得られると考えられることから、服薬のタイミングを飲酒の 1～2 時間前としたことを説明した。また申請者は、服薬のタイミング（飲酒前又は飲酒中）が有効性及び安全性に与える影響を検討するため、339-14-001 試験において、本剤の飲酒中の服薬率⁷⁵⁾が 10%以上の被験者と 10%未満の被験者で、投与後 12 週の HDD 数及び TAC のベースラインからの変化量並びに有害事象の発現状況を比較したところ、異なる傾向は認められなかったことから、飲酒前ではなく、飲酒中に本剤を服薬した場合でも本剤の有効性及び安全性に問題はないと考えたこと（表 44 及び表 45）を踏まえ、当該注意喚起は「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に記載することが適切と考えていたものの、339-14-001 試験において飲酒中の服薬率が 10%以上であった被験者は少数例であり、かつ当該集団においても、治験期間中の服薬時点のほとんどでは飲酒前に服薬をしていること、本剤の服薬のタイミングは薬効発現に重要であることを踏まえ、用法・用量に記載することを説明した。

74) 339-14-001 試験を完了し、339-14-002 試験において本剤を服用し、かつ本剤服用後 1 回以上の HDD 数データを有する被験者のうち、339-14-001 試験において本剤 10 mg 群であって投与後 24 週の DRL が High 又は Very high であり、339-14-002 試験の最終評価時点の DRL が Low 又は Medium であった 14 例の被験者（表 43 の太枠内）

75) 試験期間中の治験薬服薬日のうち、飲酒中の服薬を行った日の割合

表 44 339-14-001 試験における飲酒中の服薬率別の投与後 12 週の HDD 数及び TAC のベースラインからの変化量 (FAS、MMRM)

飲酒中の服薬率	HDD 数のベースラインからの変化量 ^{a)}			HDD 数のベースラインからの変化量のプラセボ群との群間差 ^{b)}	
	プラセボ群	本剤 10 mg 群	本剤 20 mg 群	本剤 10 mg 群	本剤 20 mg 群
10%未満	-8.09 ± 0.67 (213)	-12.17 ± 0.80 (163)	-12.61 ± 0.69 (212)	-4.08 [-6.09, -2.08]	-4.52 [-6.38, -2.67]
10%以上	-6.83 ± 1.53 (31)	-12.23 ± 2.07 (17)	-9.89 ± 1.68 (30)	-5.41 [-10.52, -0.30]	-3.07 [-7.56, 1.43]
飲酒中の服薬率	TAC のベースラインからの変化量 ^{a)}			TAC のベースラインからの変化量のプラセボ群との群間差 ^{b)}	
	プラセボ群	本剤 10 mg 群	本剤 20 mg 群	本剤 10 mg 群	本剤 20 mg 群
10%未満	-33.35 ± 2.07 (213)	-45.91 ± 2.49 (163)	-45.81 ± 2.18 (212)	-12.56 [-18.78, -6.34]	-12.46 [-18.23, -6.68]
10%以上	-26.01 ± 4.87 (31)	-41.90 ± 6.66 (17)	-39.95 ± 5.32 (30)	-15.90 [-32.27, -0.48]	-13.94 [-28.22, 0.34]

- a) 最小二乗平均値 ± 標準誤差 (評価例数)
 b) 投与群、性別、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースラインの HDD 数、及びベースラインの HDD 数と評価時点の交互作用を固定効果とした MMRM (誤差分散の共分散構造: unstructured) による解析
 c) 投与群、性別、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースラインの TAC、及びベースラインの TAC と評価時点の交互作用を固定効果とした MMRM (誤差分散の共分散構造: unstructured) による解析

表 45 国内臨床試験における飲酒中の服薬率別の有害事象の発現状況

	339-14-001 試験			339-14-002 試験	339-14-001 試験			339-14-002 試験
	プラセボ	本剤		本剤 20 mg ^{a)}	プラセボ	本剤		本剤 20 mg ^{a)}
		10 mg	20 mg ^{a)}			10 mg	20 mg ^{a)}	
	飲酒中の服薬率 10%未満				飲酒中の服薬率 10%以上			
評価例数	214	167	218	209	31	17	30	22
有害事象	167 (78.0)	142 (85.0)	189 (86.7)	143 (68.4)	27 (87.1)	14 (82.4)	29 (96.7)	20 (90.9)
主な有害事象								
嘔吐	4 (1.9)	15 (9.0)	27 (12.4)	26 (12.4)	1 (3.2)	1 (5.9)	7 (23.3)	2 (9.1)
鼻咽頭炎	79 (36.9)	35 (21.0)	50 (22.9)	78 (37.3)	12 (38.7)	5 (29.4)	4 (13.3)	7 (31.8)
浮動性めまい	10 (4.7)	19 (11.4)	44 (20.2)	30 (14.4)	0 (0)	1 (5.9)	7 (23.3)	3 (13.6)
傾眠	16 (7.5)	13 (7.8)	33 (15.1)	36 (17.2)	1 (3.2)	5 (29.4)	6 (20.0)	4 (18.2)

発現例数 (割合 (%))

a) 339-14-001 試験における本剤群からの移行例

以上を踏まえ、申請者は、申請用法・用量を以下のように整備することを説明した。

[用法・用量 (変更案)]

通常、成人にはナルメフェン塩酸塩として 1 回 10 mg を飲酒の 1~2 時間前に経口投与する。ただし、1 日 1 回までとする。なお、症状により適宜増量することができるが、1 日量は 20 mg を超えないこと。

機構は、本剤 10 mg を推奨用量とすることに問題はないと考える。また機構は、339-14-001 試験において本剤 20 mg 群のプラセボ群に対する優越性が確認され、安全性に大きな問題はなかったことから、本剤 20 mg を最高用量として用法・用量に含めることに問題はないと考える。なお機構は、339-14-001 試験において本剤 10 mg 及び本剤 20 mg の有効性に明確な差異が認められていないこと、339-14-002 試験はすべての被験者で本剤 20 mg が投与されるデザインであったことから、本剤 10 mg で効果不十分であった患者に対する本剤 20 mg の有効性について評価することが困難であることを踏まえると、本剤 20 mg への増量効果は明確でないことから、本剤 20 mg を最高用量として用法・用量に含めることの適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。

7.R.5.3 投与期間について

機構は、本剤の投与期間及び飲酒量低減が得られた後の治療について説明するよう申請者に求めた。

まず申請者は、本剤の漫然とした投与を防ぐために、本剤の投与継続の要否について定期的に検討することが重要であることから、国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-01: 339-14-001 試験) の主要評価時点を参考に、3 カ月毎を目安として投与継続の要否を検討することが適切と考えることを説明した。また申請者は、本邦のアルコール依存症の診療ガイドライン⁵⁰⁾及び医学専門家の意見を基に、一定期間は飲酒量低減の状態を維持すること、さらに飲酒に関連する健康問題及び社会問題の改善についても併せて評価

することが重要であることから、飲酒量低減達成の目安として以下のいずれかの基準を3カ月間維持した場合とすることが適切と考えることを説明した。

- 飲酒量が、男性では1日平均40g以下、女性では平均20g以下の場合
- 飲酒量が低下し、飲酒に関係した健康問題、社会問題に顕著な改善を認めた場合

さらに申請者は、本剤投与により飲酒量低減の達成が得られた場合、本剤の減量又は断酒への移行等に関する明確な基準は存在せず、個々の臨床症状、患者の意思等を基に、本剤投与継続の必要性及び断酒への移行について検討すべきと考えることを説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

7.R.5.4 心理社会的治療との併用について

機構は、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: 339-14-001 試験）では、アルコール依存症患者における心理社会的治療の一種である BRENDA 法との併用により、本剤の有効性及び安全性が検討されていることから、心理社会的治療の併用の必要性及び併用する心理社会的治療の詳細について説明するよう申請者に求めた。

まず申請者は、339-14-001 試験において、服薬遵守及び飲酒量の低減を目的とした心理社会的治療と併用して有効性が確認されていることから、添付文書において、服薬遵守及び飲酒量の低減を目的とした心理社会的治療と併用する旨を注意喚起することを説明した。

また申請者は、併用する心理社会的治療の種類について、339-14-001 試験では心理社会的治療として BRENDA 法が使用されたこと、BRENDA 法は患者との会話により個々の患者の医学的及び精神的ニーズを理解し、遵守障害の解決のためにポジティブなフィードバックと援助を行うことで、患者に治療への動機付けを与え、服薬遵守を向上する手法であること（J Psychiatr Pract 2006; 12: 80-9）を説明した。さらに申請者は、本邦でアルコール依存症患者に対して一般的に実施されている心理社会的治療として、患者教育プログラム、集団療法、作業療法・レクリエーション療法、家族療法等があるが、これらの治療は BRENDA 法と同様に、患者の教育、信頼関係の確立、動機付けの強化等により、治療継続と服薬遵守の向上が期待できるものであることを踏まえると、本邦で一般的に実施されている服薬遵守及び飲酒量の低減を目的とした心理社会的治療と併用した際にも、339-14-001 試験と同等の有効性が期待できると考えることを説明した。

機構は、以上について了承するが、339-14-001 試験では BRENDA 法との併用を必須としたことから、本剤の有効性を得るためには適切な服薬遵守及び飲酒量の低減を目的とした心理社会的治療と併用する必要がある、その適正使用のための方策については、7.R.6 の項で引き続き議論したいと考える。また機構は、併用する心理社会的治療については、専門協議における議論を踏まえ最終的に判断したいと考える。

7.R.6 本剤の適正使用について

機構は、本剤の製造販売後における適正使用推進のための方策について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の使用はアルコール依存症の専門医療機関に加えて、現在アルコール依存症患者が通院している精神科、一般内科及び消化器内科等の専門医療機関以外での処方も想定されることを説明した。また申請者は、本剤を投与する際には、アルコール依存症の診断に加え、飲酒量低減を治療目標と

することが適切な患者であるか検討する必要がある（7.R.4.2 参照）、さらに心理社会的治療の実施が可能な体制が必要であること（7.R.5.4 参照）から、適正使用推進のために、本剤は以下の3点を満たす医療機関で使用する事が適切であり、非専門医療機関においては、本剤の納入時に専門医療機関に関する情報を提供し、専門医療機関との連携体制を構築する計画であることを説明した。

- ① 国際疾病分類等の適切な診断基準に基づくアルコール依存症の診断ができる医師がいること。
- ② 心理社会的治療を含むアルコール依存症治療が実施可能な体制があること。
- ③ 専門医療機関⁷⁶⁾であること又は専門医療機関との連携が可能なこと。

その上で申請者は、①に関しては、アルコール依存症の専門医⁷⁷⁾又は非専門医⁷⁸⁾に対して ICD-10 の診断基準に該当するアルコール依存症又はアルコール乱用の症例（現病歴、患者背景、飲酒習慣、症状等）を提示した上で、各症例についてアルコール依存症を疑うか否かを質問する調査を行ったところ、各症例をアルコール依存症と疑う割合に専門医と非専門医との明確な差異は認められなかったことから、非専門医であっても適切な診断が可能と考えること、③のとおり、専門医療機関との連携体制を構築することで、非専門医又は非専門医療機関であっても適切な診療が可能と考えることを説明した。また申請者は、②について、臨床試験では、外部機関によるトレーニングを実施し、認定テストを完了した評価者のみ BRENDA 法の実施が認められていたが、類似の要素を持つニコチン依存症患者の禁煙指導時に特別なトレーニングを行うことなくプライマリケア医等による治療が行われていることを踏まえると、非専門医であっても問題なく心理社会的治療の実施は可能と考えることを説明した。なお申請者は、医療従事者向け情報提供資料に BRENDA 法を踏襲した手順を記載することで、実臨床においても臨床試験と同レベルの心理社会的治療を行うことが可能と考えることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、上記①～③を満たす医療機関で本剤の投与が行われることで本剤の適正使用が可能と考えること、専門医療機関に関する情報と、診断及び心理社会的治療に関するツールを積極的に提供することで、本邦の医療現場において本剤による治療を問題なく行うことができると考えることを説明した。

機構は、提示された適正使用推進のための方向性に大きな問題はないと考えるが、具体的な方策については、専門協議における議論を踏まえて判断したいと考える。

7.R.7 製造販売後の対応について

機構は、提出された臨床試験の成績、海外製造販売後安全性情報等を踏まえると、中枢神経系の有害事象、精神障害関連の有害事象、消化器系の有害事象、心血管系の有害事象、アルコール依存症に合併する疾患への影響、突然死のリスク、肝機能への影響、耐糖能への影響、自殺関連の有害事象、敵意・攻撃性関連の有害事象、投与中止時の離脱症状・反跳現象及び乱用のリスク、腎機能障害患者及び肝機

76) 医療機関、行政、自助グループ、社会復帰支援の連携の在り方に関する研究。厚生労働科学研究費補助金 障害者対策総合研究事業（障害者対策総合研究事業（精神障害分野））アルコール依存症に対する総合的な医療の提供に関する研究 平成 28 年度総括研究報告書; 2017.p1-12 (<https://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201616025A>)（最終確認日: 2018 年 6 月 25 日）の選定基準又は『「依存症専門医療機関及び依存症治療拠点機関の整備について」（平成 29 年 6 月 13 日付け障発 0613 第 4 号）』別紙の選定基準を満たす依存症専門医療機関

77) アルコール・薬物使用障害の診断治療ガイドライン。厚生労働科学研究費補助金 障害者対策総合研究事業（障害者対策総合研究事業（精神障害分野））アルコール依存症に対する総合的な医療の提供に関する研究 平成 28 年度総括研究報告書; 2017. p353-67 (<https://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201616025A>)（最終確認日: 2018 年 6 月 25 日）に記載された依存症専門医療機関に所属する医師

78) 診療報酬における「重度アルコール依存症入院医療管理加算」又は「依存症集団療法加算」算定の対象となる研修を受講していない医師を非専門医と仮定

能障害患者における安全性、本剤と併用薬との薬物相互作用、併用薬による本剤の安全性及び有効性への影響、長期投与時の安全性及び有効性について、製造販売後に適切な医薬品安全性監視活動を実施し、情報収集する必要があると考える。

機構は、これらの製造販売後における検討事項の適切性については、専門協議における検討を踏まえて最終的に判断したいと考える。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、アルコール依存症患者における飲酒量の低減に対する本剤の有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤はアルコール依存症治療における選択肢のひとつを提供するものであり、臨床的意義はあると考える。なお、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等の適切性については、専門協議においてさらに検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 30 年 10 月 25 日

申請品目

[販 売 名]	セリンクロ錠 10 mg
[一 般 名]	ナルメフェン塩酸塩水和物
[申 請 者]	大塚製薬株式会社
[申請年月日]	平成 29 年 10 月 17 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は専門委員に概ね支持された。
機構は、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 オピオイド系薬剤との併用について

機構は、本剤は μ 及び δ オピオイド受容体アンタゴニストであり、 μ 又は δ オピオイド受容体アゴニストの薬理作用を減弱させるおそれがあることから、本剤とこれらのオピオイド系薬剤の併用時のリスク及び当該リスクに関する注意喚起が必要と考える。

申請者は、この点について以下のように説明している。

- 本剤とオピオイド系薬剤の併用時のリスクとして、①オピオイド系薬剤の薬理作用の減弱、②オピオイド系薬剤を長期間使用後に本剤が投与されることによるオピオイドの離脱症状の発現、③緊急の手術等でオピオイド系薬剤が過量投与されることによる呼吸抑制の発現が考えられる。
- 機構の医薬品副作用データベースにおける離脱症状及び呼吸抑制関連の有害事象の国内の報告状況を踏まえ、②又は③のリスクが高いと考えられるオピオイド系薬剤については、緊急の手術等でやむを得ず投与する場合を除き併用禁忌とし、これらのオピオイド系薬剤を 1 週間以内に投与した患者は禁忌とすることが適切と考える。また、オピオイド依存症の患者、オピオイドの離脱の急性症状がある患者についても、禁忌とすることが適切と考える。
- ②又は③のリスクが低いと考えられるオピオイド系薬剤については、添付文書の併用注意の項に記載し、①のリスクについて注意喚起することが適切と考える。

以上の対応は適切であるとする機構の考えは、専門委員に支持された。

1.2 本剤の適正使用について

本剤の適正使用について、本剤を以下の3点を満たす医療機関で使用することに問題はないとする機構の考え（審査報告（1）7.R.6 参照）は、専門委員に支持された。

- ① 国際疾病分類等の適切な診断基準に基づくアルコール依存症の診断ができる医師がいること。
- ② 心理社会的治療を含むアルコール依存症治療が実施可能な体制があること。
- ③ 専門医療機関⁷⁶⁾であること又は専門医療機関との連携が可能なこと。

なお、本剤はアルコール依存症の専門医療機関に加えて、現在アルコール依存症患者が通院している精神科、消化器内科、プライマリ・ケア医等の医師が所属する、専門医療機関以外での処方も想定されているが、アルコール依存症患者に対する心理社会的治療の経験が十分でない医師においても適切な心理社会的治療を実施できるようにするためには、心理社会的治療に関するツールの提供のみでは十分とは言えず、十分な診療経験のある医師による講習を実施する等、より実効性の期待できる方策を検討すべきとの意見が専門委員から示された。

機構は、本剤を処方する医師が適切な心理社会的治療を実施できるよう、当該医師が所属する学会とも連携し、適切な方策を検討するよう申請者に指示し、申請者より、以下の対応を行うことが説明された。

- アルコール依存症を専門とする学会（日本アルコール関連問題学会及び日本アルコール・アディクション学会）において、非専門の医療機関又は医師が本剤を処方する場合も想定し、アルコール依存症の診断、治療体系等の情報を記載した手引きを作成する。この手引きについて、アルコール依存症を専門とする学会に加え、本剤を処方する可能性のある精神科、消化器内科、プライマリ・ケア医等の医師が多く所属する関連学会に依頼し、広く学会員に周知する。
- アルコール依存症治療の十分な経験がない医師が適切に診断及び心理社会的治療の実施が可能となるよう、本剤を処方する可能性のある医師が所属する学会の学術総会等の機会を利用して、アルコール依存症を専門とする学会による講習会を開催する。アルコール依存症を専門とする学会から、本剤を処方する可能性のある精神科、消化器内科、プライマリ・ケア医等の医師が多く所属する関連学会に依頼し、アルコール依存症治療の十分な経験のない医師が本剤を処方する場合には、講習会を受講するよう広く周知する。
- 本剤の処方が想定される医師及び本剤の処方が確認された医師のうち、心理社会的治療の経験が十分でない医師に対して、申請者からも講習会への参加を強く促すことで、本剤を処方するすべての医師が適切な心理社会的治療を実施できるように努める。
- 非専門医療機関において、専門医療機関との連携が可能となるよう、アルコール依存症を専門とする学会と協力し、非専門医療機関からの紹介患者の受入が可能な医療機関をリスト化し、情報を提供する。

機構は、以上の申請者の対応は適切と考えるものの、本対応に関連して以下の承認条件を付すことが適切と判断した。

[承認条件]

本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、アルコール依存症治療を適切に実施することができる医師によってのみ本剤が処方されるよう、適切な措置を講じること。

また、申請者による本剤の適正使用推進のための方策は適切であるとする機構の考えは専門委員に支持された。

1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の 7.R.7 における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 46 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 47 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 46 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
なし	<ul style="list-style-type: none"> ・オピオイド系薬剤との併用 ・肝機能障害患者への投与 ・注意力障害・浮動性めまい・傾眠 ・自殺行動・自殺念慮 ・錯乱・幻覚・解離等の精神症状 ・敵意・攻撃性 	なし
有効性に関する検討事項		
・飲酒量低減達成後の予後		

表 47 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び配布 ・関連学会と連携した適正使用の推進

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。申請者は、アルコール依存症患者を対象として、表 48 に示す特定使用成績調査を実施することを説明した。

表 48 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	アルコール依存症患者を対象として、本剤の安全性及び有効性（飲酒量低減達成後の予後）について検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	アルコール依存症患者
観察期間	1年間
予定症例数	安全性解析対象症例として 350 例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・患者背景（本剤の使用目的、診断日、飲酒歴、家族の飲酒問題、既往歴・合併症等） ・本剤の投与状況（処方開始日、1回投与量、1カ月当たりの投与回数、投与継続の有無等） ・併用薬、心理社会的治療（実施の有無、治療内容） ・アルコール依存症関連データ（飲酒量、飲酒日数、飲酒量低減達成状況、肝機能・腎機能・糖代謝関連検査値等） ・有害事象の発現状況

機構は、以上について了承するが、本調査により得られた結果について、速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
18	下から3	ヒトにおける中枢神経系の有害事象の発現状況 (7.R.3.1 参照)	ヒトにおける振戦及び痙攣関連の有害事象の発現状況
22	表 23	1 mg (静脈内) 末期 (透析前) 未変化体 $C_{max} : 15.2 \pm 21.2$	1 mg (静脈内) 末期 (透析前) 未変化体 $C_{max} : 15.2 \pm 21.3$
36	表 34	12014A 試験 プラセボ投与集団 ベースラインからの変化量 投与後 12 週 : -41.25 ± 2.76 投与後 24 週 : -46.60 ± 2.82 本剤 20 mg 投与集団 ベースラインからの変化量 投与後 12 週 : -50.91 ± 2.77 投与後 24 週 : -58.82 ± 2.97 プラセボ群との群間差 投与後 12 週 : $-9.66 [-16.30, -3.02]$ 投与後 24 週 : $-12.21 [-19.26, -5.17]$	12014A 試験 プラセボ投与集団 ベースラインからの変化量 投与後 12 週 : -33.41 ± 3.78 投与後 24 週 : -39.96 ± 3.89 本剤 20 mg 投与集団 ベースラインからの変化量 投与後 12 週 : -48.63 ± 3.89 投与後 24 週 : -58.28 ± 4.12 プラセボ群との群間差 投与後 12 週 : $-15.22 [-23.18, -7.25]$ 投与後 24 週 : $-18.32 [-26.91, -9.73]$
		12023A 試験 プラセボ投与集団 ベースラインからの変化量 投与後 12 週 : -57.14 ± 2.63 投与後 24 週 : -61.14 ± 2.81 本剤 20 mg 投与集団 ベースラインからの変化量 投与後 12 週 : -66.18 ± 2.60 投与後 24 週 : -67.79 ± 2.81 プラセボ群との群間差 投与後 12 週 : $-9.04 [-15.42, -2.66]$ 投与後 24 週 : $-6.65 [-13.64, 0.34]$	12023A 試験 プラセボ投与集団 ベースラインからの変化量 投与後 12 週 : -53.73 ± 3.79 投与後 24 週 : -60.14 ± 4.01 本剤 20 mg 投与集団 ベースラインからの変化量 投与後 12 週 : -67.29 ± 3.72 投与後 24 週 : -70.45 ± 3.98 プラセボ群との群間差 投与後 12 週 : $-13.56 [-22.63, -4.49]$ 投与後 24 週 : $-10.31 [-20.16, -0.46]$

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.1-01、CTD 5.3.5.2-01) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・ 治験実施計画書からの逸脱 (中止基準の不遵守)

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は8年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

アルコール依存症患者における飲酒量の低減

[用法・用量]

通常、成人にはナルメフェン塩酸塩として1回10mgを飲酒の1～2時間前に経口投与する。ただし、1日1回までとする。なお、症状により適宜増量することができるが、1日量は20mgを超えないこと。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、アルコール依存症治療を適切に実施することができる医師によってのみ本剤が処方されるよう、適切な措置を講じること。

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALP	Alkaline Phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMPA	α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic Acid	
APD ₅₀	Action Potential Duration at 50%	50%再分極時の活動電位持続時間
APD ₉₀	Action Potential Duration at 90%	90%再分極時の活動電位持続時間
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area Under Concentration-time Curve	濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein	乳がん耐性タンパク
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	
BSEP	Bile Salt Export Pump	胆汁酸塩排出ポンプ
CGI-S	Clinical Global Impression - Severity of Illness	臨床全般印象尺度-病気の重症度
CL	Total Clearance	全身クリアランス
C _{max}	Maximum Concentration	最高濃度
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DMSO	Dimethyl Sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DRL	Drinking Risk Level	飲酒量に基づくリスクレベル
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
EC ₅₀	Half Maximal (50%) Effective Concentration	50%有効濃度
ED ₅₀	Half Maximal (50%) Effective Dose	50%有効用量
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate	推定糸球体ろ過量
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FMO	Flavin-containing Monooxygenase	フラビン含有モノオキシゲナーゼ
GABA	Gamma-aminobutyric Acid	γ -アミノ酪酸
GC	Gas Chromatography	ガスクロマトグラフィー
γ -GTP	Gamma-glutamyl Transpeptidase	γ -グルタミルトランスペプチターゼ
HDD	Heavy Drinking Day	多量飲酒日
HEK	Human Embryonic Kidney	ヒト胎児由来腎臓
HLGT	High Level Group Terms	高位グループ語
HLT	High Level Terms	高位用語
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	液体クロマトグラフィー
HPLC/EC	High Performance Liquid Chromatography-Electrochemical Detection	液体クロマトグラフ/電気化学検出法
IA	Intrinsic Activity	固有活性
IC ₅₀	Half Maximal (50%) Inhibitory Concentration	50%阻害濃度

略語	英語	日本語
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th revision	国際疾病分類第 10 版
ICH Q1E ガイドライン		「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号）
ID ₅₀	Half Maximal (50%) Inhibitory Dose	50%抑制用量
INR	International Normalized Ratio for Prothrombin Time	国際標準比プロトロンビン時間
IR	Infrared Absorption Spectrum	赤外吸収スペクトル
k _a	Absorption Rate Constant	吸収速度定数
K _i	Inhibitory Constant	阻害定数
LC/MS	Liquid Chromatography Mass Spectrometry	液体クロマトグラフ/質量分析法
LC/MS/MS	Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry	液体クロマトグラフ/タンデム型質量分析計法
LOCF	Last Observation Carried Forward	
MDCK	Madin-darby Canine Kidney	
MDR	Multidrug Resistance	多剤耐性タンパク
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MF	Master File	原薬等登録原簿
M.I.N.I.	The Mini-International Neuropsychiatric Interview	精神疾患簡易構造化面接法
MMRM	Mixed-effects Model Repeated Measures	反復測定混合効果モデル
mRNA	Messenger Ribonucleic Acid	メッセンジャーRNA
MRP	Multidrug Resistance-associated Protein	多剤耐性関連タンパク
NEC	Not Elsewhere Classified	他に分類されない
NMDA	<i>N</i> -methyl-D-aspartate	<i>N</i> -メチル-D-アスパラギン酸
NOS	Not Otherwise Specified	他に特定されない
NZW	New Zealand White	
OAT	Organic Anion Transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic Anion Transporting Polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic Cation Transporter	有機カチオントランスポーター
PET	Positron Emission Tomography	陽電子放出断層撮影
PK/PD	Pharmacokinetics/Pharmacodynamics	薬物動態学/薬力学
PPK	Population Pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Preferred Term	基本語
PTP	Press Through Packaging	
QTc	Corrected QT	補正 QT
QTcB 間隔	QT Interval Corrected for Heart Rate Using Bazett's Method	Bazett 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔
QTcF 間隔	QT Interval Corrected for Heart Rate Using Fridericia's Method	Fridericia 法により補正された QT 間隔
RH	Relative Humidity	相対湿度
SD	Sprague Dawley	
SMQ	Standardized MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
t _{1/2}	Elimination Half-Life	消失半減期
TAC	Total Alcohol Consumption	総飲酒量
TLFB	Timeline Followback	
t _{max}	Time to Reach Maximum Concentration	最高濃度到達時間

略語	英語	日本語
UGT	Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸-グルクロン酸転移酵素
ULN	Upper Limit of Normal	施設基準値上限
UV	Ultraviolet Spectrum	紫外吸収スペクトル
V2	Volume of Distribution for The Central Compartment	中央コンパートメントの分布容積
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤		セリンクロ錠 10 mg
本薬		ナルメフェン塩酸塩水和物