

セリンクロ錠 10 mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は大塚製薬株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

大塚製薬株式会社

セリンクロ錠 10 mg

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

大塚製薬株式会社

目次

目次	2
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	3
1.5.1 起原又は発見の経緯	3
1.5.2 アルコール依存症	3
1.5.2.1 アルコール依存症の臨床像と疫学	3
1.5.2.2 アルコール依存症の治療目標	4
1.5.2.3 アルコール依存症に対する薬物療法	5
1.5.3 開発の経緯	5
1.5.3.1 品質及び非臨床試験の開発の経緯	7
1.5.3.2 臨床試験の開発の経緯	9
1.5.3.3 規制当局の助言及びその対応	10
1.5.3.4 外国における臨床試験の開発の経緯	11
1.5.4 ナルメフェンの特徴及び有用性	11
1.5.5 参考文献	12

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

ナルメフェンは 1960 年代に米国ロックフェラー大学で合成された選択的オピオイド受容体調節薬である（図 1.5-1）。 μ オピオイド受容体及び δ オピオイド受容体に対しては拮抗薬として、 κ オピオイド受容体に対しては部分的作動薬として作用する。本剤は、XXXXXXXXXX 社、XXXXXXXXXX 社、Contral Pharma Ltd.社（現 Biotie Therapies 社）といった複数の会社を経て、病的賭博、ニコチン依存症、そう痒症患者、関節リウマチ、間質性膀胱炎など様々な疾患に対する薬剤として臨床開発が進められてきた。その後、H. Lundbeck A/S によって、アルコール依存症患者における飲酒量の低減を目的とする薬剤として開発が進められ、2013 年に欧州にて承認された。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明確な作用機序は不明であるが、飲酒による依存性形成の要因となる内因性オピオイドの作用を拮抗することにより、繰返し飲酒したい欲求を抑制することで効果を示すと考えられている^{1,2}。

申請者は 20XXXX 年 XXXX 月に H. Lundbeck A/S と共同開発契約を締結し、本剤の国内での臨床開発を開始した。

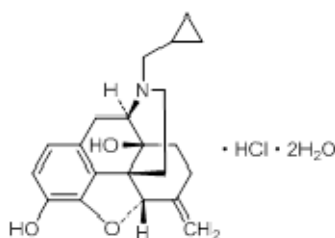


図 1.5-1 ナルメフェン塩酸塩水和物の構造式

1.5.2 アルコール依存症

1.5.2.1 アルコール依存症の臨床像と疫学

アルコール依存症は、飲酒に関連した重大な問題があるにもかかわらず、飲酒し続けることを示す認知的、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。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みられる³。

アルコール依存症に関連する問題には、様々な健康問題や社会問題が含まれ、健康問題として身体的及び精神的合併症がある。多量飲酒は全身のあらゆる臓器に障害を及ぼし、肝障害（脂肪肝、肝炎、肝硬変）、脾障害、消化管障害、神経障害（ウェルニッケ脳症、中心性橋髄鞘融解症、末梢神経障害、ミオパチーなど）、心循環器障害などを併発する⁴。更に、多彩な精神障害を合併しやすく、主なものは気分障害、てんかん、自殺、摂食障害、不安障害、人格障害などである⁵。飲酒と健康問題の関連性の調査では、多量飲酒日数の増加により、事故、損傷、冠動脈性心疾患、及び脳卒中の急性リスクが上昇し^{6,7,8,9}、飲酒量の増加に伴って自殺、がん、高血圧、脳出血、脂質異常症などの飲酒に関連する多くの健康問題のリスクが上昇することが示されている

10,11,12,13,14,15。更に、多量飲酒者の死亡、脳卒中のリスクは、非飲酒者や機会飲酒者に比べて高くなることを示す研究もある^{16,17,18,19,20}。また、アルコール依存症に関連する問題として、暴言・暴力、家庭内暴力に伴う家庭崩壊、欠勤・失職、飲酒による交通事故など極めて深刻な社会問題を引き起こすことが知られている。海外の8年間の追跡調査では、飲酒量及び週当たりの多量飲酒日数は、いずれも社会問題のリスクと関係していることが明らかにされ、総飲酒量にかかわらず、一時的な多量飲酒が社会問題のリスクを高めることも確認された²¹。

2013年に厚生労働省が実施した回答者数4,153人の全国調査では、ICD-10の診断基準を満たしたアルコール依存症の経験者は男性1.9%、女性0.2%であり、日本人口における推計数は107万人であった²²。また、厚生労働省が3年に1度実施している患者調査の結果によると、総患者数（調査日現在、継続的に医療を受けているアルコール依存症患者数）の推計値は、2014年に4.9万人であり²³、大多数の患者はアルコール依存症の治療を受けていないと推定される。2014年の国民健康・栄養調査（飲酒行動の調査）では、生活習慣病のリスクを高める量を飲酒している者の割合は男性15.8%、女性8.8%で、2010年、2012年、2014年の推移をみると、男性では変化はみられず、女性では増加しており²⁴、飲酒による健康問題を起こしている女性が増加していると考えられる。また、国内の飲酒消費量を諸外国と比較すると、多くの欧州諸国のレベルより低いが、米国やカナダとほぼ同レベルで、アジアの中国やインドのレベルに比べるとはるかに高い²⁵。

1.5.2.2 アルコール依存症の治療目標

多くの国内外のガイドラインで、アルコール依存症治療の最終目標は断酒を原則としている^{26,27,28}。一般的な治療経過は患者への疾病の啓蒙と治療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への対処を行い、断酒を開始する解毒期、断酒の継続を行うリハビリテーション期で構成されている²⁷。薬物療法はリハビリテーション期に心理社会的療法と併行して行われ、抗酒薬や断酒補助薬が用いられる。

国内の治療転帰に関する調査結果で、断酒率は退院後の経過とともに低下し、退院後24ヵ月以降は約20%であり²⁹、アルコール依存症の治療後の断酒率は必ずしも高くない。また、多くのアルコール依存症患者では、アルコール依存に対する治療が行われていない（1.5.2.1 参照）。この理由の一つとして、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してしまうこと、また断酒に至る前に治療を放棄してしまうことがあげられている³⁰。

近年、欧州を中心に断酒を目標とする治療に加えて、harm reductionの考えに基づき、断酒を目標としない患者に対しては、飲酒量を低減させ身体的及び精神的合併症の軽減又はそれらのリスクレベルの軽減を目指した治療を支持する動きがみられている。この動きは、欧州の多くの国やオーストラリアなどで認められており^{31,32,33}、なかにはイギリス、フランスのように、アルコール依存症の治療ガイドラインに断酒とともに飲酒量の低減が治療ゴールとして明確に定義されている国もある^{26,34}。

国内では、飲酒量の低減により健康問題や社会問題が改善することが、多くの追跡調査研究で明らかになっている。アルコール性肝障害患者は飲酒量の低減により肝酵素値などの有意な低下が認められたとの報告がある³⁵。また、アルコール依存症の追跡研究では、飲酒制限が良好な群は不良な群に比べて死亡率が低く、経済的問題や家庭内葛藤が少ないことが示されている³⁰。

国内で2011年に実施された飲酒量の低減に対する意識調査ではアルコール専門医166名のうち、

65%の専門医は「節酒は、治療目標として断酒への合意が患者から得られない場合、断酒に導くための段階的/中間的な治療目標として受け入れられる」と回答した³⁰。このように欧州を中心に飲酒量の低減が重要な追加治療目標であるとの認識が増加し、国内でもその認識が受け入れられた。

厚生労働省科学研究の平成 28 年度総括研究報告書（アルコール・薬物使用障害の診断治療ガイドライン）で、これまでの治療目標は原則断酒であったが、飲酒量低減という概念が新たに加えられた³⁶。断酒が難しい患者や軽症のアルコール依存症の患者では飲酒量を低減し、継続するという選択肢が加わったことで、患者のニーズに応じた治療が可能になると期待される。

1.5.2.3 アルコール依存症に対する薬物療法

国内では、2 型アルデヒド脱水素酵素を阻害するジスルフィラム及びシアナミドの抗酒薬 2 剤、グルタミン酸作動性神経活動を抑制することでアルコール依存症患者の飲酒欲求を抑制するアカンプロサートカルシウムの断酒補助薬 1 剤が承認されている。アルコール依存症に対する治療としてジスルフィラム及びシアナミドの抗酒薬が用いられるが、飲酒欲求そのものを標的としていない³⁷。これらは、肝臓におけるアルコールの代謝を阻害して効果を発揮するが、急性アルコール中毒症状（重篤なフラッシング反応など）を誘発することからアルコールを含む医薬品・食品・化粧品との併用は禁忌又は併用注意となっている。2013 年に承認されたアカンプロサートは、肝臓のアルコールの代謝を阻害しないので、アルコールとの併用は禁忌ではないが、断酒に至った患者に対する断酒維持の補助の目的で使用される。このように、国内でアルコール依存症の薬物療法に用いられる薬剤は、飲酒欲求そのものを標的としておらず、アルコールとの併用に注意が必要な抗酒薬、又は断酒達成後に使用できるアカンプロサートのみであった。

アルコール・薬物使用障害の診断治療ガイドラインでは、アカンプロサートは断酒を目標とした薬物治療の第一選択薬、抗酒薬が第二選択薬として位置づけられており、飲酒量低減を目標とした場合に使用が推奨される薬剤は承認されていない。

1.5.3 開発の経緯

ナルメフェンの開発の経緯図を [図 1.5-2](#) 及び [図 1.5-3](#) に示す。

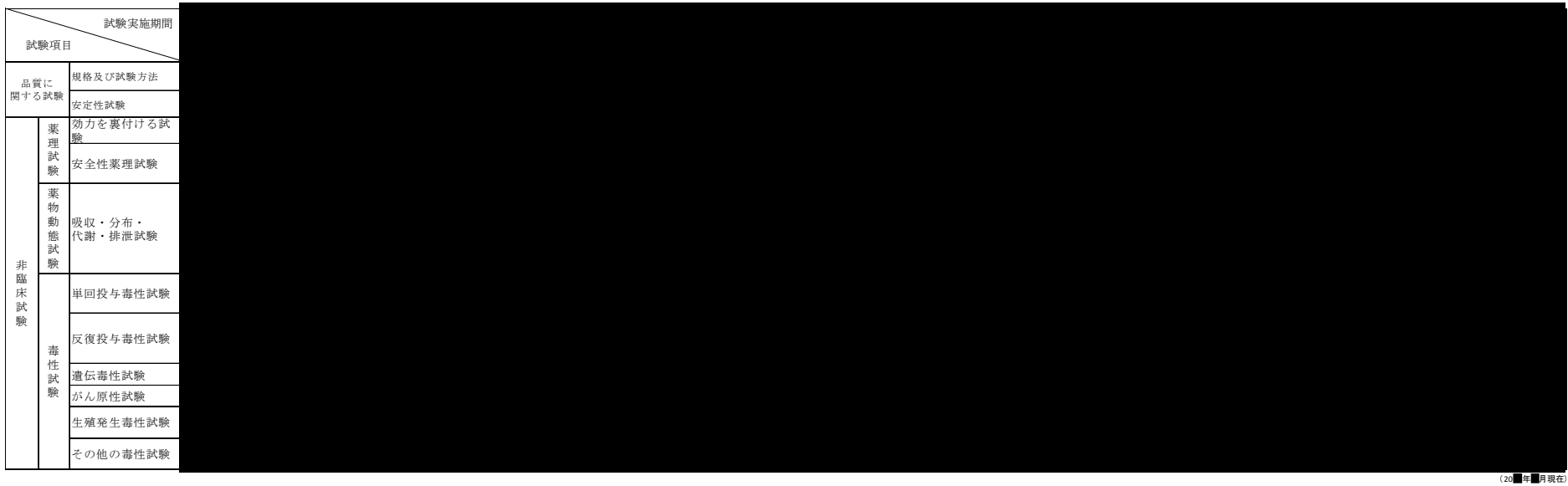


図 1.5-2 ナルメフェンに関する開発の経緯図（品質及び非臨床試験）



図 1.5-3 ナルメフェンに関する開発の経緯図（臨床試験）

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.3.1 品質及び非臨床試験の開発の経緯

(1) 品質に関する試験

ナルメフェン塩酸塩水和物は化学構造の確認及び物理的・化学的性質の解明とともに製造方法、規格及び試験方法並びに安定性についての検討が実施され、25°C/60% RH において 60 箇月間安定であることが確認された。

製剤はフィルムコーティング錠を開発した。製剤の貯蔵方法及び有効期間は、これまでの PTP 包装での長期保存試験（25°C/60% RH, 24 箇月）及び加速試験（40°C/75% RH, 6 箇月）の結果から、暫定的に室温保存、有効期間 36 箇月とした。長期保存試験は継続中である。

(2) 薬理試験

(a) 効力を裏付ける試験

ナルメフェンの薬理試験は 1990 年代から実施された。薬理試験で得られた知見をまとめると、*in vitro* 及び *in vivo* における受容体親和性及び機能性試験の結果から、ナルメフェンは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しては拮抗薬として、 κ オピオイド受容体に対しては部分的作動薬として作用することが示された。ラットを用いた *in vivo* 試験では、ナルメフェンはアルコール依存症に対する効果を予測するモデルにおいて、エタノール摂取量減少効果を示した。*In vivo* 及び *ex vivo* オピオイド受容体占有率を検討した試験では、ナルメフェンがエタノール摂取量減少効果を示す用量において、脳内のオピオイド受容体を占有することが示された。オピオイド受容体は嗜癮に関与することが知られており、 μ 及 δ オピオイド受容体の活性化は報酬効果をもたらし、 κ オピオイド受容体の活性化は嫌悪感を引き起こす³⁸。以上の結果をまとめると、*in vivo* 行動薬理試験におけるナルメフェンの有効性にはオピオイド受容体に関与すると考えられた。これらの薬理試験の結果は、ナルメフェンがアルコール依存症における飲酒量の低減に有効であることを示唆している。

(b) 安全性薬理試験（一般薬理試験）

ナルメフェンの中枢神経系、呼吸器系及び心血管系に対する影響を検討するため、2000 年から 2005 年にかけて当時の開発者である [] 社により、5 つの安全性薬理試験が GLP 試験として実施された。但し、hERG 電流への影響を検討した試験の被験物質濃度分析については GLP 不適用であった。

中枢神経系及び呼吸器系に対する作用を、ラットに経口投与して検討した結果、100 mg/kg で投与 90 分後に活動性亢進がみられ、150 mg/kg では投与 30 分後に触反応亢進、排尿亢進及び発声が、180 分後に活動性亢進が、360 分後にカタレプシーがみられたが、呼吸器系に関しては、150 mg/kg の用量まで呼吸数及び一回換気量に対して影響は認められなかった。心臓に対する電気生理学的な作用を検討した *in vitro* 試験では、ウサギ摘出プルキンエ線維の活動電位に対して、2000 ng/mL で生理的な刺激頻度である 1 Hz（60 拍/分）で活動電位振幅をわずかに低下させ、非生理的徐脈に相当する刺激頻度である 0.25 Hz（15 拍/分）で活動電位持続時間を延長させた。また、hERG 電流に対しては、200～6000 ng/mL で濃度増加に伴い 12%～47%の抑制がみられ、IC₅₀ 値は 6000

ng/mL をやや上回る値と推定された。心血管系に対する作用を検討した *in vivo* 試験では、テレメトリー装着覚醒イヌにおいて、25 及び 50 mg/kg の経口投与により投与 360 分後にわずかな QRS 間隔延長がみられたが生理的正常範囲内の変化であり、その他の心電図評価項目、血圧及び心拍数に影響は認められなかった。これら実施された安全性薬理試験におけるナルメフェンの曝露量は、ナルメフェン 20 mg をヒトに反復経口投与した際の曝露量を十分に上回る条件で実施されており、中枢神経系及び心血管系に対してみられた変化は本薬の臨床使用に関して問題とないと考えられた。

(3) 薬物動態試験

ナルメフェンの薬物動態試験は 19 年 から 20 年にかけて、薬理試験及び安全性試験で使用した動物種及び *in vitro* 試験で評価した。ナルメフェンは経口投与後、投与量に依存して血中に移行し、組織内濃度は多くの組織で血中より高かった。ナルメフェンは主に CYP3A4/5 及び UGT2B7 により代謝され、ヒトで認められた代謝物はすべて動物でも認められたことから、毒性試験の評価動物はナルメフェン及び代謝物の安全性評価に適切であったと考えられた。また、メラニン親和性、胎盤通過性及び乳汁移行が認められた。主排泄経路は胆汁を介した糞中への排泄であると考えられた。薬物代謝酵素及び薬物トランスポーターを介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

(4) 毒性試験

ナルメフェンの毒性を検討するため、主な毒性試験として反復投与毒性、遺伝毒性、がん原性、生殖発生毒性に関する試験を実施した。これら毒性試験のほとんどが、以前の開発者により 19 年から 19 年にかけて実施されているが、20 年から 20 年にかけて *in vitro* 遺伝毒性試験及びウサギを用いたトキシコキネティクス試験が当時の開発者である 社により実施され、さらに 20 年から 20 年にかけてラット及びイヌを用いたトキシコキネティクス試験及びラットを用いた生殖発生毒性試験が共同開発者である H. Lundbeck A/S により実施された。これらの試験はすべて GLP 試験として実施された。

反復投与毒性試験では、ラットで摂餌量減少に伴う体重の増加抑制がみられた。52 週間混餌投与試験では、高用量 300 mg/kg/日群における投与 52 週時の体重は対照群に比べ約 20% の低下を示したが、1 年に及ぶ長期投与期間を通じて体重は増加傾向にあった。ナルメフェン投与に起因した死亡及び一般状態の異常はなく、血液学的検査、血液生化学的検査、器官重量、剖検及び病理組織学的検査においても毒性変化はみられなかったことを踏まえ、無毒性量は 300 mg/kg/日と推定された。イヌでは痙攣等の中枢神経系への毒性発現がみられ、52 週間経口投与試験の無毒性量は雄が 4 mg/kg/日、雌が 16 mg/kg/日と推定された。ラット 52 週間投与試験の無毒性量におけるナルメフェン、ナルメフェン抱合体、ノルナルメフェン及びノルナルメフェン抱合体の曝露量はいずれもナルメフェン 20 mg をヒトに反復経口投与した際の曝露量を上回っていた。イヌではナルメフェンは速やかに代謝されてグルクロン酸抱合体となり、イヌ 52 週間投与試験の無毒性量におけるナルメフェンの曝露量は、ナルメフェン 20 mg をヒトに反復経口投与した際の曝露量よりも下回っていたことから、臨床試験では中枢神経系への有害事象、特に痙攣発現について注意深くモニタリングを行ってきた。しかしながら、プラセボ群に比べてナルメフェン投与群で痙攣発現

が増加することはなく、臨床使用上問題とされないと考えられた。

遺伝毒性は、*in vitro* の 3 試験及び *in vivo* の 2 試験により評価され、ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 試験で染色体異常の増加がみられたことを除き、有意な陽性結果は認められなかった。この染色体異常の増加は、細胞毒性を示す極めて高い濃度（3 mg/mL, 8 mmol/L に相当；55%有糸分裂阻害）で代謝活性化系の非存在下での変化であり、マウス及びラットを用いた 2 種類の *in vivo* 試験では遺伝毒性は認められなかったことから、ナルメフェンが臨床使用において遺伝毒性を示す可能性は低いと考えられた。

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

生殖発生毒性試験では、受胎能、胚・胎児発生並びに出生前及び出生後発生への影響について評価した。ラットにおける受胎能に関する評価では、100 mg/kg/日まで生殖発生に関する影響は認められなかった。胚・胎児発生に関する評価では、ウサギにおいて 200 mg/kg/日で胎児の軽度な発育遅延が示唆されたが、ラット、ウサギともに催奇形性は示されなかった。ラットにおける出生前及び出生後発生に関する評価では、100 mg/kg/日以上で母動物の哺育放棄がみられ、その二次的影響として出生児の体重増加抑制及び生存率低下が認められた。

1.5.3.2 臨床試験の開発の経緯

以下、本申請で評価資料とした臨床薬物動態試験（13505A 試験, 339-102-00003 試験）、第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検試験（339-14-001 試験）及び第Ⅲ相継続長期試験（339-14-002 試験）について記載した。

(1) 臨床薬物動態試験（13505A 試験, 339-102-00003 試験）

13505A 試験は、パート A とパート B から構成された。パート A では日本人の健康成人男性を対象として、ナルメフェン塩酸塩 20 mg を単回経口投与したときのナルメフェンの薬物動態に対する食事の影響を検討した。パート B では日本人及び白人の健康成人男女を対象として、ナルメフェン塩酸塩 20 mg 又は 40 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときのナルメフェンの薬物動態を検討した。その結果、ナルメフェン塩酸塩 20 mg を経口投与したときのナルメフェンの薬物動態に対する食事（高脂肪食）の影響は認められなかった。体重で補正したナルメフェンの薬物動態には人種の影響は認められなかった。ナルメフェンの安全性及び忍容性は、日本人と白人で同様であった。

339-102-00003 試験は、日本人の健康成人男性にナルメフェン塩酸塩 10 mg を単回経口投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を検討した。その結果、ナルメフェン塩酸塩 10 mg の単回経口投与は、日本人の健康成人男性で安全かつ忍容性は良好であった。

(2) 第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検試験（339-14-001 試験）

DSM-IV-TR に基づきアルコール依存症と診断された患者を対象として、ナルメフェン塩酸塩 10 mg 又は 20 mg の有効性、安全性及び用量反応性を、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行 3 群間比較により検討した。本試験は 2 週間のスクリーニング期、24 週間の治療

期、4 週間の追跡期間より構成された。

主要評価項目である治療期 12 週の多量飲酒日数(HDD 数)はナルメフェン 20 mg 群及び 10 mg 群でプラセボ群より統計学的有意に減少した。HDD 数のベースラインから治療期 12 週への変化量で、20 mg 群と 10 mg 群のプラセボ群との差は同程度であった。また、重要な副次的評価項目である総飲酒量(TAC)も同様の結果であり、1 日の平均飲酒量に基づくリスクレベルの低下も認められた。更に、全般的な臨床状態(CGI-S 及び CGI-I)、肝機能(γ -GTP 及び ALT)、アルコールが患者の生活の質に及ぼした影響(AQoLS)においてもプラセボ群と比較して 20 mg 群及び 10 mg 群で改善が認められた。

有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合はプラセボ群に比較して 20 mg 群及び 10 mg 群で高かった。ナルメフェン 20 mg 群又は 10 mg 群で 5%以上に発現した有害事象のうち、発現割合がプラセボ群の 2 倍以上であった有害事象は、悪心、浮動性めまい、傾眠、嘔吐、倦怠感、不眠症、食欲減退、便秘、動悸であった。有害事象の多くは軽度又は中等度であったが、浮動性めまい、傾眠、嘔吐、倦怠感、不眠症は 20 mg 群での発現割合が 10 mg 群より 5%以上高かった。ナルメフェンが自殺行動のリスク増加を示唆する結果は認められず、臨床検査、バイタルサイン、体重、心電図においても安全性上の懸念はなかった。

(3) 第Ⅲ相継続長期試験(339-14-002 試験)

339-14-001 試験を完了した被験者を対象として、ナルメフェン塩酸塩 20 mg の長期投与時の安全性及び有効性を検討した。本試験は 24 週間の治療期(非盲検、非対照)、4 週間の退薬期(二重盲検、プラセボ対照)、4 週間の後観察より構成され、先行する 339-14-001 試験と併せた治療薬投与期間は最大で 52 週間であった。

339-14-001 試験のナルメフェン 20 mg 群及び 10 mg 群を合わせたナルメフェン投与群全体からの移行例で、先行する 339-14-001 試験及び本試験を併せた治療期 48 週間を通して飲酒量低減の効果を検討した結果、HDD 数及び TAC はともに治療期 4 週に減少し、その効果が治療期 48 週まで持続した。

本試験の治療期(24 週間)に全体で 5%以上に発現した有害事象は、悪心、鼻咽頭炎、浮動性めまい、頭痛、倦怠感、傾眠、嘔吐、腹部不快感、不眠症であった。339-14-001 試験及び本試験を通して、全体で、投与期間の延長に伴い発現割合が明らかに高くなる有害事象は認められなかった。ナルメフェンに対する依存性及びナルメフェンによる明らかな離脱症状は認められなかった。

1.5.3.3 規制当局の助言及びその対応

国内臨床試験の実施に先立ち、ルンドベック・ジャパン株式会社は、20 年 月 日に医薬品第Ⅱ相試験終了後相談を行い、
について総合機構より助言を得た(受付番号 , 資料番号 1.13.02-1 参照: 医薬品第Ⅱ相試験終了後相談議事録)。

大塚製薬株式会社は、20 年 月に H. Lundbeck A/S と共同開発契約を締結した後、20 年 月 日までに書面にて「
」を実施し、
について総合機構より助言を得た(受付番号

■, 資料番号 1.13.02-2 参照：医薬品追加相談議事録）。

1.5.3.4 外国における臨床試験の開発の経緯

海外では、H. Lundbeck A/S により本剤の臨床開発が進められ、2008 年及び 2009 年より海外プラセボ対照二重盲検試験（12014A, 12023A）、海外プラセボ対照二重盲検長期試験（12013A）が実施された。これらの海外試験は欧州の承認申請資料で有効性の主要な試験と位置付けられ、EMA の承認申請で有効性が評価された。2013 年 2 月にナルメフェン塩酸塩 20 mg はアルコール依存症の成人患者における飲酒量の低減を効能・効果として製造販売承認を取得した。

1.5.4 ナルメフェンの特徴及び有用性

飲酒は多くの健康問題のリスクと関連することが報告されており、多量飲酒日数は事故、損傷、冠動脈性心疾患、及び脳卒中などの急性のリスク、飲酒量は自殺、がん、高血圧、脳出血、脂質異常症などのリスクと関連することが報告されていることから、これらの指標を改善することは臨床的に意義がある（1.5.2.1）。また、1 日の平均飲酒量に基づくリスクレベル（DRL）の低下は、飲酒に関連する健康問題のリスクの低減及び QOL の改善に関連することが報告されていること、及び厚生労働省科学研究の平成 28 年度総括研究報告書（アルコール・薬物使用障害の診断治療ガイドライン）でもリスクレベルの低下が飲酒量低減の目安^aとされたことから、DRL の低下も重要である（1.5.2.1 参照）。

国内臨床試験の結果、ナルメフェンは HDD 数及び TAC を減少させ、飲酒量低減に対する有効性が確認された。DRL はプラセボと比較して改善し、本剤の飲酒量低減に対する効果は臨床的に意義があると考えられた。また、全般的な臨床状態や肝機能、アルコールが患者の生活の質に及ぼした影響でも改善が認められ、飲酒以外の指標でも本剤の臨床的な意義が確認された。一方で、安全性に大きな問題はなく、想定されるリスクは添付文書で注意喚起することで軽減又は回避することができると考えられた。

以上、本剤は飲酒量低減に対して効果を示した国内で初めての薬剤であり、飲酒量低減を治療目標としたアルコール依存症治療に大きく貢献することが期待できる。

本剤の効能・効果及び用法・用量（案）は、国内臨床試験成績を基に以下のように設定した。

販売名：

セリンクロ錠 10 mg

一般名（JAN）：

ナルメフェン塩酸塩水和物 [Nalmefene Hydrochloride Hydrate]

予定する効能・効果：

アルコール依存症患者における飲酒量の低減

予定する用法・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 1～2 時間前に経口投与す

^a 1 日平均純アルコール換算で、男性では平均 40 g 以下の飲酒、女性では平均 20 g 以下の飲酒

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。

1.5.5 参考文献

- ¹ Herz A. Endogenous opioid systems and alcohol addiction. *Psychopharmacology*. 1997;129(2):99-111.
- ² Koob GF, Roberts AJ, Schulteis G, Parsons LH, Heyser CJ, Hyttiä P, et al. Neurocircuitry targets in ethanol reward and dependence. *Alcohol Clin Exp Res*. 1998;22(1):3-9.
- ³ 高橋 三郎, 大野 裕, 染矢 俊幸 訳. DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル 新訂版. 東京: 医学書院; 2004.
- ⁴ 白倉 克之, 丸山 勝也, 真先 敏弘. 各論 I アルコール 6. 身体合併症の診断と治療. In: 白倉 克之, 樋口 進, 和田 清 編. アルコール・薬物関連障害の診断・治療ガイドライン. 東京: じほう; 2002. p.109-16.
- ⁵ 澁谷 治男, 牧野 賢二, 洲脇 寛. 各論 I アルコール 4. 精神科合併症の診断と治療. In: 白倉 克之, 樋口 進, 和田 清 編. アルコール・薬物関連障害の診断・治療ガイドライン. 東京: じほう; 2002. p.93-100.
- ⁶ Rehm J, Room R, Graham K, Monteiro M, Gmel G, Sempos CT. The relationship of average volume of alcohol consumption and patterns of drinking to burden of disease: an overview. *Addiction*. 2003;98:1209-28.
- ⁷ Guiraud V, Amor MB, Mas JL, Touzé E. Triggers of ischemic stroke: a systematic review. *Stroke*. 2010;41:2669-77.
- ⁸ Rehm J, Baliunas D, Borges GL.G, Graham K, Irving H, Kehoe T, et al. The relation between different dimensions of alcohol consumption and burden of disease - an overview. *Addiction*. 2010;105(5):817-43.
- ⁹ European Medicines Agency (EMA). Guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence. EMA/CHMP/EWP/20097/2008. 2010.
- ¹⁰ Klatsky AL, Armstrong MA. Alcohol use, other traits, and risk of unnatural death: a prospective study. *Alcohol Clin Exp Res*. 1993;17(6):1156-62.
- ¹¹ Mukamal KJ, Kawachi I, Miller M, Rimm EB. Drinking frequency and quantity and risk of suicide among men. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2007;42:153-60.
- ¹² Inoue M, Tsugane S. Impact of alcohol drinking on total cancer risk: data from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Br J Cancer*. 2005;92(1):182-7.
- ¹³ Nakanishi N, Makino K, Nishina K, Suzuki K, Tatara K. Relationship of light to moderate alcohol consumption and risk of hypertension in Japanese male office workers. *Alcohol Clin Exp Res*. 2002;26(7):988-94.
- ¹⁴ Ohmori S, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Tanizaki Y, Iwamoto H, et al. Alcohol intake and future incidence of hypertension in a general Japanese population: the Hisayama study. *Alcohol Clin Exp Res*. 2002;26(7):1010-6.
- ¹⁵ Nakashita Y, Nakamura M, Kitamura A, Kiyama M, Ishikawa Y, Mikami H. Relationships of cigarette smoking and alcohol consumption to metabolic syndrome in Japanese men. *J Epidemiol*. 2010;20(5):391-7.

- 16 Iso H, Baba S, Mannami T, Sasaki S, Okada K, Konishi M, et al. Alcohol consumption and risk of stroke among middle-aged men: the JPHC Study cohort I. *Stroke*. 2004;35:1124-9.
- 17 Ikehara S, Iso H, Toyoshima H, Date C, Yamamoto A, Kikuchi S, et al. Alcohol consumption and mortality from stroke and coronary heart disease among Japanese men and women: the Japan collaborative cohort study. *Stroke*. 2008;39:2936-42.
- 18 Ikehara S, Iso H, Yamagishi K, Yamamoto S, Inoue M, Tsugane S. Alcohol consumption, social support, and risk of stroke and coronary heart disease among Japanese men: the JPHC Study. *Alcohol Clin Exp Res*. 2009;33(6):1025-32.
- 19 Iso H, Kitamura A, Shimamoto T, Sankai T, Naito Y, Sato S, et al. Alcohol intake and the risk of cardiovascular disease in middle-aged Japanese men. *Stroke*. 1995;26:767-73.
- 20 Marugame T, Yamamoto S, Yoshimi I, Sobue T, Inoue M, Tsugane S. Patterns of alcohol drinking and all-cause mortality: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Am J Epidemiol*. 2007;165(9):1039-46.
- 21 Rehm J, Gmel G. Patterns of alcohol consumption and social consequences. Results from an 8-year follow-up study in Switzerland. *Addiction*. 1999;94(6):899-912.
- 22 Osaki Y, Kinjo A, Higuchi S, Matsumoto H, Yuzuriha T, Horie Y, et al. Prevalence and trends in alcohol dependence and alcohol use disorders in Japanese adults; results from periodical nationwide surveys. *Alcohol Alcohol*, 2016; 1-9.
- 23 厚生労働省大臣官房統計情報部. 平成 26 年 患者調査 (傷病分類編). 東京. 2014. II 結果の概要 ; p.39.
- 24 厚生労働省健康局がん対策・健康増進課 栄養指導室. 平成 26 年 国民健康・栄養調査報告. 東京. 2016. 第 78 表 (参考表) 生活習慣病のリスクを高める量を飲酒している者の割合の年次比較一年齢階級別, 人数, 割合—男性・女性, 20 歳以上 ; p.175.
- 25 World Health Organization (WHO). Global status report on alcohol and health. 2011.
- 26 National institute for health and care excellence. Alcohol-use disorders: diagnosis, assessment and management of harmful drinking and alcohol dependence. 2011.
- 27 洲脇 寛, 小沼 杏坪. 総論 II 治療総論. In : 白倉 克之, 樋口 進, 和田 清 編. アルコール・薬物関連障害の診断・治療ガイドライン. 東京 : じほう ; 2002. p.25-31.
- 28 American Psychiatric Association (APA). Practice guideline for the treatment of patients with substance use disorders second Edition. 2006.
- 29 鈴木 康夫. アルコール症者の予後に関する多面的研究. *精神神経学雑誌*. 1982;84(4):243-61.
- 30 樋口 進, 齋藤 利和. 飲酒量低減 : アルコール依存症の治療ゴール. *Jpn. J. Alcohol & Drug Dependence*. 2013. 48(1) : p.17-31.
- 31 Dawe S, Richmond R. Controlled drinking as a treatment goal in Australian alcohol treatment agencies. *J Subst Abuse Treat*. 1997;14(1):81-6.
- 32 Klingemann H, Rosenberg H. Acceptance and therapeutic practice of controlled drinking as an outcome goal by Swiss alcohol treatment programmes. *Eur Addict Res*. 2009;15:121-7.
- 33 Rosenberg H, Melville J, Levell D, Hodge JE. A 10-year follow-up survey of acceptability of controlled drinking in Britain. *J Stud Alcohol*. 1992;53:441-6.

- ³⁴ Rolland B, Paille F, Gillet C, Rigaud A, Moirand R, Dano C, et al. Pharmacotherapy for alcohol dependence: the 2015 recommendations of the French alcohol society, issued in partnership with the European federation of addiction societies. *CNS Neurosci ther.* 2016;22:25-37.
- ³⁵ 藤田 尚巳, 岩佐 元雄, 長 徹二, 坂 保寛, 原田 雅典, 竹井 謙之. アルコール性肝障害患者における肝機能等身体に及ぼす飲酒量低減の効果. *Jpn. J. Alcohol & Drug Dependence.* 2013 ; 48 (1) : 32-8.
- ³⁶ 厚生労働科学研究費補助金 障害者対策総合研究事業 (障害者政策総合研究事業 (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. 東京. 2017. アルコール・薬物使用障害の診断治療ガイドライン ; p.235-370.
- ³⁷ 斎藤 利和, 尾崎 茂. 総論 III 薬物療法総論. In : 白倉 克之, 樋口 進, 和田 清 編. アルコール・薬物関連障害の診断・治療ガイドライン. 東京 : じほう ; 2002. p.33-9.
- ³⁸ Trigo JM, Martin-García E, Berrendero F, Robledo P, Maldonado R. The endogenous opioid system: A common substrate in drug addiction. *Drug and Alcohol Dependence.* 2010; 108(3): 183-194.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ナルメフェン塩酸塩は 2013 年にはじめて欧州で「アルコール依存症の成人患者における飲酒量の低減」の効能・効果で承認された。2017 年 8 月現在、欧州（イギリス、フランス、ドイツ等）、オーストラリア他 42 の国や地域で承認されている。

ナルメフェン塩酸塩の外国における承認状況を表 1.6-1 に、欧州における販売名、剤形・含量、効能・効果、用法・用量を表 1.6-2 に示す。また、欧州の添付文書の原文と和訳、企業中核データシート（CCDS）を添付する。

表 1.6-1 ナルメフェン塩酸塩の承認状況

承認国／地域	承認年月日	承認国／地域	承認年月日
オーストラリア	2015/06/04	リヒテンシュタイン*	2013/02/25
オーストラリア*	2013/02/25	リトアニア*	2013/02/25
ベラルーシ	2014/09/29	ルクセンブルク*	2013/02/25
ベルギー*	2013/02/25	マルタ*	2013/02/25
ブルガリア*	2013/02/25	オランダ*	2013/02/25
クロアチア*	2013/07/01	ノルウェー*	2013/02/25
キプロス*	2013/02/25	フィリピン	2015/11/06
チェコ*	2013/02/25	ポーランド*	2013/02/25
デンマーク*	2013/02/25	ポルトガル*	2013/02/25
エストニア*	2013/02/25	ルーマニア*	2013/02/25
フィンランド*	2013/02/25	ロシア	2015/05/22
フランス*	2013/02/25	シンガポール	2015/06/25
ドイツ*	2013/02/25	スロバキア*	2013/02/25
ギリシャ*	2013/02/25	スロベニア*	2013/02/25
香港	2015/07/02	スペイン*	2013/02/25
ハンガリー*	2013/02/25	スウェーデン*	2013/02/25
アイスランド*	2013/02/25	スイス	2014/04/15
アイルランド*	2013/02/25	タイ	2015/12/30
イスラエル	2014/02/16	トルコ	2014/11/27
イタリア*	2013/02/25	ウクライナ	2014/12/19
ラトビア*	2013/02/25	英国*	2013/02/25

*：中央承認審査方式

表 1.6-2

欧州におけるナルメフェン塩酸塩の販売名，剤形・含量，効能・効果，用法・用量

販売名	Selincro 18 mg film-coated tablets
剤形・含量	フィルムコーティング錠（錠剤） フィルムコーティング錠 1 錠あたり 18.06 mg のナルメフェン無水物を含有する（塩酸塩二水和物として配合）
効能・効果	アルコール依存症の成人患者における飲酒量の低減：飲酒リスクレベル（DRL）が High で，身体的離脱症状が認められず，緊急の解毒を必要としない患者。本剤は治療遵守及び飲酒量低減に焦点を当てた継続的な心理社会的補助療法を併用したうえで投与すること。なお，初回評価後 2 週間にわたり DRL が High にとどまった者に限って本剤による治療を開始する。
用法・用量	セリンクロは頓用で用いる：患者が飲酒のおそれを感じた日に，望ましくは飲酒が予想される時刻の 1～2 時間前に 1 錠服薬する。セリンクロを服薬せずに飲酒し始めた場合は，できる限り早く 1 錠服薬する。1 日 1 錠を限度とする。食前・食後を問わず服薬できる。
備考	2017 年 11 月改訂

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Selincro 18 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains 18.06 mg nalmefene (as hydrochloride dihydrate).

Excipient with known effect

Each film-coated tablet contains 60.68 mg lactose.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet)

White, oval, biconvex, 6.0 x 8.75 mm film-coated tablet engraved with “S” on one side

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Selincro is indicated for the reduction of alcohol consumption in adult patients with alcohol dependence who have a high drinking risk level (DRL) [see section 5.1], without physical withdrawal symptoms and who do not require immediate detoxification.

Selincro should only be prescribed in conjunction with continuous psychosocial support focused on treatment adherence and reducing alcohol consumption.

Selincro should be initiated only in patients who continue to have a high DRL two weeks after initial assessment.

4.2 Posology and method of administration

Posology

At an initial visit, the patient's clinical status, alcohol dependence, and level of alcohol consumption (based on patient reporting) should be evaluated. Thereafter, the patient should be asked to record his or her alcohol consumption for approximately two weeks.

At the next visit, Selincro may be initiated in patients who continued to have a high DRL (see section 5.1) over this two-week period, in conjunction with psychosocial intervention focused on treatment adherence and reducing alcohol consumption.

Selincro is to be taken as-needed: On each day the patient perceives a risk of drinking alcohol, one tablet should be taken, preferably 1-2 hours prior to the anticipated time of drinking. If the patient has started drinking alcohol without taking Selincro, the patient should take one tablet as soon as possible.

The maximum dose of Selincro is one tablet per day. Selincro can be taken with or without food (see section 5.2).

During pivotal trials the greatest improvement was observed within the first 4 weeks. The patient's response to treatment and the need for continued pharmacotherapy should be evaluated on a regular

(for example, monthly) basis (see section 5.1). The physician should continue to assess the patient's progress in reducing alcohol consumption, overall functioning, treatment adherence, and any potential side effects. Clinical data for the use of Selincro under randomised controlled conditions are available for a period of 6 to 12 months. Caution is advised if Selincro is prescribed for more than 1 year.

Special populations

Elderly (≥65 years of age)

No dose adjustment is recommended for this patient population (see sections 4.4 and 5.2).

Renal impairment

No dose adjustment is recommended for patients with mild or moderate renal impairment (see sections 4.4 and 5.2).

Hepatic impairment

No dose adjustment is recommended for patients with mild or moderate hepatic impairment (see sections 4.4 and 5.2).

Paediatric population

The safety and efficacy of Selincro in children and adolescents <18 years of age have not been established. No data are available (see section 5.1).

Method of administration

Selincro is for oral use.

The film-coated tablet should be swallowed whole.

The film-coated tablet should not be divided or crushed because nalmeferene may cause skin sensitisation when in direct contact with the skin (see section 5.3).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Patients taking opioid agonists (such as opioid analgesics, opioids for substitution therapy with opioid agonists (e.g. methadone) or partial agonists (e.g. buprenorphine)) (see section 4.4).

Patients with current or recent opioid addiction.

Patients with acute symptoms of opioid withdrawal.

Patients for whom recent use of opioids is suspected.

Patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh classification).

Patients with severe renal impairment (eGFR <30 ml/min per 1.73 m²).

Patients with a recent history of acute alcohol withdrawal syndrome (including hallucinations, seizures, and delirium tremens).

4.4 Special warnings and precautions for use

Selincro is not for patients for whom the treatment goal is immediate abstinence. Reduction of alcohol consumption is an intermediate goal on the way to abstinence.

Opioid administration

In an emergency situation when opioids must be administered to a patient taking Selincro, the amount of opioid required to obtain the desired effect may be greater than usual. The patient should be closely monitored for symptoms of respiratory depression as a result of the opioid administration and for other adverse reactions.

If opioids are needed in an emergency, the dose must always be titrated individually. If unusually large doses are required, close observation is necessary.

Selincro should be temporarily discontinued for 1 week prior to the anticipated use of opioids, for example, if opioid analgesics might be used during elective surgery.

The prescriber should advise patients that it is important to inform their health care professional of last Selincro intake if opioid use becomes necessary.

Caution should be exercised when using medicinal products containing opioids (for example, cough medicines, opioid analgesics (see section 4.5)).

Comorbidity

Psychiatric disorders

Psychiatric effects were reported in clinical studies (see section 4.8). If patients develop psychiatric symptoms that are not associated with treatment initiation with Selincro, and/or that are not transient, the prescriber should consider alternative causes of the symptoms and assess the need for continuing treatment with Selincro.

Selincro has not been investigated in patients with unstable psychiatric disease. Caution should be exercised if Selincro is prescribed to patients with current psychiatric comorbidity such as major depressive disorder.

The increased suicidal risk in alcohol and substances abusers, with or without accompanying depression, is not reduced by the intake of nalmefene.

Seizure disorders

There is limited experience in patients with a history of seizure disorders, including alcohol withdrawal seizures.

Caution is advised if treatment aimed at reduction of alcohol consumption is started in such patients.

Renal or hepatic impairment

Selincro is extensively metabolised by the liver and excreted predominantly in the urine. Therefore, caution should be exercised when prescribing Selincro to patients with mild or moderate hepatic or mild or moderate renal impairment, for example, by more frequent monitoring.

Caution should be exercised when prescribing Selincro to patients with elevated ALAT or ASAT (>3 times ULN) as these patients were excluded from the clinical development programme.

Elderly patients (≥65 years of age)

Limited clinical data are available on the use of Selincro in patients ≥65 years of age with alcohol dependence.

Caution should be exercised when prescribing Selincro to patients ≥65 years of age (see sections 4.2 and 5.2).

Others

Caution is advised if Selincro is co-administered with a potent UGT2B7 inhibitor (see section 4.5).

Lactose

Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, Lapp lactase deficiency, or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No *in vivo* drug-drug interaction studies have been conducted.

Based on *in vitro* studies, no clinically relevant interactions between nalmefene, or its metabolites, and concomitantly administered medicinal products metabolised by the most common CYP450 and UGT enzymes or membrane transporters are anticipated. Co-administration with medicinal products that are potent inhibitors of the UGT2B7 enzyme (for example, diclofenac, fluconazole, medroxyprogesterone acetate, meclofenamic acid) may significantly increase the exposure to nalmefene. This is unlikely to present a problem with occasional use, but if long-term concurrent treatment with a potent UGT2B7 inhibitor is initiated, a potential for an increase in nalmefene exposure cannot be excluded (see section 4.4). Conversely, concomitant administration with a UGT inducer (for example, dexamethasone, phenobarbital, rifampicin, omeprazole) may potentially lead to subtherapeutic nalmefene plasma concentrations.

If Selincro is taken concomitantly with opioid agonists (for example, certain types of cough and cold medicinal products, certain antidiarrhoeal medicinal products, and opioid analgesics), the patient may not benefit from the opioid agonist.

There is no clinically relevant pharmacokinetic drug-drug interaction between nalmefene and alcohol. There seems to be a small impairment in cognitive and psychomotor performance after administration of nalmefene. However, the effect of nalmefene and alcohol in combination did not exceed the sum of the effects of each substance when taken alone.

Simultaneous intake of alcohol and Selincro does not prevent the intoxicating effects of alcohol.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no or limited data (fewer than 300 pregnancy outcomes) from the use of nalmefene in pregnant women.

Animal studies have shown reproductive toxicity (see section 5.3).

Selincro is not recommended during pregnancy.

Breast-feeding

Available pharmacodynamic/toxicological data in animals have shown excretion of nalmefene/metabolites in milk (see section 5.3). It is unknown whether nalmefene is excreted in human milk.

A risk to newborns/infants cannot be excluded.

A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from Selincro therapy, taking into account the benefit of breast-feeding to the child and the benefit of therapy to the woman.

Fertility

In fertility studies in rats, no effects were observed for nalmefene on fertility, mating, pregnancy, or sperm parameters.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Adverse reactions such as disturbance in attention, feeling abnormal, nausea, dizziness, somnolence, insomnia, and headache may occur following administration of nalmefene (see section 4.8). The majority of these reactions were mild or moderate, associated with treatment initiation, and of short duration.

Consequently, Selincro may have minor to moderate influence on the ability to drive and use machines and patients should exercise caution particular when starting treatment with Selincro.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The frequencies of the adverse reactions in Table 1 were calculated based on three randomised, double-blind, placebo-controlled studies in patients with alcohol dependence.

The most common adverse reactions were nausea, dizziness, insomnia, and headache. The majority of these reactions were mild or moderate, associated with treatment initiation, and of short duration.

Confusional state and, rarely, hallucinations and dissociation were reported in the clinical studies. The majority of these reactions were mild or moderate, associated with treatment initiation, and of short duration (a few hours to a few days). Most of these adverse reactions resolved during continued treatment and did not recur upon repeated administration. While these events were generally short-lasting, they could represent alcoholic psychosis, alcohol withdrawal syndrome, or comorbid psychiatric disease.

Tabulated list of adverse reactions

Frequencies are defined as: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$), or not known (cannot be estimated from the available data).

Table 1 Frequencies of adverse reactions

<i>System Organ Class</i>	<i>Frequency</i>	<i>Adverse Reaction</i>
Metabolism and nutrition disorders	Common	Decreased appetite
Psychiatric disorders	Very common	Insomnia
	Common	Sleep disorder
		Confusional state
		Restlessness
		Libido decreased (including loss of libido)
	Not known	Hallucination (including hallucination auditory, hallucination tactile, hallucination visual, and somatic hallucination)
		Dissociation
Nervous system disorders	Very Common	Dizziness
		Headache
	Common	Somnolence
		Tremor
		Disturbance in attention
		Paraesthesia
Cardiac disorders	Common	Hypoaesthesia
		Tachycardia
Gastrointestinal disorders	Common	Palpitations
		Nausea
		Vomiting
		Dry mouth
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common	Diarrhoea
		Hyperhidrosis
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Common	Muscle spasms
	Unknown	Myalgia
General disorders and administration site conditions	Common	Fatigue
		Asthenia
		Malaise
		Feeling abnormal
Investigations	Common	Weight decreased

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare

professionals are asked to report any suspected adverse reactions via [the national reporting system](#) listed in [Appendix V](#).

4.9 Overdose

In a study in patients diagnosed with pathological gambling, doses of nalmefene up to 90 mg/day for 16 weeks were investigated. In a study in patients with interstitial cystitis, 20 patients received 108 mg/day of nalmefene for more than 2 years. Intake of a single dose of 450 mg nalmefene has been reported without changes in blood pressure, heart rate, respiration rate, or body temperature.

No unusual pattern of adverse reactions was observed in these settings, but experience is limited.

Management of an overdose should be observational and symptomatic.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Other nervous system drugs, drugs used in alcohol dependence;
ATC code: N07BB05

Mechanism of action

Nalmefene is an opioid system modulator with a distinct μ , δ , and κ receptor profile.

- *In vitro* studies have demonstrated that nalmefene is a selective opioid receptor ligand with antagonist activity at the μ and δ receptors and partial agonist activity at the κ receptor.
- *In vivo* studies have demonstrated that nalmefene reduces alcohol consumption, possibly by modulating cortico-mesolimbic functions.

Data from the nonclinical studies, the clinical studies, and the literature do not suggest any form of dependence or abuse potential with Selincro.

Clinical efficacy and safety

The efficacy of Selincro in reducing alcohol consumption in patients with alcohol dependence (DSM-IV) was evaluated in two efficacy studies. Patients with a history of delirium tremens, hallucinations, seizures, significant psychiatric comorbidity, or significant abnormalities of liver function as well as those with significant physical withdrawal symptoms at screening or randomisation were excluded. The majority (80%) of the patients included had a high or very high DRL (alcohol consumption >60 g/day for men and >40 g/day for women according to the WHO DRLs of alcohol consumption) at screening, of these 65% maintained a high or very high DRL between screening and randomisation.

Both studies were randomised, double-blind, parallel-group and placebo-controlled, and after 6 months of treatment, patients who received Selincro were re-randomised to receive either placebo or Selincro in a 1-month run-out period. The efficacy of Selincro was also evaluated in a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled 1-year study. Overall, the studies included 1,941 patients, 1,144 of whom were treated with Selincro 18 mg as-needed.

At the initial visit, the patients' clinical status, social situation, and alcohol consumption pattern were evaluated (based on patient reporting). At the randomisation visit, which occurred 1 to 2 weeks later, the DRL was re-assessed and treatment with Selincro was initiated together with a psychosocial intervention (BRENDA) focused on treatment adherence and reduction of alcohol consumption. Selincro was prescribed as-needed, which resulted in patients taking Selincro, on average, approximately half of the days.

The efficacy of Selincro was measured using two co-primary endpoints: the change from baseline to Month 6 in the monthly number of heavy drinking days (HDDs) and the change from baseline to Month 6 in the daily total alcohol consumption (TAC). An HDD was defined as a day with a consumption ≥ 60 g of pure alcohol for men and ≥ 40 g for women.

A significant reduction in the number of HDDs and TAC occurred in some patients in the period between the initial visit (screening) and randomisation due to non-pharmacological effects.

In Studies 1 (n=579), and 2 (n=655), 18%, and 33%, of the total population, respectively, considerably reduced their alcohol consumption in the period between screening and randomisation. As concerns the patients with high or very high DRL at baseline, 35% of patients experienced improvement due to non-pharmacological effects in the period between the initial visit (screening) and randomisation. At randomisation, these patients consumed such a small amount of alcohol that there was little room for further improvement (floor effect). Therefore, the patients who maintained a high or very high DRL at randomisation were defined post hoc as the target population. In this post hoc population, the treatment effect was larger than that in the total population.

The clinical efficacy and the clinical relevance of Selincro were analysed in patients with a high or very high DRL at screening and randomisation. At baseline, the patients had, on average, 23 HDDs per month (11% of patients had fewer than 14 HDDs per month) and consumed 106 g/day. The majority of the patients had low (55% had a score of 0-13) or intermediate (36% had a score of 14-21) alcohol dependence according to the Alcohol Dependence Scale.

Post-hoc efficacy analysis in patients who maintained a high or very high DRL at randomisation

In Study 1, the proportion of patients who withdrew was higher in the Selincro group than in the placebo group (50% versus 32%, respectively). For HDDs there were 23 days/month at baseline in the Selincro group (n=171) and 23 days/month at baseline in the placebo group (n=167). For the patients who continued in the study and provided efficacy data at Month 6, the number of HDDs was 9 days/month in the Selincro group (n=85) and 14 days/month in the placebo group (n=114). The TAC was 102 g/day at baseline in the Selincro group (n=171) and 99 g/day at baseline in the placebo group (n=167). For the patients who continued in the study and provided efficacy data at Month 6, the TAC was 40 g/day in the Selincro-group (n=85) and 57 g/day in the placebo group (n=114).

In Study 2, the proportion of patients who withdrew was higher in the Selincro group than in the placebo group (30% versus 28%, respectively). For HDDs there were 23 days/month at baseline in the Selincro group (n=148) and 22 days/month at baseline in the placebo group (n=155). For the patients who continued in the study and provided efficacy data at Month 6, the number of HDDs was 10 days/month in the Selincro group (n=103) and 12 days/month in the placebo group (n=111). The TAC was 113 g/day at baseline in the Selincro group (n=148) and 108 g/day at baseline in the placebo group (n=155). For the patients who continued in the study and provided efficacy data at Month 6, the TAC was 44 g/day in the Selincro group (n=103) and 52 g/day in the placebo group (n=111).

Responder analyses of the pooled data from the two studies are provided in Table 2.

Table 2 Pooled Responder Analysis Results in Patients with a High or Very High DRL at screening and Randomisation

Response ^a	Placebo	Nalmefene	Odds Ratio (95% CI)	p-value
TAC R70 ^b	19.9%	25.4%	1.44 (0.97; 2.13)	0.067
0-4 HDD ^c	16.8%	22.3%	1.54 (1.02; 2.35)	0.040

a Analysis treats patients who withdrew as non-responder

b $\geq 70\%$ reduction from baseline in TAC at Month 6 (28-day period)

c 0 to 4 HDDs/month at Month 6 (28-day period)

Limited data are available for Selincro in the 1-month run-out period.

1 year study

This study comprised a total of 665 patients. 52% of these patients had a high or very high DRL at baseline; of these, 52% (representing 27% of the total population) continued to have a high or very high DRL at randomisation. In this post-hoc target population, more patients receiving nalmefene discontinued (45%) as compared to those receiving placebo (31%). For HDDs there were 19 days/month at baseline in the Selincro-group (n=141) and 19 days/month at baseline in the placebo group (n=42). For the patients who continued in the study and provided efficacy data at 1 year, the number of HDDs was 5 days/month in the Selincro group (n=78) and 10 days/month in the placebo group (n=29). The TAC was 100 g/day at baseline in the Selincro group (n=141) and 101 g/day at baseline in the placebo group (n=42). For the patients who continued in the study and provided efficacy data at 1 year, the TAC was 24 g/day in the Selincro group (n=78) and 47 g/day in the placebo group (n=29).

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Selincro in all subsets of the paediatric population for the treatment of alcohol dependence (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Nalmefene is rapidly absorbed after a single oral administration of 18.06 mg, with a peak concentration (C_{max}) of 16.5 ng/ml after approximately 1.5 hours and an exposure (AUC) of 131 ng*h/ml.

The absolute oral bioavailability of nalmefene is 41%. Administration of high-fat food increases the total exposure (AUC) by 30% and the peak concentration (C_{max}) by 50%; the time to peak concentration (t_{max}) is delayed by 30 min (t_{max} is 1.5 hours). This change is considered unlikely to be of clinical relevance.

Distribution

The average protein-bound fraction of nalmefene in plasma is approximately 30%. The estimated volume of distribution (V_d/F) is approximately 3200 l.

Occupancy data obtained in a PET study after single and repeated daily dosing with 18.06 mg nalmefene show 94% to 100% receptor occupancy within 3 hours after dosing, which suggests that nalmefene readily crosses the blood-brain barrier.

Biotransformation

Following oral administration, nalmefene undergoes extensive, rapid metabolism to the major metabolite nalmefene 3-O-glucuronide, with the UGT2B7 enzyme being primarily responsible for the conversion, and with the UGT1A3 and UGT1A8 enzymes as minor contributors. A small proportion of nalmefene is converted to nalmefene 3-O-sulphate by sulphonation and to nornalmefene by CYP3A4/5. Nornalmefene is further converted to nornalmefene 3-O-glucuronide and nornalmefene 3-O-sulphate. The metabolites are not considered to contribute with significant pharmacological effect on the opioid receptors in humans, except for nalmefene 3-O-sulphate, which has a potency comparable to that of nalmefene. However, nalmefene 3-O-sulphate is present in concentrations less than 10% of that of nalmefene and thus considered highly unlikely to be a major contributor to the pharmacological effect of nalmefene.

Elimination

Metabolism by glucuronide conjugation is the primary mechanism of clearance for nalmefene, with renal excretion being the main route of elimination of nalmefene and its metabolites. 54% of the total

dose is excreted in the urine as nalmefene 3-O-glucuronide, while nalmefene and its other metabolites are present in the urine in amounts of less than 3% each.

The oral clearance of nalmefene (CL/F) was estimated as 169 l/h and the terminal half-life was estimated as 12.5 hours.

From distribution, metabolism, and excretion data, it appears that nalmefene has a high hepatic extraction ratio.

Linearity/non-linearity

Nalmefene exhibits a dose-independent linear pharmacokinetic profile in the dose interval of 18.06 mg to 72.24 mg, with a 4.4 times increase in $C_{\max}$ and a 4.3 times increase in $AUC_{0-\tau}$ (at or near steady state).

Nalmefene does not exhibit any substantial pharmacokinetic differences between sexes, between young and elderly, or between ethnic groups.

However, body size seems to affect the clearance of nalmefene to a minor degree (clearance increases with increasing body size), but this is considered unlikely to be of clinical relevance.

Renal impairment

Administration of a single oral dose of nalmefene 18.06 mg to patients with mild, moderate or severe renal impairment, classified using the estimated glomerular filtration rate, resulted in an increased exposure to nalmefene relative to that in healthy subjects. For patients with mild, moderate or severe renal impairment the AUC for nalmefene was 1.1 times, 1.4 times and 2.4 times higher, respectively. Further, the $C_{\max}$ and elimination half-life for nalmefene was up to 1.6 times higher in patients with severe renal impairment. No clinically relevant changes were seen in $t_{\max}$ for any of the groups. For the inactive major metabolite nalmefene 3-O-glucuronide, the AUC and $C_{\max}$ were up to 5.1 times and 1.8 times higher in patients with severe renal impairment, respectively (see sections 4.3 and 4.4).

Hepatic impairment

Administration of a single dose of nalmefene 18.06 mg to patients with mild or moderate hepatic impairment increased exposure relative to that in healthy subjects. In patients with mild hepatic impairment, exposure increased 1.5 times and oral clearance decreased by approximately 35%. In patients with moderate hepatic impairment, exposure increased 2.9 times for AUC and 1.7 times for $C_{\max}$, while oral clearance decreased by approximately 60%. No clinically relevant changes were seen in $t_{\max}$ or elimination half-life for any of the groups.

Pharmacokinetic data after oral administration of nalmefene to patients with severe hepatic impairment are not available (see sections 4.3 and 4.4).

Elderly

No specific study with oral dosing has been conducted in patients ≥ 65 years of age. A study with IV administration suggested that there were no relevant changes in the pharmacokinetics in the elderly as compared to non-elderly adults (see sections 4.2 and 4.4).

5.3 Preclinical safety data

Nalmefene was shown to have skin sensitisation potential in the Local Lymph Node Assay in mice after topical application.

Studies in animals do not indicate direct harmful effects with respect to fertility, pregnancy, embryonic/foetal development, parturition, or postnatal development.

In a rabbit embryo-foetal developmental toxicity study, effects on foetuses in terms of reduced foetal weight and delayed ossification, but no major abnormalities were seen. The AUC at the no observed adverse effect level (NOAEL) for these effects was below the human exposure at the recommended clinical dose.

An increase in still-born pups and decrease in post-natal viability of pups was observed in pre-postnatal toxicity studies in rats. This effect was considered to be an indirect effect related to toxicity to the dams.

Studies in rats have shown excretion of nalmefene or its metabolites in milk.

The nonclinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated-dose toxicity, genotoxicity, or carcinogenic potential.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core

Microcrystalline cellulose
Lactose, anhydrous
Crospovidone, type A
Magnesium stearate

Tablet coating

Hypromellose
Macrogol 400
Titanium dioxide (E171)

6.2 Incompatibilities

Not applicable

6.3 Shelf life

3 years

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Blister: Clear PVC/PVdC-aluminium blisters in cardboard boxes
Pack sizes of 7, 14, 28, 42, 49 and 98 film-coated tablets

Wallet: Clear PVC/PVdC-aluminium blisters in wallet cardboard boxes
Pack sizes of 7 and 14 film-coated tablets

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
DK-2500 Valby
Denmark

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/12/815/001 7 tablets
EU/1/12/815/002 14 tablets
EU/1/12/815/003 28 tablets
EU/1/12/815/004 42 tablets
EU/1/12/815/005 98 tablets
EU/1/12/815/006 49 tablets
EU/1/12/815/007 14 tablets, wallet
EU/1/12/815/008 28 tablets, wallet

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 25 February 2013
Date of latest renewal: 10 November 2017

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu> .

1 医薬品名

セリンクロ 18 mg フィルムコーティング錠

2 組成

フィルムコーティング錠 1 錠あたり 18.06 mg のナルメフェン無水物を含有する（塩酸塩二水和物として配合）

既知の作用を有する添加物

フィルムコーティング錠 1 錠あたり 60.68 mg の無水乳糖を含有する

添加物の全リストについては 6.1 項を参照のこと

3 剤形

フィルムコーティング錠（錠剤）

片面に S の刻印のある白色，両面凸状，楕円形のフィルムコーティング錠（6.0 × 8.75 mm）

4 臨床に関する詳細

4.1 効能・効果

アルコール依存症の成人患者における飲酒量の低減：飲酒リスクレベル（DRL）が High（5.1 項参照）で，身体的離脱症状が認められず，緊急の解毒を必要としない患者。

本剤は治療遵守及び飲酒量低減に焦点を当てた継続的な心理社会的補助療法を併用したうえで投与すること。なお，初回評価後 2 週間にわたり DRL が High にとどまった者に限って本剤による治療を開始する。

4.2 用法・用量

用量

初回来院時に患者の臨床状態，アルコール依存症，飲酒量レベル（患者報告による）を評価し，その後約 2 週間は患者の飲酒量を記録するよう指導すること。

次回来院時に，2 週間にわたり DRL が High にとどまった患者（5.1 項参照）に，治療遵守及び飲酒量低減に焦点を当てた心理社会的補助療法を併用したうえで本剤による治療を開始する。

セリンクロは頓用で用いる：患者が飲酒のおそれを感じた日に，望ましくは飲酒が予想される時刻の 1～2 時間前に 1 錠服薬する。セリンクロを服薬せずに飲酒し始めた場合は，できる限り早く 1 錠服薬する。

1 日 1 錠を限度とする。食前・食後を問わず服薬できる（5.2 項参照）。

ピボタル試験では最初の 4 週間に最大の改善が見られた。患者の治療への反応と薬物療法の継続の必要性を定期的に（例えば月に 1 回）評価すること（5.1 項参照）。医師は飲酒量の低減，総合的な機能状態，治療の遵守，副作用に関して患者の変化を評価し続けるべきである。無作為化対照条件下でのセリンクロの使用に関する臨床データが得られているのは 6～12 ヶ月である。セリンクロを 1 年を超えて投与する場合は注意が必要である。

特殊な集団

高齢者 (65 歳以上)

この患者集団に対する用量調整を必要としない (4.4 項及び 5.2 項参照)

腎障害

軽度から中等度の腎障害患者に対する用量調整を必要としない (4.4 項及び 5.2 項参照)

肝障害

軽度から中等度の肝障害患者に対する用量調整を必要としない (4.4 項及び 5.2 項参照)

小児

小児及び 18 歳未満の青年におけるセリンクロのデータはなく、有効性及び安全性は確立されていない (5.1 項参照)

用法

セリンクロは経口投与で用いる。

フィルムコーティング錠をそのまま服薬すること。

ナルメフェンは直接皮膚に接触すると皮膚感作を起こす可能性があるため、フィルムコーティング錠を分割、破砕しないこと (5.3 項参照)。

4.3 禁忌

有効成分または 6.1 項に示した添加物に対する過敏症

オピオイド作動薬 [例えば、オピオイド系鎮痛剤、オピオイド作動薬 (例、メサドン) 又は部分作動薬 (例、ブプレノルフィン) による補充療法に使用するオピオイド] を投与中の患者 (4.4 項参照)

オピオイドの依存症の患者

オピオイドの離脱の急性症状がある患者

オピオイドを最近使用したことが疑われる患者

重度の肝障害 (Child-Pugh 分類) のある患者

重度の腎障害 ($\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min per } 1.73 \text{ m}^2$) のある患者

急性アルコール離脱症候群 (幻覚、痙攣、振戦せん妄を含む) の既往のある患者

4.4 警告及び使用上の注意

セリンクロは緊急の断酒を治療目標とする患者には使用しないこと。飲酒量低減は断酒に至る中間目標である。

オピオイド投与

セリシクロを服薬している患者にオピオイドを投与しなければならない緊急事態では、期待する効果の得られるオピオイドの量は通常より多くなる可能性がある。そのような場合、オピオイド投与の結果起きる呼吸抑制の症状や他の副作用を注意深く観察すること。

緊急にオピオイドが必要な場合、用量は必ず患者毎に漸増しなければならない。通常より高用量が必要な場合、注意深く患者を観察すること。

待機的手術の間オピオイド系鎮痛剤を使用するなど、オピオイドの使用が予定される場合は、セリシクロの投与を1週間前から中断すること。

オピオイドの使用が必要となった際に、セリシクロの最終投与が何時であったかを医療従事者に伝えることの重要性を処方者は患者に対して助言すること。

オピオイドを含む薬剤（例、鎮咳薬、オピオイド系鎮痛剤（4.5 項参照））を使用する場合、注意すること。

合併症

精神疾患

臨床試験において精神への作用がみられている（4.8 項参照）。セリシクロの投与開始に伴わない精神症状がみられた場合や精神症状が一過性でない場合、処方者は他の原因も考慮したうえ、セリシクロの投与継続の必要性を判断すること。

安定していない精神疾患をもつ患者におけるセリシクロの試験は実施されていない。大うつ病のような精神疾患を合併している患者にセリシクロを処方する場合は注意すること。

抑うつの合併の有無にかかわらず、アルコール及び物質乱用者における自殺リスクの上昇は **nalmeffene** 投与により低減しない。

発作性疾患

アルコール離脱発作を含む発作性疾患歴を持つ患者での使用経験は限られている。そのような患者に対して飲酒量低減を目的とした治療を開始する場合は注意すること。

腎・肝障害

セリシクロは肝臓で広範囲に代謝され、主に尿中に排泄される。このため軽度又は中等度の腎障害、又は軽度又は中等度の肝障害をもつ患者にセリシクロを処方する場合は、頻回のモニタリングなどにより注意すること。

ALT や AST が基準範囲上限の3倍を超えて上昇している患者は臨床試験で除外されており、そのような患者にセリシクロを処方する場合は注意すること。

高齢者（65 歳以上）

65 歳以上のアルコール依存症患者へのセリシクロの投与に関する臨床データは限られている。本剤を65 歳以上の患者に処方する場合は注意すること（4.2 項及び5.2 項参照）。

その他

セリンクロと強力な UGT2B7 阻害薬を併用する場合には注意すること（4.5 項参照）。

ラクトース

ガラクトース不耐症，Lapp 乳糖分解酵素欠乏症，グルコース・ガラクトース吸収不全症の遺伝的な問題のある患者にはセリンクロを投与すべきでない。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

In vivo での薬物相互作用試験は実施されていない。

In vitro 試験の結果から，ナルメフェン及びその代謝物は，最も一般的な CYP450 または UGT 酵素により代謝される薬物及び膜トランスポーターの基質となる薬物に対して臨床的に意義のある相互作用を引き起こさないと予想される。UGT2B7 の強力な阻害薬（例，ジクロフェナク，フルコナゾール，酢酸メドロキシプロゲステロン，メクロフェナム酸）との併用により，ナルメフェンへの曝露が大きく増加する可能性がある。頓用の場合このようなことが起きる可能性は低い，UGT2B7 の強力な阻害薬を長期併用した場合，ナルメフェンの曝露の上昇の可能性は否定できない（4.4 項参照）。逆に，UGT 誘導薬（例，デキサメサゾン，フェノバルビタール，リファンピシン，オメプラゾール）との併用により，ナルメフェンの血漿中濃度が治療有効濃度を下回る可能性もある。

セリンクロをオピオイド作動薬（例，一部の鎮咳薬や風邪薬，一部の止瀉薬，オピオイド系鎮痛剤）と併用するとオピオイド作動薬の効果が得られないことがある。

ナルメフェンとアルコールの臨床的に明らかな相互作用は確認されていない。ナルメフェンの投与後，認知及び精神運動機能にわずかな障害がみられるようである。しかし，ナルメフェンとアルコールの併用の際の作用は別々に摂取した場合の作用を超えることはない。

アルコールとセリンクロの同時摂取によりアルコールの酔いを起こす作用が妨げられることはない。

4.6 受胎能，妊娠，授乳

妊娠

妊婦でのナルメフェンの使用に関するデータは無いが，限られている（300 妊娠例未満）。

動物での試験結果で生殖毒性がみられている（5.3 項参照）。

妊娠中のセリンクロの使用は推奨されない。

授乳

動物で得られた薬力学及び毒性データからナルメフェンとその代謝物が乳汁中に排泄されることが示されている（5.3 項参照）。ヒトの乳汁中にナルメフェンが排泄されるか不明である。

新生児や幼児へのリスクは除外できない。

子供への授乳のベネフィットと母体への治療上のベネフィットを考慮に入れて、授乳を中止すべきか、セリンクロの服薬を中止・中断すべきかの判断をすること。

受胎能

ラットにおける受胎能試験では、ナルメフェンによる、受胎能、交配、妊娠及び精子パラメーターへの影響はなかった。

4.7 運転及び機械操作能力に対する影響

ナルメフェン投与後に注意力障害、異常感、悪心、浮動性めまい、傾眠、不眠症、頭痛などの副作用が起こる可能性がある（4.8 項参照）。これらの副作用の大部分が、軽度又は中等度で、投与開始とともに、短期間発現した。

従って、セリンクロは運転及び機械操作能力に対して軽度から中等度の影響を及ぼす可能性があり、患者は特にセリンクロ治療の開始時に注意すること。

4.8 副作用

安全性プロファイルの要約

表 1 に示す副作用の頻度はアルコール依存症患者を対象とした 3 つの無作為化プラセボ対照二重盲検試験の結果から算出した。

最も高頻度に発現した副作用は、悪心、浮動性めまい、不眠症、頭痛であった。これらの副作用の大部分が、軽度又は中等度で、投与開始とともに、短期間発現した。

錯乱状態、及びまれに幻覚や解離が臨床試験で報告されている。これらの副作用の大部分が、軽度又は中等度で、投与開始とともに、短期間（数時間から数日）発現した。またこれらの副作用の多くは、投与継続中に消失し、投与を続けても再発しなかった。これらの事象は短期間しか持続しなかったが、アルコール精神病、アルコール離脱症候群、及び合併した精神疾患の可能性がある。

副作用一覧

頻度は以下の通り定義した：極めて高頻度（ $\geq 1/10$ ），高頻度（ $\geq 1/100 \sim < 1/10$ ），低頻度（ $\geq 1/1000 \sim < 1/100$ ），まれ（ $\geq 1/10000 \sim < 1/1000$ ），極めてまれ（ $< 1/10000$ ），不明（得られたデータからは推定できない）

表 1 副作用発現頻度

器官別大分類	頻度	副作用
代謝及び栄養障害	高頻度	食欲減退
精神障害	極めて高頻度	不眠症
	高頻度	睡眠障害
		錯乱状態

		落ち着きのなさ
		リビドー減退（リビドー消失を含む）
		幻覚（幻聴，触覚性幻覚，幻視，体感幻覚を含む）
		解離
神経系障害	極めて高頻度	浮動性めまい
	高頻度	頭痛
		傾眠
		振戦
		注意力障害
		錯感覚
		感覚鈍麻
心臓障害	高頻度	頻脈
		動悸
胃腸障害	極めて高頻度	悪心
	高頻度	嘔吐
		口内乾燥
		下痢
皮膚及び皮下組織障害	高頻度	多汗症
筋骨格系および結合組織障害	高頻度	筋痙縮
	不明	筋肉痛
一般・全身障害および投与部位の状態	高頻度	疲労
		無力症
		倦怠感
		異常感
臨床検査	高頻度	体重減少

副作用の疑いの報告

医薬品の承認後，副作用の疑いを報告することは重要である。それにより当該医薬品のベネフィット/リスクバランスを継続してモニターすることが可能となる。医療従事者は全ての副作用の疑いを Appendix V に記載した national reporting system により報告するよう求められる。

4.9 過量投与

病的賭博と診断された患者を対象とした試験において，ナルメフェンが 90 mg/日までの用量で 16 週間投与された。間質性膀胱炎の患者を対象とした試験において 20 例にナルメフェンが 108 mg/日の用量で 2 年間以上投与された。単回投与で 450 mg の用量でナルメフェンが投与された報告では，血圧，心拍数，呼吸数及び体温に変化はみられなかった。

これらの投与で通常ないパターンの副作用はみられていないが，経験は限られている。

過量投与の管理は観察的・対症的に行うべきである。

5 薬理作用

5.1 薬理学的特性

薬理治療学的グループ：その他の神経系薬剤，アルコール依存症に使用される薬剤

ATC コード：N07BB05

作用機序：

ナルメフェンは μ ， δ ， κ の各受容体に対して，異なる作用を示すオピオイド系調節薬である。

- *in vitro* 試験の結果からナルメフェンは選択的オピオイド受容体リガンドで， μ と δ 受容体に対しアンタゴニスト活性， κ 受容体に対して部分アゴニスト活性を示した。
- *in vivo* 試験の結果からナルメフェンはおそらく皮質-中脳辺縁系の機能を調節することにより，飲酒量を減らすことが示された。

非臨床及び臨床試験データ並びに文献からセリンクロによるいかなる形の薬物依存や乱用も示唆されなかった。

臨床での有効性及び安全性

アルコール依存症の患者（DSM-IV）における飲酒量低減に対するセリンクロの有効性を2つの有効性試験で評価した。スクリーニング又は無作為化時に，振戦せん妄，幻覚，痙攣，問題となる精神疾患の合併，問題となる肝機能異常，及び問題となる身体的離脱症状を有する患者は除外した。大部分の患者（80%）はスクリーニング時に DRL が High 又は Very High（WHO の DRL の規定に従い，飲酒量が男性 60 g/日，女性 40 g/日を超える）であり，そのうち 65%はスクリーニングから無作為化の間も DRL が High 又は Very High を維持していた。

両試験ともにプラセボ対照，無作為化，二重盲検，並行群間試験であり，6 ヶ月間セリンクロ又はプラセボを投与後，セリンクロを投与した患者を再度無作為化し，1 ヶ月間の退薬期でプラセボまたはセリンクロを投与した。セリンクロの有効性は1年間のプラセボ対照，無作為化，二重盲検，並行群間試験においても評価した。これらの試験で 1941 例が参加し，1144 例に対しセリンクロ 18 mg を頓用した。

初回来院時に，患者報告に基づく臨床状態，社会状況，飲酒パターンを評価した。1～2 週間後の無作為化のための来院時に，DRL を再度評価し，治療の遵守と飲酒量の低減に焦点をあてた心理社会的補助療法（BRENDA 法）と共にセリンクロの投与を開始した。セリンクロを頓用で処方した結果，平均で試験期間の約半分でセリンクロが服薬された。

セリンクロの有効性は，1 ヶ月当たりの多量飲酒日（HDD）数のベースラインから 6 ヶ月目の変化，及び一日あたりの総飲酒量（TAC）のベースラインから 6 ヶ月目の変化，の 2 つからなる複合主要評価項目で評価した。HDD は男性で 60 g 超，女性で 40 g 超のアルコールを消費した日とした。

非薬理的な作用により，初回来院（スクリーニング）から無作為化までの期間に一部の患者で HDD 数及び TAC の著しい減少が認められた。

試験 1（n = 579）で 18%，試験 2（n = 655）で 33%の被験者でスクリーニングから無作為化まで

の期間に飲酒量が著しく低下した。ベースラインで DRL が High 又は Very High であった患者に関しては、35%の患者でスクリーニングから無作為化までの期間に非薬理的な作用により飲酒量が低下した。無作為化時に、これらの患者は少量のアルコールしか摂取しなかったため、さらなる改善の余地がなかった（床効果）。このため無作為化時に DRL が High 又は Very High を維持している患者を事後に対象集団と定義した。この事後に定義した集団では、全体の集団よりも大きな治療効果が得られた。

セリンクロの臨床効果及び臨床的意義について、スクリーニング時及び無作為化時に DRL が High 又は Very High であった患者で解析した。ベースライン時には、平均で HDD 数は 23 日/月（11%の患者で 14 日/月未満）で、飲酒量は 106 g/日であった。Alcohol Dependence Scale では、大部分の患者でのアルコール依存度は軽度（55%の患者で 0～13 点）または中等度（36%の患者で 14～21 点）であった。

無作為化時まで DRL が High 又は Very High で維持された患者における事後有効性解析

試験 1 では、投与中止の割合は、プラセボ群（32%）よりもセリンクロ群（50%）で高かった。ベースライン時の HDD 数はセリンクロ群（n = 171）、プラセボ群（n = 167）ともに 23 日/月であった。試験を継続し、6 ヶ月目の有効性データの得られた被験者では、HDD 数はセリンクロ群（n = 85）で 9 日/月、プラセボ群（n = 114）で 14 日/月であった。ベースライン時の TAC は、セリンクロ群（n = 171）で 102 g/日、プラセボ群（n = 167）で 99 g/日であった。試験を継続し、6 ヶ月目の有効性データの得られた被験者での TAC は、セリンクロ群（n = 85）で 40 g/日、プラセボ群（n = 114）で 57 g/日であった。

試験 2 では、投与中止の割合は、プラセボ群（28%）よりもセリンクロ群（30%）で高かった。ベースライン時の HDD 数はセリンクロ群（n = 148）で 23 日/月、プラセボ群（n = 155）で 22 日/月であった。試験を継続し、6 ヶ月目の有効性データの得られた被験者では、HDD 数はセリンクロ群（n = 103）で 10 日/月、プラセボ群（n = 111）で 12 日/月であった。ベースライン時の TAC は、セリンクロ群（n = 148）で 113 g/日、プラセボ群（n = 155）で 108 g/日であった。試験を継続し、6 ヶ月目の有効性データの得られた被験者での TAC は、セリンクロ群（n = 103）で 44 g/日、プラセボ群（n = 111）で 52 g/日であった。

両試験でのレスポンドの併合解析結果を表 2 に示した。

表 2 スクリーニング時及び無作為化時に DRL が High 又は Very High であった患者でのレスポンドの併合解析

レスポンド ^a	プラセボ	ナルメフェン	オッズ比 (95%信頼区間)	p 値
TAC 70%減少 ^b	19.9%	25.4%	1.44 (0.97 - 2.13)	0.067
HDD 数 4 日以内 ^c	16.8%	22.3%	1.54 (1.02 - 2.35)	0.040

^a 中止例はノンレスポンドとして扱った。

^b 6 ヶ月目（28 日間）TAC がベースラインから 70%以上減少

^c 6 ヶ月目（28 日間）において高度の飲酒日数が 0～4 日

1 ヶ月の退薬期におけるセリンクロのデータは限られたものであった。

1 年間投与試験

試験には計 665 例が参加した。52%はベースライン時に DRL が High 又は Very High であり、うち 52% (全体の 27%) は無作為化時にも DRL が High 又は Very High を維持した。この事後対象集団では、プラセボ群 (31%) に比べてナルメフェン群 (45%) で多くの中止例がみられた。ベースライン時の HDD 数は、セリンクロ群 (n = 141) , プラセボ群 (n = 42) とともに 19 日/月であった。治験を継続し、1 年目のデータまで得られた被験者では、HDD 数はセリンクロ群 (n = 78) で 5 日/月、プラセボ群 (n = 29) で 10 日/月であった。ベースライン時の TAC は、セリンクロ群 (n = 141) で 100 g/日、プラセボ群 (n = 42) で 101 g/日であった。治験を継続し、1 年目のデータまで得られた被験者での TAC はセリンクロ群 (n = 78) で 24 g/日、プラセボ群 (n = 29) で 47 g/日であった。

小児

アルコール依存症の治療に関する全ての小児の部分集団におけるセリンクロの試験結果の提出義務は欧州医薬品庁により免除されている (小児での使用に関する情報については 4.2 項参照)。

5.2 薬物動態学的特性

吸収

ナルメフェンは 18.06 mg の単回経口投与後速やかに吸収され、投与後約 1.5 時間で最高血漿中濃度 (C_{max}) は 16.5 ng/mL に達し、曝露量 (AUC) は 131 ng·h/mL であった。

ナルメフェン経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 41%で、高脂肪食により総曝露量 (AUC) は 30%, 最高血漿中濃度 (C_{max}) は 50%上昇, 最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}) は 30 分遅延した (t_{max} は 1.5 時間)。これらの変化は臨床的には問題とされないと考えられた。

分布

ナルメフェンの血漿中における蛋白結合率の平均は約 30%で、推定分布容積 (V_d/F) は約 3200 L であった。

PET 試験においてナルメフェン 18.06 mg を単回及び反復経口投与した際の受容体占有率は、投与 3 時間以内に 94%~100%となり、ナルメフェンが血液脳関門を容易に通過することが示唆された。

代謝

ナルメフェンは経口投与後、広範で迅速な代謝を受け、主要代謝物のナルメフェン 3-O-グルクロニドに変換され、主な代謝酵素は UGT2B7 で、一部は UGT1A3 と UGT1A8 も関与する。一部は硫酸化によりナルメフェン 3-O-スルファート、CYP3A4/5 によりノルナルメフェンに変換される。ノルナルメフェンはさらにノルナルメフェン 3-O-グルクロニド、ノルナルメフェン 3-O-スルファートに変換される。これらの代謝物は、ナルメフェンと同等の効力を持つナルメフェン 3-O-スルファートを除けば、ヒトオピオイド受容体への意味のある薬理作用には寄与しないと考えられる。ナルメフェン 3-O-スルファートはナルメフェンの 10%未満の濃度しか存在せず、ナルメフェンの

薬理作用に大きく寄与する可能性はほとんどないと考えられる。

排泄

グルクロン酸抱合による代謝がナルメフェンのクリアランスの主要なメカニズムであり、腎排泄がナルメフェンと代謝物の主要な排泄経路である。投与量の 54%は尿からナルメフェン 3-O-グルクロニドとして排泄されるが、ナルメフェンとその他の代謝物は尿中でそれぞれ 3%未満である。ナルメフェンの経口クリアランス (CL/F) は 169 L/h、消失半減期は 12.5 時間と推定された。分布、代謝、排泄のデータから、ナルメフェンの肝抽出率は高いと考えられる。

線形・非線形

ナルメフェンは 18.06 mg から 72.24 mg の用量範囲で用量に依存しない線形性の薬物動態プロファイルを示し、定常状態またはその付近において $C_{\max}$ は 4.4 倍、 $AUC_{0-\tau}$ は 4.3 倍まで増加した。ナルメフェンは性別、青年と高齢者、民族間で大きな薬物動態の差はなかった。体格はナルメフェンのクリアランスにやや影響する（クリアランスが体格とともに増加）ようであるが、臨床的に問題となることはないと考えられる。

腎障害

eGFR により分類された軽度、中等度、または重度腎障害患者へのナルメフェン 18.06 mg 単回経口投与により、健常人に投与した場合に比べナルメフェン曝露量の増加が認められた。ナルメフェンの AUC は軽度、中等度、及び重度腎障害患者で、それぞれ 1.1 倍、1.4 倍及び 2.4 倍であった。また、重度腎障害患者でナルメフェンの $C_{\max}$ 及び消失半減期は最大 1.6 倍高かった。いずれの群においても $t_{\max}$ には臨床的に意味のある変化は認められなかった。重度腎障害患者で、活性のない主要代謝物であるナルメフェン 3-O-グルクロニドの AUC は最大 5.1 倍、 $C_{\max}$ は最大 1.8 倍高かった（4.3 及び 4.4 項参照）。

肝障害

軽度又は中等度の肝障害患者に対し、ナルメフェン 18.06 mg を単回経口投与した際、健常人と比較して曝露が増加した。軽度肝障害患者では、曝露は 1.5 倍となり、経口クリアランスは約 35% 低下した。中等度肝障害患者では、曝露量は AUC で 2.9 倍、 $C_{\max}$ で 1.7 倍となり、経口クリアランスは約 60% 低下した。いずれの群においても $t_{\max}$ 及び消失半減期に臨床的に意味のある変化はみられなかった。重度肝障害に対するナルメフェンの経口投与後の薬物動態についてはデータが得られていない（4.3 及び 4.4 項参照）。

高齢者

65 歳以上の高齢者を対象とした経口投与による試験は実施されていない。静脈内投与による試験の結果からは非高齢者と比較して高齢者で薬物動態に特に変化はみられなかった（4.2 及び 4.4 項）。

5.3 非臨床での安全性データ

ナルメフェンは局所投与によるマウスの局所リンパ節試験で皮膚感作を示す可能性がみられた。

動物での試験結果からは受胎能，妊娠，胚・胎児発生，分娩及び出生後発生への直接的な有害作用は示されていない。

ウサギにおける胚・胎児発生毒性試験では胎児体重の減少及び骨化遅延がみられたが，重篤な異常はみられなかった。これらの作用の無毒性量での AUC は臨床推奨用量でのヒトでの曝露を下回っていた。

ラットの出生前及び出生後の発生に関する毒性試験において死亡産児の増加及び産児の出生後生存率の低下がみられた。これらの作用は母動物への毒性による間接的な作用と考えられた。

ラットでの試験ではナルメフェン又は代謝物の乳汁排泄が見られた。

通常的安全性薬理試験，反復投与毒性試験，遺伝毒性試験及び癌原性試験の結果に基づき，非臨床データから特にヒトへの有害な作用は示唆されなかった。

6 薬剤に関する詳細

6.1 添加物リスト

内核

結晶セルロース

無水乳糖

クロスポビドン（Type A）

ステアリン酸マグネシウム

コーティング剤

ヒプロメロース

マクロゴール 400

酸化チタン（E171）

6.2 配合禁忌

該当なし

6.3 有効期間

3 年

6.4 貯蔵時の特別な注意

本薬剤は特別な保存条件を必要としない。

6.5 容器の種類と内容物

ブリスター:厚紙箱入りの透明のポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデン-アルミニウムブリスター
包装サイズ 7, 14, 28, 42, 49 及び 98 錠のフィルムコーティング錠

ウォレット:厚紙製ウォレットボックス入りの透明のポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデン-アルミニウムブリスター

包装サイズ 7 及び 14 錠のフィルムコーティング錠

すべての包装サイズが市販されるとは限らない。

6.6 廃棄時の特別な注意

地域の規定に従って未使用の薬剤または廃棄物を処分すること。

7 製造販売元

H. Lundbeck A/S

Ottiliavej 9

DK-2500 Valby

Denmark

8 製造販売番号

EU/1/12/815/001 7 錠包装

EU/1/12/815/002 14 錠包装

EU/1/12/815/003 28 錠包装

EU/1/12/815/004 42 錠包装

EU/1/12/815/005 98 錠包装

EU/1/12/815/006 49 錠包装

EU/1/12/815/007 14 錠包装, ウォレット

EU/1/12/815/008 28 錠包装, ウォレット

9 初回承認日/更新日

初回承認日：2013 年 2 月 25 日

最新改訂日：2017 年 11 月 10 日

10 文書改訂日

本剤の詳細は欧州医薬品庁のウェブサイト (<http://www.ema.europa.eu>) から確認できる。

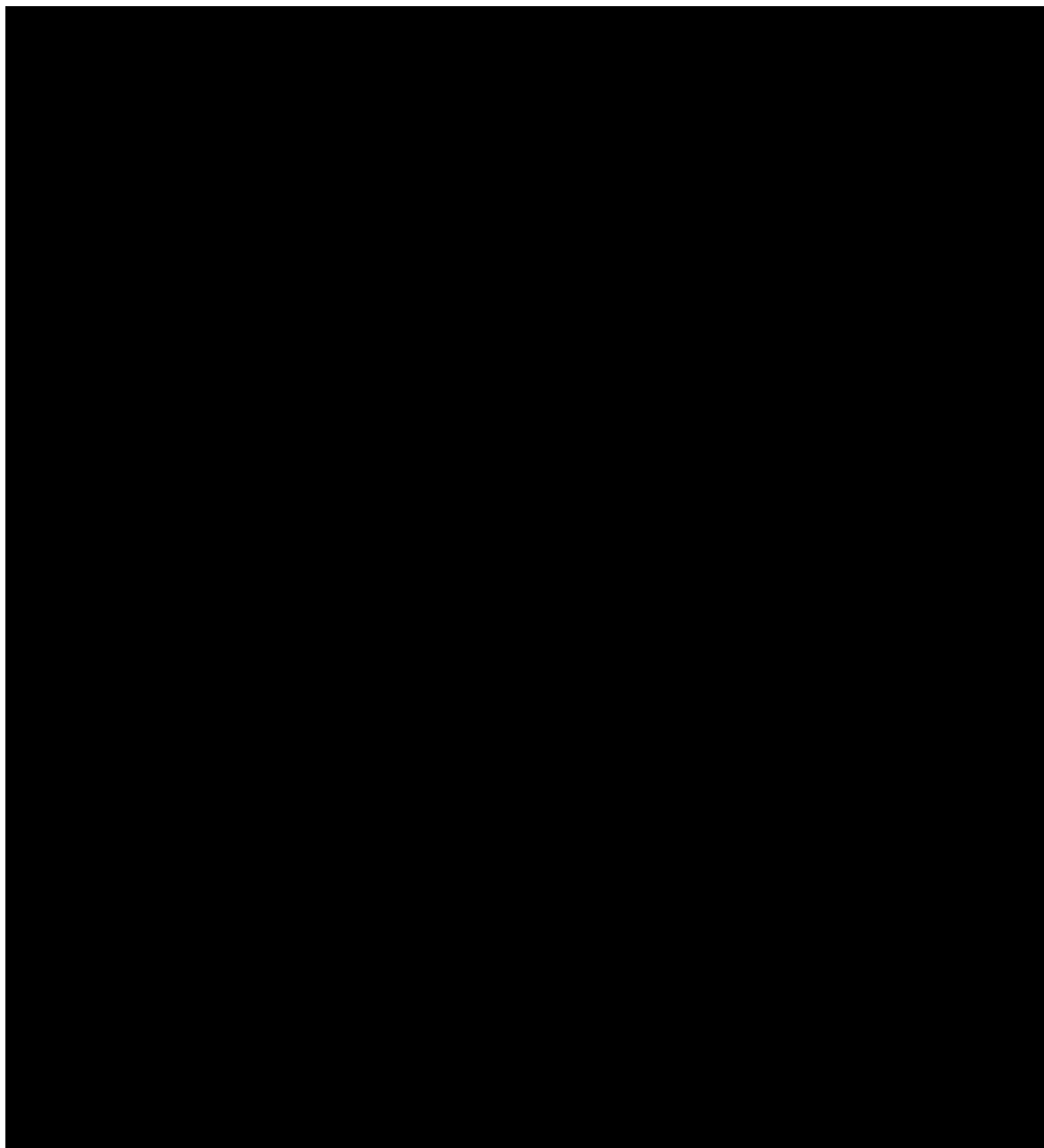
Electronic Signature Page

Full Title

Selincro 18 mg - core Product Information

Report Number/Short Title

Selincro 18 mg - CCDS_SmPC_Portrait



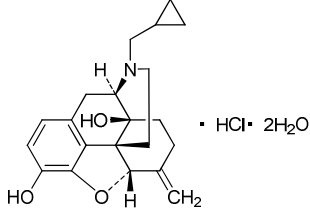
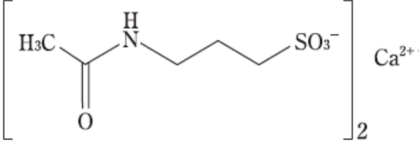
COMPANY CORE DATA SHEET
SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1.7 同種同効品一覧表

効能・効果から類似する同種同効品として、ア坎プロサートカルシウムがある。

同種同効品一覧表を表 1.7-1 に示す。

表 1.7-1 同種同効品一覧表

一般的名称	ナルメフェン塩酸塩水和物	ア坎プロサートカルシウム
販売名	セリンクロ錠 10 mg	レグテクト錠 333 mg
会社名	製造販売元：大塚製薬株式会社	製造販売元：日本新薬株式会社
承認年月日		2013 年 3 月 25 日
再審査結果 通知年月日		
規制区分		処方箋医薬品
化学構造式		
剤形・含量	剤形：錠剤 含量：ナルメフェン塩酸塩水和物 10.959 mg（ナルメフェン塩酸塩として 10 mg）を含有する。	剤形：錠剤 含量：本剤は 1 錠中、ア坎プロサートカルシウム 333 mg を含有する。
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	アルコール依存症患者における断酒維持の補助

一般的名称	ナルメフェン塩酸塩水和物	アカンプロサートカルシウム
効能又は効果に関連する使用上の注意	(1) 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。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総合的に勘案し、断酒ではなく飲酒量低減を治療目標とすることが適切と判断された患者に対して本剤を投与すること。 (2) アルコール依存症治療の主体は心理社会的治療であることから、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こと。〔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いない場合の有効性は確立していない。〕 (3) アルコール依存症の診断は、国際疾病分類等の適切な診断基準に基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。 (4) 習慣的に多量飲酒が認められる患者に使用すること。その目安は、純アルコールとして1日平均男性 60 g 超、女性 40 g 超の飲酒量とすること。 (5) 緊急の治療を要するアルコール離脱症状（幻覚、痙攣、振戦せん妄等）を呈している患者では、離脱症状に対する治療が終了してから使用すること。〔緊急の治療を要するアルコール離脱症状が認められる患者における安全性及び有効性は確立していない。〕 (6) 飲酒量低減治療の意思のある患者にのみ使用すること。	1. アルコール依存症の診断は、国際疾病分類等の適切な診断基準に基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ使用すること。 2. 心理社会的治療と併用すること。 3. 断酒の意志がある患者にのみ使用すること。 4. 離脱症状がみられる患者では、離脱症状に対する治療を終了してから使用すること。〔本剤は離脱症状の治療剤ではない。〕
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 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。	通常、成人にはアカンプロサートカルシウムとして 666 mg を1日3回食後に経口投与する。
用法及び用量に関連する使用上の注意	(1) 服薬せずに飲酒し始めた場合には、飲酒中に気付いた時点で直ちに服薬すること。〔飲酒後に服薬した際の有効性及び安全性は確立していない。〕 (2) 本剤の投与継続の要否について定期的に検討し、漫然と投与しないこと。〔国内臨床試験において1年を超える使用経験はない。〕 (3) 重度の肝機能障害のある患者（Child Pugh 分類 C）には、1日最高用量を 10 mg とすること。軽度及び中等度の肝機能障害のある患者（Child Pugh 分類 A 及び B）並びに重度の腎機能障害のある患者（eGFR 30 mL/min/1.73 m² 未満）では、血中濃度が過度に上昇するおそれがあるので、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こと。（「1. 慎重投与(2)」の項及び「薬物動態」の項参照）	1. 本剤の吸収は食事の影響を受けやすく、有効性及び安全性は食後投与により確認されているため、食後に服用するよう指導すること。〔空腹時に投与すると、食後投与と比較して血中濃度が上昇するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕 2. 本剤の投与期間は原則として 24 週間とすること。治療上の有益性が認められる場合にのみ投与期間を延長できるが、定期的に本剤の投与継続の要否について検討し、本剤を漫然と投与しないこと。〔国内臨床試験では、24 週間の投与による有効性及び安全性が確認されている。（「臨床成績」の項参照）〕

一般的名称	ナルメフェン塩酸塩水和物	ア坎プロサートカルシウム
警告		
禁忌	禁忌（次の患者には投与しないこと） 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. オピオイド系薬剤（鎮痛，麻酔）を投与中の患者又はオピオイド系薬剤を投与経験のある以下の患者〔オピオイドの離脱症状（又はその悪化）があらわれるおそれがある。〕（「3. 相互作用(1)」の項参照） ・オピオイドの依存症の患者 ・オピオイドの離脱の急性症状がある患者 ・1週間以内にオピオイド系薬剤（鎮痛，麻酔）を投与した患者	禁忌（次の患者には投与しないこと） 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 高度の腎障害のある患者〔排泄遅延により，高い血中濃度が持続するおそれがある。〕
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) アルコール離脱症状を呈したことのある患者〔幻覚，痙攣，振戦せん妄，ふるえ，発汗，睡眠障害等があらわれるおそれがある。〕 (2) 肝機能障害又は腎機能障害のある患者〔肝機能又は腎機能の低下に伴い血中濃度が上昇するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕 (3) 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者，自殺念慮のある患者〔自殺念慮，自殺企図があらわれることがある。〕	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 軽度から中等度の腎障害のある患者〔排泄遅延により血中濃度が上昇するおそれがある。（「重要な基本的注意」，「薬物動態」の項参照）〕 (2) 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者，自殺念慮のある患者〔自殺念慮，自殺企図があらわれることがある。〕 (3) 高齢者〔血中濃度が上昇するおそれがある。（「高齢者への投与」の項参照）〕 (4) 高度の肝障害のある患者〔使用経験がない。〕
	2. 重要な基本的注意 (1) 注意力障害，浮動性めまい，傾眠等が起こることがあるので，本剤を服用している患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。 (2) アルコール依存症の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで，投与すること。 (3) アルコール依存症の妊婦及び授乳中の患者の治療目標は断酒とすること。（「6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照） (4) 本剤との因果関係は明らかではないが，自殺念慮，自殺企図等が報告されているので，患者の状態を十分に観察するとともに，関連する症状があらわれた場合には，本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	2. 重要な基本的注意 (1) 本剤は，アルコール依存症の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで，投与すること。 (2) 本剤との因果関係は明らかではないが，自殺念慮，自殺企図等が報告されているので，本剤を投与する際には患者の状態を十分に観察するとともに，関連する症状があらわれた場合には，本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (3) 患者及びその家族等に自殺念慮，自殺企図等の行動の変化があらわれることのリスク等について十分説明を行い，医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。 (4) 中等度の腎障害のある患者では，排泄遅延により血中濃度が上昇するおそれがあるため，減量を考慮するとともに，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。異常が認められた場合には，本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（「薬物動態」の項参照）

一般的名称	ナルメフェン塩酸塩水和物	ア坎プロサートカルシウム	
使用上の注意	3. 相互作用		
	(1) 併用禁忌（併用しないこと）		
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	オピオイド系薬剤（鎮痛、麻酔）（ただし、緊急事態により使用する場合を除く） モルヒネ（MS コンチン等） フェンタニル（フェントス等） フェンタニル・ドロペリドール（タラモナール） レミフェンタニル（アルチバ等） オキシコドン（オキシコンチン等） メサドン（メサペイン） ブプレノルフィン（ノルスパン等） タペンタドール（タペンタ） トラマドール（トラマール等） トラマドール・アセトアミノフェン（トラムセツト） ペチジン ペチジン・レパロルフアン（ペチロルフアン） ペンタゾシン（ソセゴン等） ヒドロモルフォン（ナルサス等）	本剤によりオピオイド受容体作動薬の離脱症状を起こすおそれがある。また、本剤によりオピオイド受容体作動薬の鎮痛作用を減弱させるため、効果を得るために必要な用量が通常用量より多くなるおそれがある。緊急の手術等によりやむを得ずオピオイド系薬剤を投与する場合、患者毎にオピオイド用量を漸増し、呼吸抑制等の中樞神経抑制症状を注意深く観察すること。また、手術等においてオピオイド系薬剤を投与することが事前にわかる場合には、少なくとも1週間前に本剤の投与を中断すること。本剤を処方する際には、事前に本剤を服用している旨を医療従事者へ伝える必要があることを患者に説明すること。（【禁忌】の項参照）	本剤のμオピオイド受容体拮抗作用により、μオピオイド受容体作動薬に対して競合的に阻害する。
	(2) 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
オピオイド系薬剤（併用禁忌の薬剤を除く） コデイン、ジヒドロコデイン、ロペラミド、トリメブチン等	本剤によりオピオイド受容体作動薬の効果を減弱させるため、効果が得られないことがあるので、注意すること。	本剤のμオピオイド受容体拮抗作用により、μオピオイド受容体作動薬に対して競合的に阻害する。	

一般的名称	ナルメフェン塩酸塩水和物					アカンプロサートカルシウム																																		
使用上の注意	4. 副作用 第Ⅲ相二重盲検比較試験において安全性解析の対象となった 432 例中、臨床検査値の異常を含む副作用が 307 例 (71.1%) に認められた。主な副作用は悪心 (31.0%)、浮動性めまい (16.0%)、傾眠 (12.7%)、頭痛 (9.0%)、嘔吐 (8.8%)、不眠症 (6.9%)、倦怠感 (6.7%) であった。(承認時)					3. 副作用 国内臨床試験において、安全性評価対象症例 199 例中 37 例 (18.6%) に副作用が認められた。主な副作用は、下痢 28 例 (14.1%)、傾眠、腹部膨満、嘔吐各 2 例 (1.0%) であった。(承認時)																																		
						(1)重大な副作用																																		
						1) アナフィラキシー (頻度不明 ^{注1)}) 全身性皮疹、発疹、蕁麻疹、口内炎、喉頭痙攣、息切れ等の症状を伴うアナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。																																		
						2) 血管浮腫 (頻度不明 ^{注1)}) 舌腫脹、リンパ節腫脹等の症状を伴う血管浮腫があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。																																		
						(2)その他の副作用																																		
						<table><tr><th>頻度 種類</th><th>5% 以上</th><th>1～5% 未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明 ^{注1)}</th></tr><tr><td>精神 神経 系</td><td></td><td>傾眠</td><td>不安、頭痛、 精神運動亢 進</td><td></td></tr><tr><td>消化 器</td><td>下痢</td><td>腹 部 膨満、 嘔吐</td><td>便秘、悪心、 鼓腸、過敏性 腸症候群、口 内炎</td><td>腹痛</td></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td></td><td>γ-GTP 増加</td><td></td></tr><tr><td>皮膚 ^{注2)}</td><td></td><td></td><td>湿疹、乾癬</td><td>蕁麻疹、 そう痒 症、斑状 丘疹状皮 疹</td></tr><tr><td>そ 他</td><td></td><td></td><td>浮腫、末梢性 浮腫</td><td>不感症、 勃 起 不 全、リビ ドー ー 減 退・亢進</td></tr></table>					頻度 種類	5% 以上	1～5% 未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}	精神 神経 系		傾眠	不安、頭痛、 精神運動亢 進		消化 器	下痢	腹 部 膨満、 嘔吐	便秘、悪心、 鼓腸、過敏性 腸症候群、口 内炎	腹痛	肝臓			γ-GTP 増加		皮膚 ^{注2)}			湿疹、乾癬	蕁麻疹、 そう痒 症、斑状 丘疹状皮 疹	そ 他			浮腫、末梢性 浮腫	不感症、 勃 起 不 全、リビ ドー ー 減 退・亢進
	頻度 種類	5% 以上	1～5% 未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}																																			
	精神 神経 系		傾眠	不安、頭痛、 精神運動亢 進																																				
	消化 器	下痢	腹 部 膨満、 嘔吐	便秘、悪心、 鼓腸、過敏性 腸症候群、口 内炎	腹痛																																			
肝臓			γ-GTP 増加																																					
皮膚 ^{注2)}			湿疹、乾癬	蕁麻疹、 そう痒 症、斑状 丘疹状皮 疹																																				
そ 他			浮腫、末梢性 浮腫	不感症、 勃 起 不 全、リビ ドー ー 減 退・亢進																																				
					注 1) : 海外で認められた副作用のため頻度不明																																			
					注 2) : 投与を中止すること。																																			

一般的名称	ナルメフェン塩酸塩水和物					アカンプロサートカルシウム
使用上の注意	肝臓		肝機能異常 (AST (GOT)) , ALT (GPT) , γ-GTP, ALP, 血中ビリルビンの増加等)	慢性肝炎, 肝硬変		
	腎・尿路		頻尿	尿中血陽性, 尿中蛋白陽性, 排尿困難		
	皮膚			蕁麻疹, 全身性そう痒症, 皮膚乾燥, 湿疹, せつ, 多形紅斑, 発疹, 丘疹性皮膚疹	全身性皮膚疹, 皮膚炎	
	呼吸器			鼻出血, 喉頭不快感, 息詰まり感, 咽喉乾燥, 鼻閉, 呼吸異常, 喘鳴, 口腔咽頭不快感, 咽頭炎, 口腔咽頭痛	器質性肺炎, 過換気, 鼻漏	
	眼			眼乾燥, 眼刺激, 眼痛, 眼瞼浮腫, 羞明, 動揺視	視力障害	
	生殖器			勃起増強, 不正子宮出血, 勃起不全	自発陰茎勃起	
	耳		回転性めまい	耳鳴, 聴力低下, 耳不快感	一過性難聴, 聴覚過敏	
	その他	倦怠感	疲労, 口渴, 異常感, ほてり, 二日酔い	筋骨格硬直, 多汗症, 寝汗, 冷汗, 無力症, 不快感, 酩酊感, 筋骨格不快感, 胸部不快感, 悪寒, 末梢冷感, 冷感, 熱感, 灼熱感, 発熱, 疼痛, 末梢腫脹, 過敏症, 花粉症, 帯状疱疹, 関節痛, 背部痛, 筋痙縮, 筋力低下	筋緊張, 筋固縮	
*: 国内継続長期投与試験及び海外のみで認められた副作用は頻度不明とした。 注: 患者の状態に十分注意し, 異常が認められた場合には, 原疾患の影響, 遷延性等を考慮し, 症状に応じ投与を中止するなど, 適切な処置を行うこと。						

一般的名称	ナルメフェン塩酸塩水和物	アカンプロサートカルシウム
使用上の注意	5. 高齢者のへ投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。	4. 高齢者のへ投与 高齢者においては血中濃度が上昇するおそれがあるので、減量を考慮するとともに、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（「薬物動態」の項参照）
	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人の治療目標は断酒とされている。治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔アルコール摂取は胎児の発育に影響がある。また、〔動物実験（ウサギ）において、ナルメフェン投与により、胎児に軽度の発育遅延が報告されている ¹⁾ 。〕 (2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）において、乳汁中への移行が報告されている ²⁾ 。〕	5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕 (2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。〔ヒト母乳中への本剤の移行は不明であるが、動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。〕
		6. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する有効性、安全性は確立していない。（使用経験がない）
		7. 過量投与 徴候、症状：過量投与時にみられる主な症状は下痢であると考えられる。 処置：解毒剤は知られていない。症状に応じて適切な処置を行うこと。
	7. 適用上の注意 (1) 本剤を分割したり、粉碎したりしないこと。〔動物実験（マウス）で皮膚感作性が報告されている ¹⁾ 。〕 (2) 薬剤交付時 ：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕	8. 適用上の注意 服用時： 本剤は腸溶性のフィルムコーティング錠であるため、かんだり、割ったり、砕いたりせずにそのまま服用するよう指導すること。 薬剤交付時： PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕
		9. その他の注意 海外で実施されたアルコール依存症患者を対象とした本剤の計 11 のプラセボ対照臨床試験において、自殺念慮、自殺企図等の自殺関連有害事象の発現割合は、短期投与試験（90 日～6 ヶ月）で本剤群 1.4%（19/1317 例）、プラセボ群 0.5%（6/1186 例）、長期投与試験（48 週～12 ヶ月）で本剤群 2.4%（17/702 例）、プラセボ群 0.8%（4/520 例）であり、相対リスク比は、短期投与試験で 2.85（95%信頼区間：1.14-7.12）、長期投与試験で 3.15（95%信頼区間：1.07-9.30）であった。
添付文書の作成年月		2013 年 3 月