

セリンクロ錠 10mg

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

1.8 添付文書（案）

※ 添付文書（案）は審査段階のものであり、
最新の添付文書を参照すること。

大塚製薬株式会社

※ 新薬承認情報提供時に記載

目次

目次	2
1.8 添付文書（案）	3
1.8.1 添付文書（案）	3
1.8.2 効能・効果，用法・用量及び使用上の注意の設定根拠	7
1.8.2.1 効能・効果（案）及びその設定根拠	7
1.8.2.1.1 効能・効果（案）	7
1.8.2.1.2 効能・効果（案）の設定根拠	7
1.8.2.2 用法・用量（案）及びその設定根拠	8
1.8.2.2.1 用法・用量（案）	8
1.8.2.2.2 用法・用量（案）の設定根拠	8
1.8.2.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠	10

日本標準商品分類番号
87 119

劇薬、処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により使用すること

セリンクロ錠 10mg

ナルメフェン塩酸塩水和物錠

Selincro® tablets 10mg

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2013年 3 月

貯 法：室温保存
使用期限：外箱に表示

〔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

〔組成・性状〕

1. 組成

販売名	有効成分	添加物
セリンクロ錠 10mg	1錠中ナルメフェン塩酸塩水和物 10.959mg（ナルメフェン塩酸塩として10mg）	結晶セルロース、無水乳糖、クロスボリドン、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、酸化チタン

2. 製剤の性状

販売名	性状	外形	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)	識別コード
セリンクロ錠 10mg	白色～微黄白色の円形のフィルムコーティング錠		7.1	3.9	約155	S10

〔効能・効果〕

アルコール依存症患者における飲酒量の低減

《効能・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60g超、女性40g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。

〔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。

《用法・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)本剤の投与継続及び治療目標の見直し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10mg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 30mL/min/1.73m²未満）では、血中濃度が過度に上昇するおそれがあるので、20mg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〕

〔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。〕

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。

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（トラモナール） 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（メサベイン） ブプレノルフィン（ノルスパン等） タベンタドール（タベンタ） 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（トラムセット） ベチジン ベチジン・レバロルファン（ベチロルファン） 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増加し、呼吸抑制等の中枢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。

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。

種類/頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明*
精神神経系	浮動性めまい、傾眠、頭痛、不眠症	味覚異常、感覚鈍麻、睡眠の質低下、注意力障害	不安、抑うつ、易刺激性、睡眠障害、頭部不快感、無為、健忘、自律神経失調、体位性めまい、異常感覚、知覚過敏、仮面状顔貌、記憶障害、精神的機能障害、ミオクローヌス、鎮静、振戦、激越、無感情、不快気分、リビドー減退、気力低下、気分動揺、パニック発作、落ち着きのなさ、性的興奮障害	精神症状(錯乱、幻覚、幻視、幻聴、解離等) ^{注)} 、リビドー消失、悪夢、緊張、多幸気分、アカシジア、ジスキネジア、錯感覚、片頭痛、麻痺
循環器		動悸、高血圧	頻脈、第一度房室ブロック、心室性期外収縮、心電図QT延長、低血圧、起立性低血圧	右脚ブロック、不整脈
消化器	悪心、嘔吐	食欲減退、便秘、腹部不快感、腹部膨満、下痢、腹痛	口内乾燥、消化不良、流涎過多、口の感覚鈍麻、口の錯感覚、口角口唇炎、食欲亢進	胃腸炎、胃腸音異常、口腔知覚不全、硬便、大腸ポリープ、軟便、早期満腹
血液			白血球減少症、白血球数増加、赤血球数減少	好中球数減少
内分泌・代謝		高プロラクチン血症	血中プロラクチン減少、血中トリグリセリド増加、血中カリウム減少、血中ブドウ糖増加、体重増加、高脂血症、尿中ケトン体陽性	血中コレステロール増加、体重減少
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、全身性掻痒症、皮膚乾燥、湿疹、せつ、多形紅斑、発疹、丘疹性皮疹	全身性皮疹、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、口腔咽喉不快感、咽喉炎、口腔咽喉痛	器質化肺炎、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

種類/頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明*
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、带状疱疹、関節痛、背部痛、筋痙攣、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。

5. 高齢者への投与

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。

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⁾。]

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。]

〔薬物動態〕

1. 血中濃度

(1)単回投与

健康成人に本剤10mg³⁾及び20mg⁴⁾を空腹時単回経口投与した時の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを図1及び表1に示す。

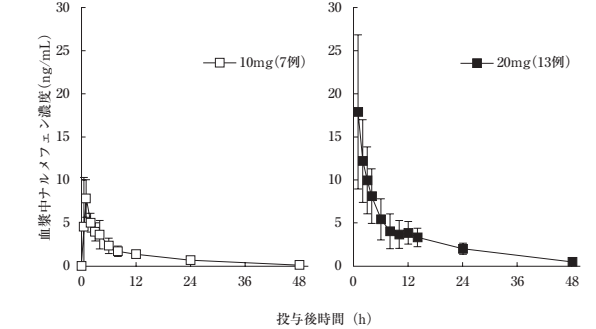


図1 健康成人における本剤単回投与時のナルメフェンの血漿中濃度推移(平均値±標準偏差)

表1 本剤単回投与時のナルメフェンの薬物動態パラメータ

投与量	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2, Z} (h)	AUC _∞ (ng・h/mL)
10mg	1.00 (0.50～4.00)	8.88 ± 3.34	12.1 ± 2.1	61.8 ± 18.0
20mg	1.00 (0.50～3.00)	25.4 ± 15.7	12.3 ± 2.90	156 ± 50.7

(平均値±標準偏差、t_{max}のみ中央値(範囲)、10mg：7例、20mg：13例)

(2)反復投与

健康成人に本剤20mgを1日1回5日間反復経口投与した時のAUC_{24h}の累積係数は1.4であった⁴⁾。

2. 吸収

健康成人に本剤20mgを単回経口投与(空腹時又は食後)した時、C_{max}及びAUCに食事の影響はみられなかった⁴⁾。

3. 分布

ヒト血漿蛋白結合率は、約30%であった(*in vitro*)⁵⁾。

4. 代謝

ナルメフェンは主にUGT2B7により未変化体のグルクロン酸抱合体に代謝され、一部はCYP3A4/5により脱アルキル化体に代謝される(*in vitro*)⁶⁾。

5. 排泄(外国人による成績)

健康成人に¹⁴C-ナルメフェン20mgを単回経口投与した時、糞中及び尿中にそれぞれ投与した放射能の20%及び71%が排泄された。未変化体の糞中及び尿中への排泄率は、いずれも投与量の約3%であった⁷⁾。

6. 特定の背景を有する患者

腎障害(外国人による成績)：腎機能の程度の異なる被験者(eGFR=50~80mL/min/1.73m²、eGFR=30~50mL/min/1.73m²及びeGFR<30mL/min/1.73m²)に本剤20mgを単回経口投与した時のAUCは、正常な腎機能を有する被験者と比べてそれぞれ1.1倍、1.4倍及び2.4倍であった⁸⁾。

肝障害(外国人による成績)：肝機能の程度の異なる被験者(Child-Pugh分類A及びChild-Pugh分類B)に本剤20mgを単回経口投与した時のAUCは、正常な肝機能を有する被験者と比べてそれぞれ1.5倍及び2.9倍であった⁹⁾。

高齢者(外国人による成績)：本剤の静脈内投与時の薬物動態に年齢による影響は認められなかった¹⁰⁾。

性別(外国人を含む成績)：本剤の薬物動態に性別による影響は認められなかった^{4,10)}。

7. 薬物相互作用(外国人による成績)

健康成人に本剤20mgとエタノール0.6g/kg(溶液)を併用で経口投与した時の本剤のC_{max}及びAUCは、本剤単独投与時と比べてそれぞれ1.2倍及び1.0倍であった。エタノールのC_{max}及びAUCは、エタノール単独投与時と比べてそれぞれ1.0倍及び1.1倍であった¹¹⁾。

〔臨床成績〕

1. 第Ⅲ相二重盲検比較試験¹²⁾

アルコール依存症患者を対象に、本剤10mg、20mg又はプラセボを心理社会的治療(BRENDA法¹³⁾)と併用して24週間頓用し有効性を検討した。その結果、主要評価項目である多量飲酒日数のベースラインから治療期12週への変化量は、プラセボと比較して統計学的に有意に減少した(p<0.0001)(表2)。また、その効果は24週間まで認められた(図2)。

表2 治療期12週時における多量飲酒日数^{a)}のベースラインからの変化量

投与群	例数	ベースライン ^{b)}	治療期12週時 ^{c)}	
			ベースラインからの変化量 ^{a)}	プラセボとの差 [95%信頼区間] p値
プラセボ	244	22.97 ± 6.44	-7.91 ± 0.61	—
本剤10mg	180	23.49 ± 6.07	-12.09 ± 0.74	-4.18 [-6.05, -2.32] p<0.0001
本剤20mg	242	22.64 ± 6.37	-12.25 ± 0.64	-4.34 [-6.05, -2.62] p<0.0001

a：1日のアルコール消費量が男性で60g、女性で40gを超えた日の1ヵ月当たりの日数(日/月)

b：平均値±標準偏差

c：最小二乗平均値±標準誤差

d：固定効果として投与群、性別及び時期、投与群と時期の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と時期の交互作用を含めたMixed Model for Repeated Measures(MMRM)解析

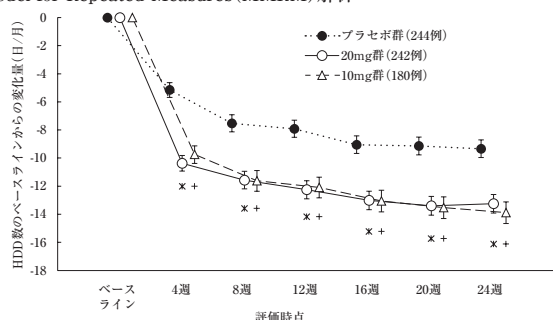


図2 多量飲酒日数のベースラインからの変化量の推移

*：p値<0.05(プラセボ群vs20mg群)

+：p値<0.05(プラセボ群vs10mg群)

MMRM解析により算出した最小二乗平均±標準誤差

HDD数：多量飲酒日数

2. 長期投与試験¹⁴⁾

第Ⅲ相二重盲検比較試験の完了例を対象に、継続長期投与試験にて本剤20mgを心理社会的治療(BRENDA法¹³⁾)と併用して24週間頓用した結果、安定した飲酒量低減の効果が維持された(図3)。

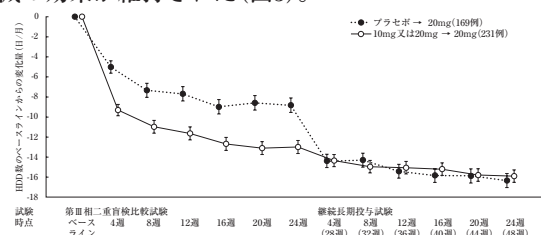


図3 多量飲酒日数のベースラインからの変化量の推移(第Ⅲ相二重盲検比較試験及び継続長期投与試験の治療期)

MMRM解析により算出した最小二乗平均±標準誤差

HDD数：多量飲酒日数

プラセボ→20mg：第Ⅲ相二重盲検比較試験(24週まで)でプラセボが投与され、継続長期投与試験の治療期で本剤20mgが投与された被験者
10mg又は20mg→20mg：第Ⅲ相二重盲検比較試験(24週まで)で本剤10mg又は20mgが投与され、継続長期投与試験の治療期で本剤20mgが投与された被験者

〔薬効薬理〕

1. 作用機序

ナルメフェンは 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^{15,16)}ことにより飲酒量の低減作用を発揮すると考えられているが、明確な機序は不明である。

2. 薬理作用

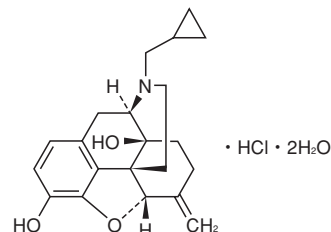
ナルメフェンは、エタノール自発摂取モデルのラットにおいて、エタノール摂取量の減少が認められた¹⁷⁾。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：ナルメフェン塩酸塩水和物〔Nalmefene Hydrochloride Hydrate(JAN)〕

化学名：(5S)-17-(Cyclopropylmethyl)-4,5-epoxy-6-methylenemorphinan-3,14-diol monohydrochloride dihydrate

構造式：



分子式：C₂₁H₂₅NO₃·HCl·2H₂O

分子量：411.92

性状：白色の結晶性の粉末である。

〔包装〕

セリンク錠10mg：〔PTP〕40錠(10錠×4)、100錠(10錠×10)

〔主要文献及び文献請求先〕

主要文献

- 社内資料(毒性試験)
- 社内資料(ラットにおける乳汁排泄)
- 社内資料(健康成人における薬物動態(10mg))
- 社内資料(健康成人における薬物動態・食事の影響)
- 社内資料(たん白結合の検討)
- 社内資料(ヒト推定代謝経路)
- 社内資料(マスバランス試験)
- 社内資料(腎障害患者における薬物動態)
- 社内資料(肝障害患者における薬物動態)
- 社内資料(母集団薬物動態解析)
- 社内資料(エタノールとの相互作用)
- 社内資料(アルコール依存症患者を対象とした国内二重盲検比較試験)
- Starosta, A. N. et al. : J. Psychiatr. Pract., 12(2), 80-89, 2006
- 社内資料(アルコール依存症患者を対象とした国内二重盲検比較試験の継続長期投与試験)
- 社内資料(*In vitro*受容体親和性及び機能性評価試験)
- 社内資料(*In vivo*機能性評価試験)
- 社内資料(エタノール自発摂取モデルラットにおける作用)

文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求
ください。

大塚製薬株式会社 医薬情報センター

〒108-8242 東京都港区港南2-16-4

品川グランドセントラルタワー

電話 0120-189-840

FAX 03-6717-1414

 製造販売元
大塚製薬株式会社
Otsuka 東京都千代田区神田司町2-9

  提携
ルンドベック・ジャパン株式会社
東京都港区虎ノ門五丁目1番4号 東都ビル7階

1.8.2 効能・効果，用法・用量及び使用上の注意の設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1.1 効能・効果（案）

アルコール依存症患者における飲酒量の低減

1.8.2.1.2 効能・効果（案）の設定根拠

アルコールに関連する様々な健康問題や社会問題のリスクは，飲酒量を減らすことによって改善することが示されている。本剤のアルコール依存症患者における飲酒量低減の有効性について，国内第Ⅲ相試験（第Ⅲ相二重盲検比較試験及びその継続長期投与試験）の成績に基づき評価した。

第Ⅲ相二重盲検比較試験では，多量飲酒日数（HDD 数^{*}）を主要評価項目，総飲酒量（TAC^{*}）を重要な副次的評価項目とし，投与期間は 24 週間，有効性の主たる評価時期は投与後 12 週と設定した。主要評価項目である HDD 数のベースライン値は本剤 20 mg 群 22.64 日/月，10 mg 群 23.49 日/月，プラセボ群 22.97 日/月であった。HDD 数のベースラインから治療期 12 週への変化量（最小二乗平均値，以下同様）は，プラセボ群-7.91 日/月に対し，本剤 20 mg 群-12.25 日/月，10 mg 群-12.09 日/月であった。本剤 20 mg 群及び 10 mg 群とプラセボ群の変化量の差（対応する 95%信頼区間）は-4.34 日/月（-6.05，-2.62）及び-4.18 日/月（-6.05，-2.32）であり，プラセボ群と比較して本剤 20 mg 群及び 10 mg 群で統計学的に有意な HDD 数の減少が認められた。重要な副次的評価項目である TAC のベースライン値は本剤 20 mg 群 93.07 g/日，10 mg 群 95.93 g/日，プラセボ群 95.08 g/日であった。TAC のベースラインから治療期 12 週への変化量は，プラセボ群-32.43 g/日に対し，本剤 20 mg 群-44.90 g/日，10 mg 群-45.36 g/日であった。本剤 20 mg 群及び 10 mg 群とプラセボ群の変化量の差は-12.47 g/日（-17.81，-7.13）及び-12.94 g/日（-18.72，-7.15）であり，プラセボ群と比較して本剤 20 mg 群及び 10 mg 群で TAC の減少が認められた。また，24 週間の治療期を通してプラセボ群と比較して 20 mg 群及び 10 mg 群で HDD 数及び TAC の減少が認められた。

継続長期投与試験は，第Ⅲ相二重盲検比較試験を完了した被験者を対象に，本剤 20 mg の長期投与時の安全性及び有効性を検討した。その結果，長期投与時の本剤の有効性が確認された。なお，本剤の投与期間は，第Ⅲ相二重盲検比較試験及び継続長期投与試験を合わせて最長 52 週間であった。

以上のように，アルコール依存症患者における飲酒量低減に対する本剤の有効性が確認されたことから，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。

^{*} HDD 数は 1 日のアルコール消費量が男性で 60 g，女性で 40 g を超えた日の 1 ヶ月当たりの日数（日/月），TAC は 1 ヶ月当たりの平均アルコール消費量（g/日）。国内第Ⅲ相試験では，1 ヶ月は 4 週間（28 日間）とした。

1.8.2.2 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.2.1 用法・用量（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。

1.8.2.2.2 用法・用量（案）の設定根拠

- 用法

健康な日本人に対する臨床薬理試験の結果、本剤10 mg又は20 mgを経口投与すると、0.5～1.5時間後に最高血漿中濃度に達した。また、本剤は中枢のオピオイド受容体に結合することにより効果を発揮すると考えられていることから、 μ -オピオイド受容体に対する占有率に基づき本剤の効果を推測した。その結果、 μ -オピオイド受容体の95%占有率は、本剤10 mg又は20 mg投与後2.5時間又は7時間持続し、80%占有率は投与後23時間又は31.5時間持続した。

日本人アルコール依存症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験では、本剤の用法として患者自身が飲酒のおそれがあると判断した1～2時間前に服薬する用法とした。本用法は本剤の服薬をアルコール依存症治療の一部として認識させ、患者自ら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と期待される。更に、飲酒の意思がない場合には服薬しなくてよいため、不必要な曝露を避けることができる。国内第Ⅲ相試験では本用法により有効性及び安全性が確認された。また、本用法を遵守した日数の割合（治験薬を服薬して飲酒した日数、及び治験薬の服薬を問わず飲酒しなかった日数の合計の割合）は約90%と高く、多くの患者において本用法が理解されたと推測された。

以上のように、本剤は服薬後速やかな効果発現が期待され、国内第Ⅲ相試験の用法により有効性及び安全性が確認されたことから、本剤の用法として1日1回飲酒の1～2時間前に経口投与することを記載した。

なお、本剤の欧州の添付文書では、用法について同様の規定が以下のように記載されている。

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。

- 用量

日本人アルコール依存症患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験の結果、主要評価項目である多量飲酒日数（HDD数）のベースラインから治療期12週への変化量において、本剤20 mg群及び10 mg群はプラセボ群と比較して統計学的に有意なHDD数の減少が認められ、本剤20 mg群及び10 mg群いずれも有効性が確認された。また、HDD数のベースラインから治療期12週及び24週における変化量のプラセボとの差（対応する95%信頼区間）は、20 mg群ではそれぞれ-4.34 日/月（-6.05, -2.62）及び、-3.92 日/月（-5.69, -2.16）、10 mg群ではそれぞれ-4.18 日/月（-6.05, -2.32）及び-4.54 日/月（-6.46, -2.63）であり、本剤20 mg群と10 mg群で同程度であった。また、重要な副次的評価項目である総飲酒量（TAC）のベースラインから治療期12週

及び 24 週における変化量のプラセボのとの差（対応する 95%信頼区間）は、20 mg 群ではそれぞれ-12.47 g/日（-17.81, -7.13）及び-11.15 g/日（-16.77, -5.53），10 mg 群ではそれぞれ-12.94 g/日（-18.72, -7.15）及び-11.27 g/日（-17.37, -5.17）であり，HDD 数と同様に本剤 20 mg 群と 10 mg 群で同程度の効果が認められた。

有害事象の発現割合は本剤 20 mg 群で 87.9%，10 mg 群で 84.8%とほぼ同様であり，有害事象の重症度，初回発現時期の傾向も用量間で大きく異ならなかった。一方で，各事象の発現割合を確認した結果，浮動性めまい（20 mg 群 20.6%，10 mg 群 10.9%，プラセボ群 4.1%，以下同順），傾眠（15.7%，9.8%，6.9%），嘔吐（13.7%，8.7%，2.0%），倦怠感（9.7%，3.8%，3.3%）は投与量とともに発現割合が上昇した。

以上のように，有効性は本剤 20 mg 群と 10 mg 群で同様であり，安全性はいずれの用量も大きな問題はなかったものの，浮動性めまい，傾眠，嘔吐，倦怠感の発現割合は 10 mg で低かったことから，本剤の推奨用量として 10 mg を設定した。

第Ⅲ相二重盲検比較試験で本剤 10 mg 群であった被験者は，継続長期投与試験に移行後に本剤 20 mg が投与された。そこで，本剤 10 mg で効果が十分に認められなかった被験者に本剤 20 mg を投与した時の飲酒量低減に対する有効性を確認し，本剤 20 mg の必要性を検討した。

本剤 10 mg で効果が十分に認められなかった被験者（第Ⅲ相二重盲検比較試験の治療期終了時点で DRL が High 以上^{*}）は 33 例認められた。当該被験者の HDD 数のベースラインの平均値は 27.00 日/月であった。HDD 数のベースラインからの変化量（平均値，以下同様）は，10 mg 最終投与時（治療期 24 週）で-4.87 日/月であったが，20 mg へ増量後，治療期 28 週で-9.82 日/月，治療期 48 週で-12.90 日/月と HDD 数の減少が認められた。また，TAC のベースラインは 109.63 g/日，TAC のベースラインからの変化量は，治療期 24 週で-21.44 g/日，20 mg へ増量後の治療期 28 週で-33.03 g/日，治療期 48 週で-44.01 g/日であり，TAC の減少が認められた。このように，一部の被験者では 10 mg から 20 mg へ増量することによって飲酒量の低減に対するさらなる効果が確認された。また，20 mg への増量による安全性上の大きな問題は認められなかった。

以上のことから，患者の症状に応じて適宜増量できるように本剤の用量として 10 mg に加えて 20 mg も設定することとした。

* 1 日平均アルコール消費量が男性で 60 g 超，女性で 40 g 超

1.8.2.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定の根拠
【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	1. 安全性に対する一般的配慮のため設定した。 2. 本剤のオピオイド受容体拮抗作用により，オピオイド系薬剤の急激な効果減弱を引き起こし，オピオイド系薬剤の離脱症状（自律神経症状，振戦等）があらわれるおそれがあることから設定した。
《効能・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のみに使用すること。	(1) アルコール依存症の治療目標は原則，断酒である。断酒を目標とした治療を選択すべき患者に本剤が不必要に投与されることをさけるために設定した。 (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。国内第Ⅲ相試験では，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設定した。 (3) アルコール依存症の診断基準は，現在「WHO の国際疾病分類である国際疾病分類（ICD-10）のアルコール依存症候群の診断基準」又は「米国精神医学会の精神疾患の診断・統計マニュアル（DSM-5）のアルコール使用障害の診断基準」が使用されていることから，アルコール依存症患者を適切に判断するために設定した。なお，国内第Ⅲ相試験では「米国精神医学会の精神疾患の診断・統計マニュアル（DSM-IV-TR）のアルコール依存症の診断基準」によって診断された

使用上の注意（案）	設定の根拠
	アルコール依存症患者に対して有効性及び安全性が確認されている。 (4) 本剤は飲酒量を低減することによって、アルコールに関連する様々な健康問題や社会問題のリスクを減らすことを目的としていることから設定した。なお、国内第Ⅲ相試験では、WHO の基準を基に 1 日平均男性 60 g 超、女性 40 g 超の飲酒量の患者を対象として有効性及び安全性が確認されている。 (5) 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対する安全性及び有効性は検討されていないことから設定した。 (6) 飲酒量低減治療の意思のある適切な患者を選択するために設定した。
《用法・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) 本剤の投与継続及び治療目標の見直し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) 本剤の有効性を確実に発揮させるために設定した。 (2) 本剤の国内第Ⅲ相試験で有効性及び安全性が確認された投与期間から設定した。 (3) 重度の肝機能障害のある患者に本剤 20 mg を投与した際に、病的賭博患者で本剤の安全性が確認された範囲（最大 100 mg/日）を超えて曝露量が増大するおそれがあること、軽度及び中等度の肝機能障害のある患者並びに重度の腎機能障害のある患者に本剤 20 mg を投与した際に、国内第Ⅲ相試験において安全性が確認された範囲を超えて曝露量が増大するおそれがあることから設

使用上の注意（案）	設定の根拠
〔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。〕	定した。 (1) アルコール離脱症候群が再発するおそれがあることから設定した。 (2) 本剤は主にグルクロン酸抱合され，代謝物は主に腎排泄される。肝機能又は腎機能障害のある患者では，本剤の血中濃度が上昇するおそれがあることから設定した。 (3) アルコール依存症患者の自殺リスクは高いこと，海外製造販売後安全性情報において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報告されていることから設定した。

使用上の注意（案）	設定の根拠
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。	(1) 本剤の国内第Ⅲ相試験では，自動車の運転を主たる業務とする職業に従事する患者，機械の操作，高所作業など危険を伴う職業に従事する患者への使用経験はないこと，また国内第Ⅲ相試験では，めまい，傾眠，注意力障害などの発現が認められたこと，企業中核データシートの記載から設定した。 (2) 本剤の適正使用の観点から，アルコール依存症の治療に対し知識・経験のない医師が本剤を処方することの無いよう設定した。 (3) アルコール摂取は胎児の発育に影響を与えることから設定した。 (4) アルコール依存症患者の自殺リスクは高いこと，海外製造販売後安全性情報において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報告されていることから設定した。

使用上の注意（案）			設定の根拠
3. 相互作用			(1) 本剤は μ オピオイド受容体への拮抗作用を有し、オピオイド系薬剤を競合的に阻害すること、オピオイド系薬剤の離脱症状や過量投与による呼吸抑制のリスクが高い「オピオイド系薬剤」は本剤との併用はすべきではないことから設定した。 (2) 本剤は μ オピオイド受容体への拮抗作用を有し、オピオイド系薬剤を競合的に阻害することから設定した。
(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（トラムセット） ペチジン ペチジン・レバロルフアン（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，呼吸抑制等の中枢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。	
4. 副作用			国内第Ⅲ相試験の成績及び，企業中核データシートに記載から設定した。精神症状について，国内継続長期投与試験で1例
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）			

使用上の注意（案）					設定の根拠
種類/ 頻度	5% 以上	1～5% 未満	1% 未満	頻度 不明*	の幻聴が精神系の副作用として報告されている。また、海外のアルコール依存症患者（組み入れ時の Drinking Risk Level (DRL) が High 以上であった被験者）での臨床試験の統合データでは本剤とプラセボ間での精神系の有害事象が、本剤投与群でプラセボ群よりも高頻度で報告されており、欧州では企業中核データシートを基に、錯乱状態、幻覚、解離として添付文書（SPC）4.8 Undesirable effects にて注意喚起されているため、同様に注釈で注意喚起の記載を設定した。 認められた事象を添付文書（案）の副作用一覧へ反映するにあたり、「MedDRA（ver. 19.0）」の基本語（Preferred Term, PT）から一般的に分かりやすい用語へ読替えた。これらの読替え及び統合内容を「副作用用語読替え表」に示した。
精神神経系	浮動性めまい、傾眠、頭痛、不眠症	味覚異常、感覚鈍麻、睡眠の質低下、注意力障害	不安、抑うつ、易刺激性、睡眠障害、頭部不快感、無為、健忘、自律神経失調、体位性めまい、異常感覚、知覚過敏、仮面状顔貌、記憶障害、精神的機能障害、ミオクロヌス、鎮静、振戦、激越、無感情、不快気分、リビドー減退、気力低下、気分動揺、パニック発作、落ち着きのなさ、性的興奮障害	精神症状（錯乱、幻覚、幻視、幻聴、解離等） ^{注)} リビドー消失、悪夢、緊張、多幸気分、アカシジア、ジスキネジア、錯感覚、片頭痛、麻痺	
循環器		動悸、高血圧	頻脈、第一度房室ブロック、心室性期外収縮、心電図QT延長、低血圧、起立性低血圧	右脚ブロック、不整脈	
消化器	悪心、嘔吐	食欲減退、便秘、腹部不快感、腹部膨満、下痢、腹痛	口内乾燥、消化不良、流涎過多、口の感覚鈍麻、口の錯感覚、口角口唇炎、食欲亢進	胃腸炎、胃腸音異常、口腔知覚不全、硬便、大腸ポリープ、軟便、早期満腹	
血液			白血球減少症、白血球数増加、赤血球数減少	好中球数減少	
内分泌・代謝		高プロラクチン血症	血中プロラクチン減少、血中トリグリセリド増加、血中カリウム減少、血中ブドウ糖増加、体重増加、高脂血症、尿中ケトン体陽性	血中コレステロール増加、体重減少	
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、丘疹性皮疹	全身性皮疹、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、口渇、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	筋緊張、筋固縮	

使用上の注意（案）					設定の根拠
			稍冷感，冷感，熱感，灼熱感，発熱，疼痛，末梢腫脹，過敏症，花粉症，带状疱疹，関節痛，背部痛，筋痙縮，筋力低下		
*：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。					
5. 高齢者への投与 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。					安全性に対する一般的配慮のため設定した。
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⁾ 。〕					(1) 妊娠女性への使用経験が限られていること，アルコール摂取が胎児の発育に影響を与えること，動物実験（ウサギ）において，胎児に軽度の発育遅延が報告されていることから設定した。 (2) 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ことから設定した。
7. 適用上の注意 (1) 本剤を分割したり，粉碎しないこと。〔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。〕					(1) 動物実験（マウス）において，皮膚感作性試験で感作性が認められていることから設定した。 (2) 日薬連発第 240 号「PTP の誤飲対策について」（平成 8 年 3 月 27 日付）に基づき設定した。

副作用用語読替え表

事象読替え・統合後*の用語	読替え前の PT（基本語） MedDRA ver.19.0
不眠症	不眠症，中期不眠症，初期不眠症，早朝覚醒型不眠症
不安	不安，予期不安
抑うつ	抑うつ気分，抑うつ症状
精神症状（錯乱，幻覚，幻視，幻聴，解離等）	幻覚，幻視，幻聴，錯乱状態，解離，触覚性幻覚，体感幻覚
悪夢	悪夢，異常な夢
高血圧	高血圧，血圧上昇
腹痛	上腹部痛，腹痛，下腹部痛
胃腸炎	胃腸炎，胃炎
白血球減少症	白血球減少症，白血球数減少
高プロラクチン血症	高プロラクチン血症，血中プロラクチン増加

事象読替え・統合後*の用語	読替え前の PT（基本語） MedDRA ver.19.0
肝機能異常（AST（GOT），ALT（GPT）， γ -GTP，ALP，血中ビリルビンの増加等）	肝機能異常，肝機能検査異常，肝機能検査値上昇，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加， γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加，血中ビリルビン増加，血中アルカリホスファターゼ増加
頻尿	頻尿，夜間頻尿
二日酔い	アルコールによる宿酔，宿酔
花粉症	季節性アレルギー

* 統合による合算した頻度を〔使用上の注意〕4. 副作用に反映している。

1.9 一般的名称に係る文書

[JAN]

平成 28 年 10 月 17 日 薬生薬審査発 1017 第 1 号「医薬品の一般的名称について」により通知された。

一般的名称：（日本名）ナルメフェン塩酸塩水和物
（英 名）Nalmefene Hydrochloride Hydrate

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

[INN]

nalmefene (r-INN List 23, WHO Chronicle, Vol.37, No.6, 1983)

薬生薬審発 1017 第 1 号
平成 28 年 10 月 17 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）

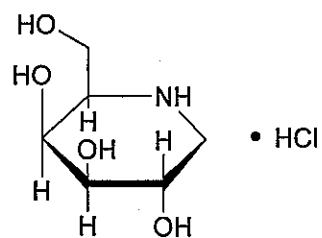
日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>

（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

登録番号 27-5-B2

JAN（日本名）：ミガーラストット塩酸塩

JAN（英 名）：Migalastat Hydrochloride



$C_6H_{13}NO_4 \cdot HCl$

(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール 一塩酸塩

(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-2-(Hydroxymethyl)piperidine-3,4,5-triol monohydrochloride

登録番号 27-5-B3

JAN (日本名) : ベンラリズマブ (遺伝子組換え)

JAN (英 名) : Benralizumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合 :

L鎖

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCGTSEDII NYLNWYQQKP GKAPKLLIYH
TSRLQSGVPS RFGSGSGTD FTLTISSLPQ EDFATYYCQQ GYTLPYTFGQ
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC

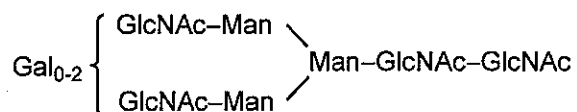
H鎖

EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYVIHWVRQR PGQGLAWMGY
INPYNDGTKY NERFKGKVTI TSDRSTSTVY MELSSLRSED TAVYLCGREG
IRYIGLLGDY WQGQTLVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ
TYICNVNHKP SNTKVDKKE PKSCDKHTC PPCAPELLG GPSVFLFPPK
PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY
NSTYRVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP
QVYTLPPSRD ELTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTPP
VLDSGDSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFCSS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG
K

H鎖 N301 : 糖鎖結合 ; H鎖 K451 : 部分的プロセッシング

L鎖C214-H鎖C224, H鎖C230-H鎖C230, H鎖C233-H鎖C233 : ジスフィルド結合

主な糖鎖の推定構造 :



C₆₄₉₂H₁₀₀₆₀N₁₇₂₄O₂₀₂₈S₄₂ (タンパク質部分, 4本鎖)

H鎖 C₂₂₁₁H₃₄₃₁N₅₈₇O₆₇₆S₁₅

L鎖 C₁₀₃₅H₁₆₀₃N₂₇₅O₃₃₈S₆

ベンラリズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトインターロイキン-5受容体αサブユニット抗体の相補性決定部、並びにヒトIgG1のフレームワーク部及び定常部からなる。ベンラリズマブは、糖タンパク質6-α-Lフコース転移酵素が欠損したチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ベンラリズマブは、451個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ1鎖)2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2本で構成される糖タンパク質(分子量: 約148,000)である。

Benralizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human interleukin-5 receptor α subunit monoclonal antibody and framework regions and constant regions derived from human IgG1. Benralizumab is produced in glycoprotein 6- α -L-fucosyltransferase-deficient Chinese hamster ovary cells. Benralizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains (γ 1-chains) consisting of 451 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.

登録番号 27-5-B4

JAN (日本名) : セルリポナーゼ アルファ (遺伝子組換え)

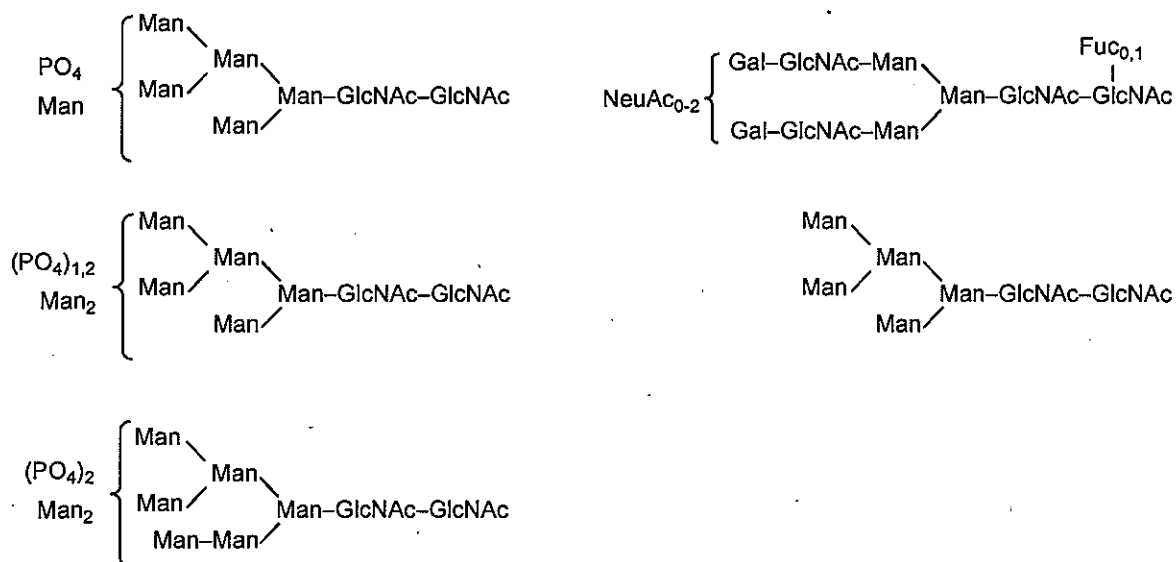
JAN (英名) : Cerliponase Alfa (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合:

SYSPEPDQRR	TLPPGWVSLG	RADPEEELSL	TFALRQQNVE	RLSELVQAVS
DPSSPQYGKY	LTLENVADLV	RPSPLTLHTV	QKWLLAAGAQ	KCHSVITQDF
LTCWLSIRQA	ELLLPGAEFH	HYVGGPTETH	VVRSPHPYQL	PQALAPHVDF
VGGLHREFPT	SSLRQRPEPQ	VTGTVGLHLG	VTPSVIRKRY	NLTSQDVGSG
TSNNSQACAQ	FLEQYFHDS	LAQFMRLFGG	NFAHQASVAR	VVGQQGRGRA
GIEASLDVQY	LMSAGANIST	WVYSSPGRHE	GQEPFLQWLM	LLSNESALPH
VHTVSYGDDE	DSLSSAYIQR	VNTELMKAAA	RGLTLLFASG	DSGAGCWSVS
GRHQFRPTFP	ASSPYVTTVG	GTSFQEPFLI	TNEIVDYISG	GGFSNVFPRP
SYQEEAVTKF	LSSSPHLPPS	SYFNASGRAY	PDVAALSDGY	WVVSNRVPIP
WVSGTSASTP	VFGGILSLIN	EHRILSGRPP	LGFLNPRLYQ	QHGAGLFDVT
RGCHESCLDE	EVEGQGFCSG	PGWDPVTGWG	TPNFPALLKT	LLNP

N191, N203, N267, N294, N424 : 糖鎖結合 ; N543, P544 : 部分的プロセッシング

主な糖鎖の推定構造:



C₂₆₅₇H₄₀₄₂N₇₃₄O₇₉₃S₁₁

セルリポナーゼ アルファは、遺伝子組換えヒトトリペプチジルペプチダーゼ I 酵素前駆体であり、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。セルリポナーゼ アルファは、544 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質（分子量：約 66,000）である。

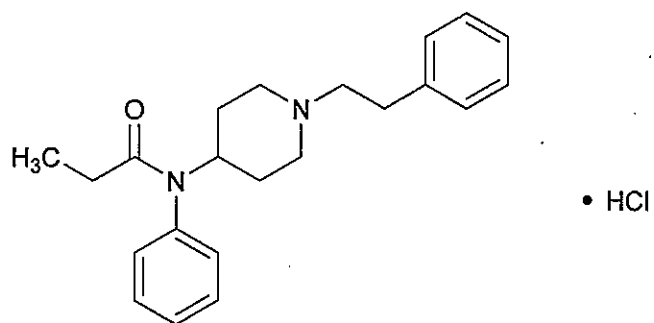
Cerliponase Alfa is a recombinant human tripeptidyl-peptidase I zymogen, produced in Chinese hamster ovary cells.

Cerliponase Alfa is a glycoprotein (molecular weight: ca. 66,000) consisting of 544 amino acid residues.

登録番号 27-5-B5

JAN（日本名）：フェンタニル塩酸塩

JAN（英名）：Fentanyl Hydrochloride



$C_{22}H_{28}N_2O \cdot HCl$

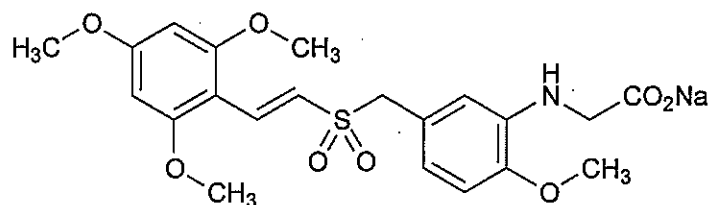
N-(1-フェネチルピペリジン-4-イル)-*N*-フェニルプロパンアミド 一塩酸塩

N-(1-Phenethylpiperidin-4-yl)-*N*-phenylpropanamide monohydrochloride

登録番号 27-5-B6

JAN（日本名）：リゴセルチブナトリウム

JAN（英名）：Rigosertib Sodium



$C_{21}H_{24}NNaO_8S$

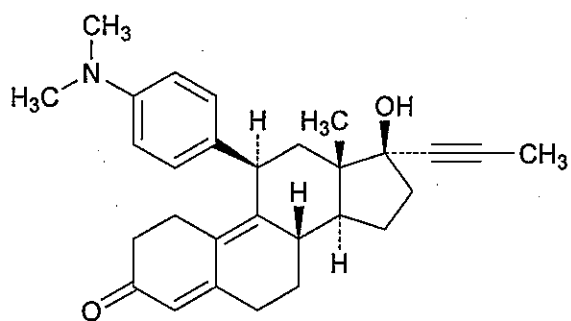
N-[2-メトキシ-5-({[(1*E*)-2-(2,4,6-トリメトキシフェニル)エテニル]スルホニル}メチル)フェニル]グリシン
ナトリウム

Monosodium *N*-[2-methoxy-5-({[(1*E*)-2-(2,4,6-trimethoxyphenyl)ethenyl]sulfonyl}methyl)phenyl]glycinate

登録番号 27-5-B8

JAN (日本名) : ミフェプリストン

JAN (英 名) : Mifepristone



$C_{29}H_{35}NO_2$

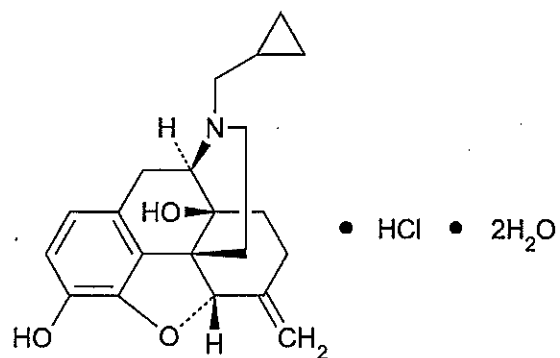
11β-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-17β-ヒドロキシ-17-(プロパ-1-イン-1-イル)エストラ-4,9-ジエン-3-オン

11β-[4-(Dimethylamino)phenyl]-17β-hydroxy-17-(prop-1-yn-1-yl)estra-4,9-dien-3-one

登録番号 27-5-B9

JAN（日本名）：ナルメフェン塩酸塩水和物

JAN（英 名）：Nalmefene Hydrochloride Hydrate



C₂₁H₂₅NO₃ • HCl • 2H₂O

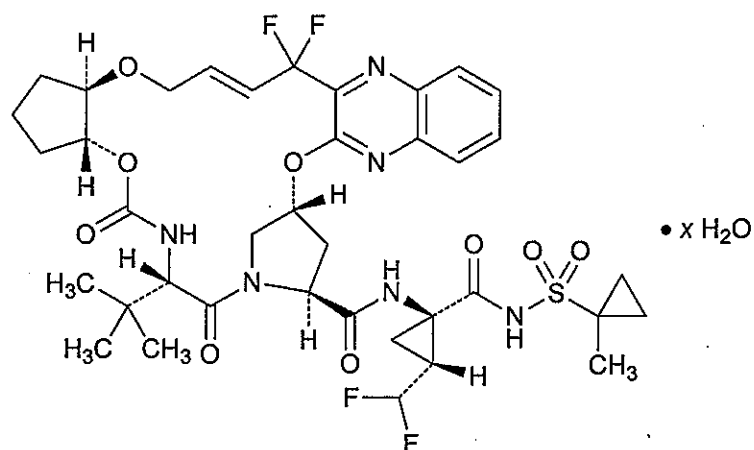
(5*S*)-17-(シクロプロピルメチル)-4,5-エポキシ-6-メチレンモルヒナン-3,14-ジオール 一塩酸塩二水和物

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

登録番号 27-5-B11

JAN (日本名) : グレカプレビル水和物

JAN (英名) : Glecaprevir Hydrate



C₃₈H₄₆F₄N₆O₉S • xH₂O

(3a*R*,7*S*,10*S*,12*R*,21*E*,24a*R*)-7-(1,1-ジメチルエチル)-*N*-{(1*R*,2*R*)-2-(ジフルオロメチル)-1-[(1-メチルシクロプロパン-1-スルホニル)カルバモイル]シクロプロピル}-20,20-ジフルオロ-5,8-ジオキソ-

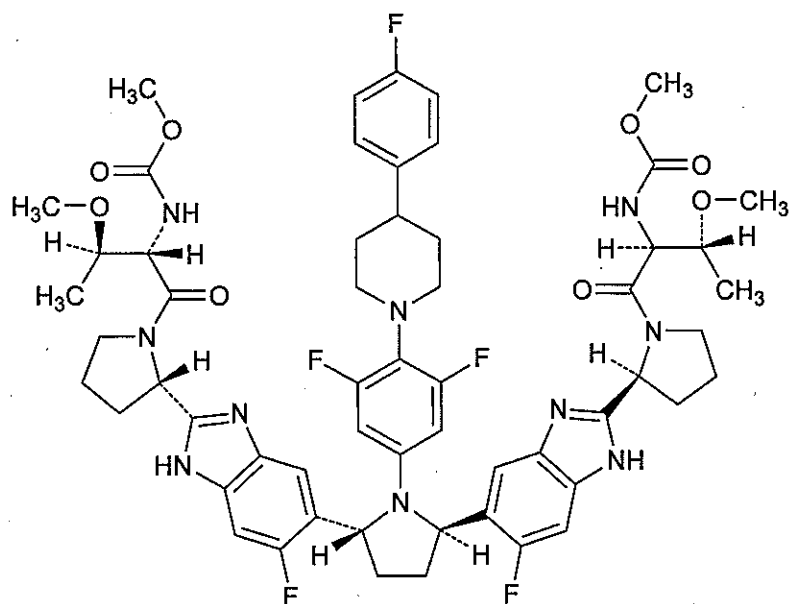
2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,23,24a-ドデカヒドロ-1*H*,10*H*-9,12-メタノシクロペンタ[18,19][1,10,17,3,6]トリオキサジアザシクロノナデシノ[11,12-*b*]キノキサリン-10-カルボキサミド 水和物

(3a*R*,7*S*,10*S*,12*R*,21*E*,24a*R*)-7-(1,1-Dimethylethyl)-*N*-{(1*R*,2*R*)-2-(difluoromethyl)-1-[(1-methylcyclopropane-1-sulfonyl)carbamoyl]cyclopropyl}-20,20-difluoro-5,8-dioxo-2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,23,24a-dodecahydro-1*H*,10*H*-9,12-methanocyclopenta[18,19][1,10,17,3,6]trioxadiazacyclononadecino[11,12-*b*]quinoxaline-10-carboxamide hydrate

登録番号 27-5-B12

JAN (日本名) : ピブレンタスビル

JAN (英名) : Pibrentasvir



C₅₇H₆₅F₅N₁₀O₈

N,N-([(2*R*,5*R*)-1-{3,5-ジフルオロ-4-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]フェニル}ピロリジン-2,5-ジイル]ビス{(6-フルオロ-1*H*-ベンズイミダゾール-5,2-ジイル)[(2*S*)-ピロリジン-2,1-ジイル][(2*S*,3*R*)-3-メトキシ-1-オキソブタン-1,2-ジイル}])ジカルバミン酸ジメチル

Dimethyl *N,N*-([(2*R*,5*R*)-1-{3,5-difluoro-4-[4-(4-fluorophenyl)piperidin-1-yl]phenyl}pyrrolidine-2,5-diyl]bis{(6-fluoro-1*H*-benzimidazole-5,2-diyl)[(2*S*)-pyrrolidine-2,1-diyl][(2*S*,3*R*)-3-methoxy-1-oxobutane-1,2-diyl}])dicarbamate

登録番号 28-1-B4

JAN (日本名) : アベルマブ (遺伝子組換え)

JAN (英 名) : Avelumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合 :

L鎖

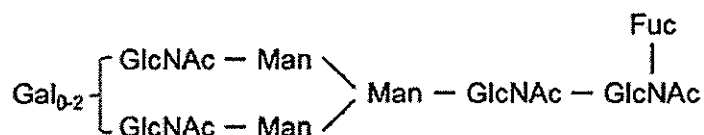
QSALTQPASV SGSPGQSITI SCTGTSSDVG GYNYVSWYQQ HPGKAPKLMI
YDVSNRPSGV SNRFSGSKSG NTASLTISGL QAEDEADYYC SSYTSSSTRV
FGTGTKVTVL GQPKANPTVT LFPPSSEELQ ANKATLVCLI SDFYPGAVTV
AWKADGSPVK AGVETTKPSK QSNNKYAASS YLSLTPEQWK SHRSYSCQVT
HEGSTVEKTV APTECS

H鎖

EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYIMMWVRQA PGKGLEWVSS
IYPSGGITFY ADTVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARIK
LGTVTTVDYW GQGTILTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAAIGCLVK
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT
YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP
KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ
VYTLPPSRDE LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV
LDSGDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK

L鎖 Q1 : 部分的ピログルタミン酸 ; H鎖 N300 : 糖鎖結合 ; K450 : 部分的プロセシング
L鎖C215-H鎖C223, H鎖C229-H鎖C229, H鎖C232-H鎖C232 : ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造 :



C₆₃₇₄H₉₈₉₈N₁₆₉₄O₂₀₁₀S₄₄ (タンパク質部分, 4 本鎖)

H鎖 C₂₁₉₄H₃₄₁₀N₅₇₈O₆₇₀S₁₆

L鎖 C₉₉₃H₁₅₄₃N₂₆₉O₃₃₅S₆

アベルマブは、ヒトプログラム細胞死リガンド1 (PD-L1) に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。アベルマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。アベルマブは、450 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ 1 鎖) 2 本及び 216 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (λ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量: 約 147,000) である。

Avelumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against human programmed cell death-ligand 1 (PD-L1). Avelumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Avelumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 147,000) composed of 2 H-chains (γ 1-chains) consisting of 450 amino acid residues each and 2 L-chains (λ -chains) consisting of 216 amino acid residues each.

登録番号 28-2-B1

JAN (日本名) : ロノクトコグ アルファ (遺伝子組換え)

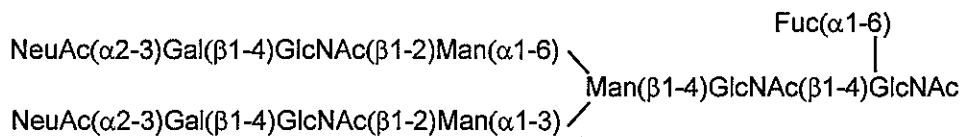
JAN (英 名) : Lonotocog Alfa (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合 :

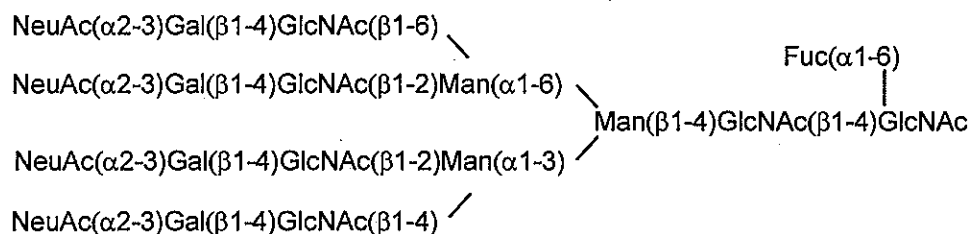
ATTRYYLGAV ELSWDYMQSD LGELPVDARF PPRVPKSFPF NTSVVYKCTL
FVEFTDHLFN IAKPRPPWMG LLGPTIQAEV YDTVVITLKN MASHPVSLHA
VGVSYWKASE GAEYDDQTSQ REKEDDKVFP GGSHTYVWQV LKENGPMASD
PLCLTYSYLS HVDLVKDLNS GLIGALLVCR EGSLAKEKTQ TLHKFILLFA
VFDEGKSWHS ETKNLSMQDR DAASARAWPK MHTVNGYVNR SLPGLIGCHR
KSVYWHVIGM GTTPEVHSIF LEGHTFLVRN HRQASLEISP ITFLTAQTLL
MDLGQFLLFC HISSHQHDGM EAYVKVDSCP EEPQLRMKNN EEAEDYDDL
TDSEMDVVRD DDDNSPSFIQ IRSVAKKHPK TWVHYIAAEE EDWDYAPLVL
APDDRSYKSQ YLNNGPQRIG RYKVKVRFMA YDDETFKTRE AIQHESGILG
PLLYGEVGDG LLIIFFKNQAS RPYNIYPHGI TDVRPLYSRR LPKGVKHLKD
FPILPGEIFK YKWTVTVEDG PTKSDPRCLT RYSSSFVNME RDLASGLIGP
LLICYKESVD QRGNQIMSDK RNVILFSVFD ENRSWYLTEN IQRFLPNPAG
VQLEDPEFQA SNIMHSINGY VFDSLQLSVC LHEVAYWYIL SIGAQTDFLS
VFFSGYTFKH KMYEDTLTL FPFSGETVFM SMENPGLWIL GCHNSDFRNR
GMTALLKVSS CDKNTGDYIE DSYEDISAYL LSKNNAIEPR SFSQNSRHPS
TRQKQFNATT IPENTTLQSD QEEIDYDDTI SVEMKKEDFD IYDEDENQSP
RSFQKTRHY FIAAVERLWD YGMSSSPHVL RNRAQSGSVP QFKKVVFQEF
TDGSFTQPLY RGELNEHLGL LGPYIRAEVE DNIMVTFRNQ ASRPYSFYSS
LISYEEDQRQ GAEPRKNFVK PNETKTYFWK VQHMAPTKD EFDCKAWAYF
SDVDLEKDVH SGLIGPLLVC HTNTLNPAHG RQVTVQEFAL FFTIFDETKS
WYFTENMERN CRAPCNIQME DPTFKENYRF HAINGYIMDT LPGLVMAQDQ
RIRWYLLSMG SNENIHSIHF SGHVFTVRKK EEYKMALYNL YPGVFETVEM
LPSKAGIWRV ECLIGEHLHA GMSTLFLVYS NKCQTPLGMA SGHIRDFQIT
ASGQYQWAP KLARLHYSGS INAWSTKEPF SWIKVDLLAP MIIHGKTQG
ARQKFSSLYI SQFIIMYSLD GKKWQTYRGN STGTLMVFFG NVDSSGIKHN
IFNPPIIARY IRLHPTHYSI RSTLRMELMG CDLNSCSMPL GMESKAISDA
QITASSYFTN MFATWSPSKA RLHLQGRSNA WRQVNNPKE WLQVDFQKTM
KVTGVTTQGV KSLTSMYVK EFLISSQDG HQWTLFFQNG KVKVFQGNQD
SFTPVVNSLD PPLLTRYLRI HPQSWVHQIA LRMEVLGCEA QDLY

Y346, Y718, Y719, Y723, Y776, Y792 : 硫酸化 ; N41, N239, N757, N764, N922, N1230 : 糖鎖結合 ; S741, S743, S746, T759, T760, T765, T766, S769, S781 : 糖鎖結合可能部位

N41


$$\text{NeuAc} \begin{cases} (\alpha 2-3)\text{Gal}(\beta 1-4)\text{GlcNAc}(\beta 1-2)\text{Man}(\alpha 1-6) \\ (\alpha 2-3)\text{Gal}(\beta 1-4)\text{GlcNAc}(\beta 1-2)\text{Man}(\alpha 1-3) \end{cases} \text{Man}(\beta 1-4)\text{GlcNAc}(\beta 1-4)\text{GlcNAc}$$

$\text{NeuAc}(\alpha 2-3)\text{Gal}(\beta 1-4)\text{GlcNAc}(\beta 1-6)$
 $\text{NeuAc}(\alpha 2-3)\text{Gal}(\beta 1-4)\text{GlcNAc}(\beta 1-2)\text{Man}(\alpha 1-6)$
 $\text{NeuAc}(\alpha 2-3)\text{Gal}(\beta 1-4)\text{GlcNAc}(\beta 1-2)\text{Man}(\alpha 1-3)$


$$\text{NeuAc}_{1,2} \begin{cases} (\alpha 2-3)\text{Gal}(\beta 1-4)\text{GlcNAc}(\beta 1-2)\text{Man}(\alpha 1-6) \\ (\alpha 2-3)\text{Gal}(\beta 1-4)\text{GlcNAc}(\beta 1-2)\text{Man}(\alpha 1-3) \end{cases} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{l} \text{Man}(\beta 1-4)\text{GlcNAc}(\beta 1-4)\text{GlcNAc} \\ \text{Man}(\beta 1-4)\text{GlcNAc}(\beta 1-4)\text{GlcNAc} \end{array} \begin{array}{l} \text{Fuc}(\alpha 1-6) \\ | \\ \text{GlcNAc} \end{array}$$
$$\text{Man}_{2,3} \begin{cases} (\alpha 1-2)\text{Man}(\alpha 1-6) \\ (\alpha 1-2)\text{Man}(\alpha 1-3) \end{cases} \rightarrow \text{Man}(\alpha 1-6) \rightarrow \text{Man}(\beta 1-4)\text{GlcNAc}(\beta 1-4)\text{GlcNAc}$$
$$\begin{array}{c} \text{NeuAc}_{0,1} \\ | \\ \text{NeuAc-Gal-GalNAc} \end{array}$$

JAN
17

ロノクトコグ アルファは、遺伝子組換えヒト血液凝固第 VIII 因子類縁体であり、ヒト血液凝固第 VIII 因子の 1~764 番目及び 1653~2332 番目のアミノ酸に相当する。ロノクトコグ アルファは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ロノクトコグ アルファは、1,444 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質（分子量：約 170,000）である。

Lonotocog Alfa is a recombinant human blood coagulation factor VIII analog corresponding to amino acids 1-764 and 1653-2332 of human blood coagulation factor VIII. Lonotocog Alfa is produced in Chinese hamster ovary cells. Lonotocog Alfa is a glycoprotein (molecular weight: ca. 170,000) consisting of 1,444 amino acid residues.

※ JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances

In accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Sub-

stances,¹ notice is hereby given that the following are selected as recommended international nonproprietary names.

The inclusion of a name in the

lists of recommended international nonproprietary names does not imply any recommendation for the use of the substance in medicine or pharmacy.

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 23²

<i>Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)</i>	<i>Chemical Name or Description and Molecular Formulae</i>
acefluranolum acefluranol	4,4'-[(1 <i>RS</i> ,2 <i>SR</i>)-1-ethyl-2-methylethylene]bis[6-fluoropropocatechol] tetraacetate C ₂₅ H ₁₃ F ₂ O ₈
acetyl-leucinum acetyl-leucine	<i>N</i> -acetyl-DL-leucine C ₈ H ₁₅ NO ₃
acidum fosmenicum fosmenic acid	(3-cyclohexen-1-yl)hydroxymethyl)phosphinic acid C ₇ H ₁₃ O ₃ P
acidum palmo-xiricum palmo-xiric acid	(±)-2-tetradecylglycidic acid C ₁₇ H ₃₂ O ₃
acodazolium acodazole	<i>N</i> -methyl-4'-[(7-methyl-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>f</i>]quinolin-9-yl)amino]acetanilide C ₂₆ H ₁₉ N ₅ O
adafenoxatum adafenoxate	2-(1-adamantylamino)ethyl (<i>p</i> -chlorophenoxy)acetate C ₂₆ H ₂₆ ClNO ₃
aditoprimum aditoprime	2,4-diamino-5-[4-(dimethylamino)-3,5-dimethoxybenzyl]pyrimidine C ₁₅ H ₂₁ N ₅ O ₂
alanosinum alanosine	(-)-(S)-2-amino-3-(hydroxynitrosamino)propionic acid C ₃ H ₇ N ₃ O ₄
-l-fuzosinum l-fuzosin	(±)- <i>N</i> -[3-[(4-amino-6,7-dimethoxy-2-quinazolinyl)methylamino]propyl]tetrahydro-2-furamide C ₁₉ H ₂₇ N ₅ O ₄
alpiopridum alpiopride	(±)- <i>N</i> -[(1-allyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-4-amino-5-(methylsulfamoyl)- <i>o</i> -anisamide C ₁₇ H ₂₆ N ₄ O ₄ S

¹ *Off. Rec. Wld Hlth Org.*, 1955, 60, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, 173, 10 (Resolution EB43.R9)

² Other lists of recommended international nonproprietary names can be found in *Chron. Wld Hlth Org.*, 1955,

9, 185; *WHO Chronicle*, 1959, 13, 106, 463; 1962, 16, 101, 1965, 19, 165, 206, 249; 1966, 20, 421; 1967, 21, 538, 1968, 22, 463, 1969, 23, 490, 1970, 24, 526; 1971, 25, 476; 1972, 26, 476, 1973, 27, 453, Supplements to *WHO Chronicle*,

1974, Vol. 28, No. 10; 1975, Vol. 29, No. 10; 1976, Vol. 30, No. 10; 1977, Vol. 31, No. 10; 1978, Vol. 32, No. 10; 1979, Vol. 33, No. 10; 1980, Vol. 34, No. 10, Vol. 35, No. 5, Vol. 36, No. 6.

*Recommended International
Nonproprietary Name (Latin, English)*

Chemical Name or Description and Molecular Formulae

anipamilum anipamil	2-[3-[(<i>m</i> -methoxyphenethyl)methylamino]propyl]-2-(<i>m</i> -methoxyphenyl)- tetradecanenitrile C ₃₄ H ₅₂ N ₂ O ₂
apovincaminum apovincamine	methyl (3 α ,16 α)-eburnamenine-14-carboxylate or methyl (13a <i>S</i> ,13b <i>S</i>)-13a- ethyl-2,3,5,6,13a,13b-hexahydro-1 <i>H</i> -indolo[3,2,1- <i>de</i>]pyrido[3,2,1- <i>ij</i>][1,5]naph- thyridine-12-carboxylate C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₂
arotinololum arotinolol	($\pm$)-5-[2-[[3-(<i>tert</i> -butylamino)-2-hydroxypropyl]thio]-4-thiazolyl]-2-thiophene- carboxamide C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O ₂ S ₃
aztreonamum aztreonam	(<i>Z</i>)-2-[[[2-amino-4-thiazolyl][[(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2-methyl-4-oxo-1-sulfo-3-azetidinyl]car- bamoyl]methylene]amino]oxy]-2-methylpropionic acid C ₁₃ H ₁₇ N ₅ O ₆ S ₂
bambuterolum bambuterol	($\pm$)-5-[2-(<i>tert</i> -butylamino)-1-hydroxyethyl]- <i>m</i> -phenylene bis(dimethylcarba- mate) C ₁₈ H ₂₉ N ₃ O ₅
balsalazidum balsalazide	(<i>E</i>)-5-[[<i>p</i> -[(2-carboxyethyl)carbamoyl]phenyl]azo]salicylic acid C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₆
bendamustinum bendamustine	5-[bis(2-chloroethyl)amino]-1-methyl-2-benzimidazolebutyric acid C ₁₆ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ O ₂
bifepramidum bifepamide	($\pm$)- <i>N</i> -[2-(diethylamino)ethyl]- α -methyl-4-biphenylacetamide C ₂₁ H ₂₈ N ₂ O
bisoprololum bisoprolol	($\pm$)-1-[[α -(2-isopropoxyethoxy)- <i>p</i> -tolyl]oxy]-3-(isopropylamino)-2-propanol C ₁₈ H ₃₁ NO ₄
bithionoloxidum bithionoloxide	2,2'-sulfinylbis[4,6-dichlorophenol] C ₁₂ H ₆ Cl ₄ O ₃ S
bromadolinum bromadoline	<i>trans</i> - <i>p</i> -bromo- <i>N</i> -[2-(dimethylamino)cyclohexyl]benzamide C ₁₅ H ₂₁ BrN ₂ O
bucladesinum bucladesine	<i>N</i> -(9- β -D-ribofuranosyl-9 <i>H</i> -purin-6-yl) butyramide cyclic 3',5'-(hydrogen phos- phate) 2'-butyrate C ₁₈ H ₂₄ N ₅ O ₈ P
bucromaronum bucromarone	2-[4-[3-(diethylamino)propoxy]-3,5-dimethylbenzoyl]chromone C ₂₉ H ₃₇ NO ₄
butantronum butantrone	10-butyryl-1,8-dihydroxyanthrone C ₁₈ H ₁₆ O ₃
carboplatinum carboplatin	<i>cis</i> -diammine(1,1-cyclobutanedicarboxylato)platinum C ₆ H ₁₂ N ₂ O ₄ Pt
carmellosum carmellose	polycarboxymethyl ether of cellulose

*Recommended International
Nonproprietary Name (Latin, English)*

Chemical Name or Description and Molecular Formulae

lorazepam lorazepam	2-(2-aminoacetamido)-4'-chloro-2'-(<i>o</i> -chlorobenzoyl)- <i>N</i> -methylacetanilide $C_{15}H_{17}Cl_2N_3O_3$
magaldratum magaldrate	aluminium magnesium hydroxide sulfate, hydrate (anhydrous) $(Al_5Mg_{10}(OH)_{31}(SO_4)_2 \cdot xH_2O)$
mecobalaminum mecobalamin	cobinamide, <i>Co</i> -methyl deriv., hydroxide, dihydrogen phosphate (ester), inner salt, 3'-ester with 5,6-dimethyl-1- α -D-ribofuranosylbenzimidazole $C_{63}H_{91}CoN_{13}O_{14}P$
menabitanum menabitan	$(\pm)$ -8-(1,2-dimethylheptyl)-1,3,4,5-tetrahydro-5,5-dimethyl-2-(2-propynyl)-2 <i>H</i> -[1]benzopyrano[4,3- <i>c</i>]pyridin-10-yl α ,2-dimethyl-1-piperidinebutyrate $C_{37}H_{56}N_2O_3$
mepixanoxum mepixanox	3-methoxy-4-(piperidinomethyl)xanthen-9-one $C_{20}H_{21}NO_3$
mexafyllinum mexafylline	3-(3-cyclohexen-1-ylmethyl)-1,8-dimethylxanthine $C_{14}H_{16}N_4O_2$
mifobatum mifobate	dimethyl (<i>p</i> -chloro- α -hydroxybenzyl)phosphonate, dimethyl phosphate $C_{11}H_{17}ClO_7P_2$
milacemidum milacemide	2-(pentylamino)acetamide $C_7H_{16}N_2O$
mitindomidum mitindomide	tricyclo[4.2.2.0 ^{2,5}]dec-9-ene-3,4,7,8-tetracarboxylic 3,4:7,8-diimide $C_{14}H_{12}N_2O_4$
monoxerutinum monoxerutin	3,3',4',5'-tetrahydroxy-7-(2-hydroxyethoxy)flavone 3-[6- <i>O</i> -(6-deoxy- α -L-mannopyranosyl)- β -D-glucopyranoside] $C_{29}H_{34}O_{17}$
moxonidinum moxonidine	4-chloro-5-(2-imidazolin-2-ylamino)-6-methoxy-2-methylpyrimidine $C_9H_{12}ClN_5O$
murabutidum murabutide	2-acetamido-3- <i>O</i> -[[(<i>R</i>)-1-[[[<i>S</i>]-1-[[[<i>R</i>]-3-carbamoyl-1-carboxypropyl]carbamoyl]ethyl]carbamoyl]ethyl]-2-deoxy-D-glucopyranose, butyl ester $C_{23}H_{40}N_4O_{11}$
nabazenilum nabazenil	3-(1,2-dimethylheptyl)-7,8,9,10-tetrahydro-6,6,9-trimethyl-6 <i>H</i> -dibenzo[<i>b,d'</i>]pyran-1-yl hexahydro-1 <i>H</i> -azepine-1-butylate $C_{35}H_{55}NO_3$
nacartocinum nacartocin	1-(3-mercaptopropionic acid)-2-[3-(<i>p</i> -ethylphenyl)-L-alanine]-6-(L-2-aminobutyric acid)oxytocin $C_{46}H_{71}N_{11}O_{11}S$
nafimidonum nafimidone	2-imidazol-1-yl-2'-acetophenone $C_{15}H_{12}N_2O$
nalmeffenum nalmeffene	17-(cyclopropylmethyl)-4,5 α -epoxy-6-methylenemorphinan-3,14-diol $C_{21}H_{25}NO_3$

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances

In accordance with article 3 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances,¹ notice is hereby given that the following names are under consideration by the World Health Organization as Proposed International Nonproprietary Names.

Comments on, or formal objections to, the proposed names may be forwarded by any person to the Pharmaceuticals unit of the World Health Organization within four months of the date of their publication in the *WHO Chronicle*, e.g. for List 49 Prop. INN not later than 31 August 1983.

The inclusion of a name in the lists of proposed international nonproprietary names does not imply any recommendation for the use of the substance in medicine or pharmacy.

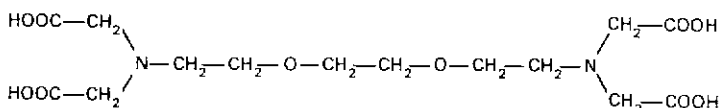
Proposed International Nonproprietary Names (Prop. INN): List 49²

Proposed International
 Nonproprietary Name (Latin, English)

Chemical Name or Description, Molecular and Graphic Formulae
 Chemical Abstracts Service (CAS) registry number

acidum egtazicum
 egtazic acid

[ethylenebis(oxyethylenenitrilo)]tetraacetic acid
 $C_{14}H_{24}N_2O_{10}$ 67-42-5



Comprehensive information on the INN programme can be found in: WHO Technical Report Series, No. 581, 1975 (*Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances* Twentieth Report of the WHO Expert Committee), ISBN 92 4 120581 4 (price: Sw. fr. 6.-); an account of this publication will be found on page 24 of this Supplement (Annex 2). All names from Lists 1-47 of Proposed International Nonproprietary Names, together with a molecular formula index, will be found in: *International Nonproprietary Names (INN) for Pharmaceutical Substances. Cumulative List No. 6, 1982*, World Health Organization, Geneva (ISBN 92 4 056013 0) (price: Sw. fr. 55.-). This publication consists, in the main, of a computer printout which groups together all the proposed and recommended international nonproprietary names (INN)—in Latin, English, French, Russian, and Spanish—published up to April 1982. The printout also indicates in which of the 47 individual lists of proposed names and 21 lists of recommended names each INN was originally published, and gives references to national nonproprietary names, pharmacopoeia monographs, and other sources. In addition, the list contains molecular formulae and Chemical Abstracts Service registry numbers. For easy reference, national nonproprietary names that differ from INN, molecular formulae, and Chemical Abstracts Service registry numbers are indexed in a series of annexes. A final annex describes the procedure for selecting recommended INN and outlines the general principles to be followed in devising these names. All the textual material published in this volume appears in both English and French.

These publications may be obtained, direct or through booksellers, from the sales agents listed on the back cover of the *WHO Chronicle*. Orders from countries where sales agents have not yet been appointed may be addressed to: World Health Organization, Distribution and Sales Service, 1211 Geneva 27, Switzerland.

¹ See Annex 1, p. 23

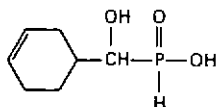
² Other lists of proposed and recommended international nonproprietary names can be found in *Cumulative List No. 6, 1982*.

Proposed International
Nonproprietary Name (Latin, English)

Chemical Name or Description, Molecular and Graphic Formulae
Chemical Abstracts Service (CAS) registry number

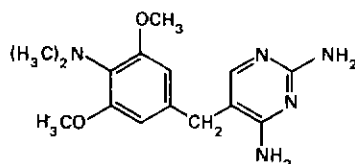
acidum fosmenicum
fosmenic acid

(3-cyclohexen-1-ylhydroxymethyl)phosphinic acid
 $C_7H_{13}O_3P$ 13237-70-2



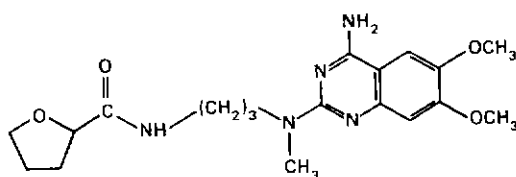
aditoprimum
aditoprimum

2,4-diamino-5-[4-(dimethylamino)-3,5-dimethoxybenzyl]pyrimidine
 $C_{15}H_{21}N_5O_2$ 56066-63-8



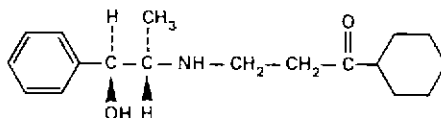
alfuzosinum
alfuzosin

(±)-N-[3-[(4-amino-6,7-dimethoxy-2-quinazolinyl)methylamino]propyl]tetrahydro-2-furamide
 $C_{19}H_{27}N_5O_4$ 81403-80-7



alifedrinum
alifedrine

1-cyclohexyl-3-[[[αS,βR]-β-hydroxy-α-methylphenethyl]amino]-1-propanone
 $C_{19}H_{27}NO_2$ 78756-61-3



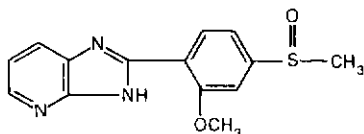
AMENDMENTS TO PREVIOUS LISTS

Vol. 34, No. 9

International Nonproprietary Names (Prop. INN): List 44

p. 22 sulmazolum
 sulmazole

replace chemical name and graphic formula by: 2-[2-methoxy-4-(methylsulfinyl)phenyl]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine



Vol. 35, No. 5

International Nonproprietary Names (Prop. INN): List 46

p. 7 *delete*
 disoprofolum
 disoprofol

insert
 propofolum
 propofol

Vol. 36, No. 2

International Nonproprietary Names (Prop. INN): List 47

p. 11 *delete*
 nalmetrenum
 nalmetrene

insert
 nalmefenum
 nalmejene

p. 16 eptamestrol/etamestrol

replace correction under List 46 p. INN (WHO Chronicle, Vol. 35, No. 5) by the following.

p. 8 *delete*
 eptamestrolum
 eptamestrol

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances

In accordance with article 3 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances,¹ notice is hereby given that the following names are under consideration by the World Health Organization as Proposed International Nonproprietary Names.

Comments on, or formal objections to, the proposed names may be forwarded by any person to the Pharmaceuticals unit of the World Health Organization within four months of the date of their publication in the *WHO Chronicle*, e.g. for List 47 Prop. INN not later than 31 August 1982.

The inclusion of a name in the lists of proposed international nonproprietary names does not imply any recommendation for the use of the substance in medicine or pharmacy.

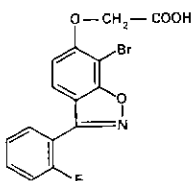
Proposed International Nonproprietary Names (Prop. INN): List 47²

Proposed International
Nonproprietary Name (Latin, English)

Chemical Name or Description, Molecular and Graphic Formulae
Chemical Abstracts Service (CAS) registry number

acidum halocrinicum
halocrinic acid

[[7-bromo-3-(*o*-fluorophenyl)-1,2-benzisoxazol-6-yl]oxy]acetic acid
C₁₅H₉BrFNO₄ 72481-99-3



Comprehensive information on the INN programme can be found in: WHO Technical Report Series, No. 581, 1975 (*Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances* Twentieth Report of the WHO Expert Committee), ISBN 92 4 120581 4 (price Sw. fr. 6 -), an account of this publication will be found on page 16 of this Supplement (Annex 2). All names from Lists 1-37 of Proposed International Nonproprietary Names, together with a molecular formula index, will be found in *International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances Cumulative list No. 5, 1977*, World Health Organization, Geneva, 1977 (ISBN 92 4 058011 4) (price Sw. fr. 48 -). This publication consists, in the main, of a computer printout which groups together all the proposed and recommended international nonproprietary names (INN)-in Latin, English, French, Russian, and Spanish-published up to March 1977. The printout also indicates in which of the 37 individual lists of proposed names and 16 lists of recommended names, each INN was originally published, and gives references to national nonproprietary names, pharmacopoeia monographs, and other sources. In addition, the list contains molecular formulae and Chemical Abstracts Service registry numbers. For easy reference, national nonproprietary names that differ from INN, molecular formulae, and Chemical Abstracts Service registry numbers are indexed in a series of annexes. A final annex describes the procedure for selecting recommended INN and outlines the general principles to be followed in devising these names. All the textual material published in this volume appears in both English and French.

These publications may be obtained, direct or through booksellers, from the sales agents listed on the back cover of the *WHO Chronicle*. Orders from countries where sales agents have not yet been appointed may be addressed to: World Health Organization, Distribution and Sales Service, 1211 Geneva 27, Switzerland.

¹ See Annex 1, p. 17.

² Other lists of proposed international nonproprietary names can be found in *Chron. Wld Hlth Org.*, 1953, 7, 299; 1954, 8, 216, 313; 1956, 10, 28; 1957, 11, 231; 1958, 12, 102; *WHO Chronicle*, 1959, 13, 105; 1960, 14, 168, 244; 1961, 15, 314; 1962, 16, 385; 1963, 17, 389; 1964, 18, 433; 1965, 19, 446; 1966, 20, 216; 1967, 21, 70, 478; 1968, 22, 112, 407; 1969, 23, 183, 418; 1970, 24,

119, 413; 1971, 25, 123, 415; 1972, 26, 121, 414; 1973, 27, 120, 330; 1974, 28, 133; supplements to *WHO Chronicle*, 1974, Vol. 28, No. 9, 1975, Vol. 29, No. 3, No. 9, 1976, Vol. 30, No. 3, No. 9; 1977, Vol. 31, No. 3, No. 9; 1978, Vol. 32, No. 3, No. 9, 1979, Vol. 33, No. 3, No. 9; 1980, Vol. 34, No. 3, No. 9; 1981, Vol. 35, No. 3, No. 5.

Lists or recommended international nonproprietary names were published

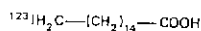
in *Chron. Wld Hlth Org.*, 1955, 9, 185; *WHO Chronicle*, 1959, 13, 106, 463; 1962, 16, 101; 1965, 19, 165, 206, 249; 1966, 20, 421; 1967, 21, 538; 1968, 22, 463; 1969, 23, 490; 1970, 24, 526; 1971, 25, 476; 1972, 26, 476; 1973, 27, 453; supplements to *WHO Chronicle*, 1974, Vol. 28, No. 10; 1975, Vol. 29, No. 10; 1976, Vol. 30, No. 10, 1977, Vol. 31, No. 10; 1978, Vol. 32, No. 10; 1979, Vol. 33, No. 10, 1980, Vol. 34, No. 10; 1981, Vol. 35, No. 2.

Proposed International
Nonproprietary Name (Latin, English)

Chemical Name or Description, Molecular and Graphic Formulae
Chemical Abstracts Service (CAS) registry number

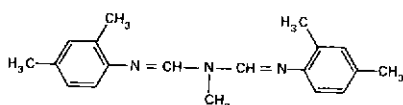
acidum iodocetylicum (^{123}I)
iodocetylic acid (^{123}I)

16-iodo- ^{123}I -hexadecanoic acid
 $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{IO}_2$ 54510-20-2



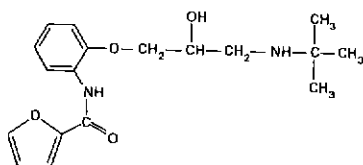
amitrazum
amitraz

N-methyl-*N'*-2,4-xylyl-*N*-(*N*-2,4-xylylformimidoyl)formamidine
 $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3$ 33089-61-1



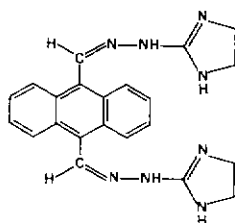
ancarololum
ancarolol

(±)-2'-[3-(*tert*-butylamino)-2-hydroxypropoxy]-2-furananilide
 $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ 75748-50-4



bisantrenum
bisantrene

9,10-anthracenedicarboxaldehyde bis(2-imidazolin-2-ylhydrazone)
 $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4$ 78186-34-2

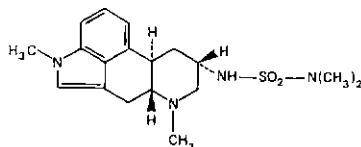


Proposed International
Nonproprietary Name (Latin, English)

Chemical Name or Description, Molecular and Graphic Formulae
Chemical Abstracts Service (CAS) registry number

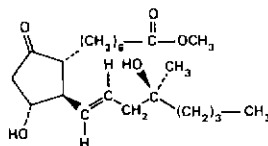
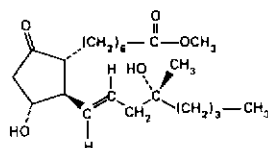
mesulerginum
mesulergine

N'-(1,6-dimethylergolin-8 α -yl)-*N,N*-dimethylsulfamide
C₁₈H₂₆N₄O₂S 64795-35-3



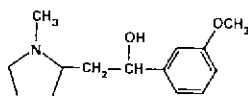
misoprostolum
misoprostol

(±)-methyl (1*R*,2*R*,3*R*)-3-hydroxy-2-[(*E*)-(4*RS*)-4-hydroxy-4-methyl-1-octenyl]-5-oxocyclopentaneheptanoate
C₂₂H₃₈O₅ 59122-46-2



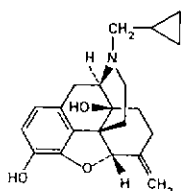
moxifadolum
moxifadol

(α *RS*,2*RS*; α *RS*,2*SR*)- α -(*m*-methoxyphenyl)-1-methyl-2-pyrrolidineethanol
C₁₄H₂₁NO₂ 71157-61-4

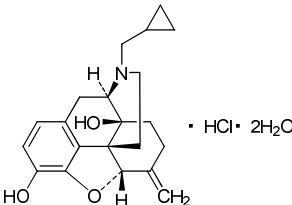


nalmetrenum
nalmetrene

17-(cyclopropylmethyl)-4,5 α -epoxy-6-methylenemorphinan-3,14-diol
C₂₁H₂₅NO₃ 55096-26-9



1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(5S)-17-(Cyclopropylmethyl)-4,5-epoxy-6-methylenemorphinan-3,14-diol(ナルメフェン)， その塩類及びその製剤					
構造式						
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。					
劇薬等の指定						
市販名及び有効成分・分量	原体：ナルメフェン塩酸塩水和物 製剤：セリンクロ錠10mg（1錠中にナルメフェン塩酸塩水和物10.959mg（ナルメフェン塩酸塩として10mg）を含む）					
毒性	単回					
	動物種	概略致死量（mg/kg）				
		強制経口	静脈内	皮下		
	マウス	♂：260，♀：200	♂♀：30	♂：500，♀：563		
	ラット	♂：300，♀：250	♂♀：45	♂：800，♀：910		
	ウサギ	♂：225，♀：330	♂：15，♀：14	♂♀：125		
	反復					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）	主な所見
	ラット	13週間	混餌	0，20，100，500	♂♀：100	100mg/kg/日以上：雌雄で体重増加抑制，摂餌量減少がみられた。
		52週間	混餌	0，30，100，300	♂♀：300	100mg/kg/日以上：雌雄で体重増加抑制，摂餌量減少がみられたが，1年間に及ぶ長期投与期間を通じ体重は増加傾向にあり，その他の検査で異常はみられなかった。

	イヌ	13 週間	強制 経口	0, 4, 20, 100	♂♀ : 20	100 mg/kg/日 : 雄 1 例, 雌 1 例が痙攣後に死亡, 別の雄 1 例は痙攣後に瀕死状態となり切迫屠殺した。死亡, 切迫屠殺例以外にも雌雄で流涎, 痙攣がみられた。	
		52 週間	強制 経口	0, 4, 16, 64	♂ : 4 ♀ : 16	16 mg/kg/日 : 雄で流涎, 痙攣, 雌で自発運動低下がみられた。 64 mg/kg/日 : 雌雄で流涎, 痙攣, 雄で振戦, 雌で自発運動低下がみられた。	
副作用 (臨床検査値 の異常を含む)	副作用発現率 307 例/432 例 = 71.1%						
	副作用の種類			件数		副作用の種類	
	悪心			134		嘔吐	
	浮動性めまい			69		不眠症	
	傾眠			55		倦怠感	
	頭痛			39			
会社名	大塚製薬株式会社 製剤 : 輸入						

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product; Nalmefene HCl Film-coated Tablets 10 mg JP	—	—	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.1	Components of the Drug Product; Nalmefene HCl Film-coated Tablets 10 mg JP	—	—	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.2-01	Drug Product; Nalmefene HCl Film-coated Tablets 10 mg JP	—	—	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.2-02	Comparative Dissolution of Nalmefene Hydrochloride Film-coated Tablets in Different Media; Bioequivalence Assessment Between 'PCTab2' and 'ITBM'; Bioequivalence Assessment Between 20 mg Film-coated Tablets and 10 mg Film-coated Tablets	—	—	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development; Nalmefene HCl Film-coated Tablets 10 mg JP	—	—	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.4	容器及び施栓系	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes; Nalmefene HCl Film-coated Tablets 10 mg JP	—	—	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.6	Compatibility; Nalmefene HCl Film-coated Tablets 10 mg JP	—	—	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.1	製造者	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.3.2	Batch Formula; Nalmefene HCl Film-coated Tablets 10 mg JP	—	—	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.3-01	Description of Manufacturing Process and Process Controls; Nalmefene HCl Film-coated Tablets 10 mg JP	—	—	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.3-02	製造工程及びプロセス・コントロール	—	—	—	国内	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates; Nalmefene HCl Film-coated Tablets 10 mg JP	—	—	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.5-01	Validation and/or Evaluation, Nalmefene film-coated tablets 10 mg, Report, Elaiapharm, JP		—		海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.5-02	ADDENDUM TO CMC_00026066 Nalmefene HCl Film-coated tablets 10 mg, Validation Report JP	—	—	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.1	Specification Selincro Excipients Compendial_JP	—	—	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.1	Specification Selincro Excipients Non- Compendial_JP	—	—	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.2	Analytical Procedure Selincro Excipients Compendial_JP	—	—	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.2	Analytical Procedure Selincro Excipients Non- Compendial_JP	—	—	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedure_JP	—	—	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.4	Justification of Specifications_JP	—	—	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin_JP	—	—	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.6	Novel Excipients_JP	—	—	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.2-01	Analytical Procedure, Standard Methods, Nalmefene Hydrochloride Film-coated Tablets 10 mg - JP	—	—	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.2-02	Analytical Procedure, Identification, Assay, Content Uniformity and Degradation products, Nalmefene Hydrochloride Film-coated Tablets 10 mg - JP	—	—	—	海外	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.P.5.2-03	Analytical Procedure Dissolution Nalmefene Hydrochloride Film-coated Tablets 10 mg - JP	—	—	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.2-04	試験方法（分析方法）	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-01	Validation of Identification by UV spectroscopy Nalmefene Hydrochloride Film-coated Tablets 20 mg - JP	—	—	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-02	Validation of HPLC method for Identification, Assay, Content uniformity and determination of Degradation products Nalmefene Hydrochloride Film-coated Tablets 5, 10 and 20 mg	—	—	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-03	Validation of HPLC method for Dissolution	—	—	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.4	ロット分析	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.5-01	不純物の特性	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.5-02	ICH M7 Drug Substance Conclusions	—	—	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.5-03	Internal Risk Assessment Summary, Elemental Impurities in Nalmefene film-coated Tablets 10 mg measured by ICP-OES, Lu-PF	—	—	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.6	ナルメフェン塩酸塩水和物錠10 mgの規格及び試験方法	大塚製薬株式会社 ██████	20██年█月 ～20██年█月	大塚製薬株式会社 製剤研究所	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.6	Reference Standard_JP	—	—	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.7	容器及び施栓系	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	—	—	—	国内	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.P.8.3-01	ナルメフェン塩酸塩水和物錠10 mgの長期保存試験（24箇月）	大塚製薬株式会社 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月 ～20[REDACTED]年[REDACTED]月	大塚製薬株式会社 製剤研究所	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3-02	ナルメフェン塩酸塩水和物錠10 mgの加速試験	大塚製薬株式会社 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月 ～20[REDACTED]年[REDACTED]月	大塚製薬株式会社 製剤研究所	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3-03	ナルメフェン塩酸塩水和物錠10 mgの光安定性試験	大塚製薬株式会社 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月 ～20[REDACTED]年[REDACTED]月	大塚製薬株式会社 製剤研究所	国内	社内資料	評価資料

4.2.1.1-01	Study 13: Biochemical Profile of Nalmefene	unknown	報告日19[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4.2.1.1-02	055-884-2011: In Vitro Pharmacological Profiling of Nalmefene (Lu AA36143)	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-03	054-884-2011: In Vitro Biochemical and Pharmacological Evaluation of Nalmefene (Lu AA36143)	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-04	Study 11: The Agonist and Antagonist Action of Nalmefene in the Guinea-Pig Ileum Preparation (NF-2)	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4.2.1.1-05	Study 12: In Vitro Biochemical and Pharmacological Evaluation of Nalmefene, Nalmefene Glucuronide, Nornalmefene, Bisnalmefene and Δ^7 -Nalmefene	[REDACTED]	—	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料
4.2.1.1-06	056-884-2011: In Vitro Biochemical and Pharmacological Evaluation of Nalmefene-3O-sulphate (Lu AF33153)	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-07	053-884-2011: In Vitro Biochemical and Pharmacological Evaluation of Nornalmefene-3O-sulphate (Lu AF33154)	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	[REDACTED]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-08	Study 2: Agonist and Antagonist Actions of Nalmefene in Rodents (NF-1)	unknown	—	[REDACTED]	海外	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.1.1-09	Study 5: In Vivo Pharmacology of Nornalmefene		—		海外	社内資料	参考資料
4.2.1.1-10	929-300 2011 040: Lu AA36143 Ex Vivo Receptor Occupancy of Nalmefene in the Rat Brain		報告日20 年 月 日	Lundbeck Research Inc	海外	社内資料	参考資料
4.2.1.1-11	063-845-2013: Determination of in Vivo Brain Opioid Receptor Binding of Lu AA36143 (Nalmefene) at 3 Different Doses Using LC-MS/MS		20 年 月 日～20 年 月 日	H. Lundbeck A/S	海外	社内資料	参考資料
4.2.1.1-12	NMF.FDA 1: Evaluation of the Effect of Nalmefene on Limited-access Ethanol Drinking		19 年 月 日～19 年 月 日		海外	社内資料	参考資料
4.2.1.1-13	NMF.FDA 2: Effect of Oral Nalmefene on Continuous Access Ethanol Drinking		19 年 月 日～19 年 月 日		海外	社内資料	参考資料
4.2.1.1-14	NMF.FDA 4: Repeated and Prolonged Nalmefene Treatment		19 年 月 日～19 年 月 日		海外	社内資料	参考資料
4.2.1.1-15	NMF.FDA 3: Continued Efficacy After Nalmefene Treatment		19 年 月 日～19 年 月 日		海外	社内資料	参考資料
4.2.1.3-01	BTT31-PD088: Effects of CPH-101 in the Irwin Test in Rats		20 年 月 日～20 年 月 日		海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3-02	BTT31-PD087: Effects of CPH-101 on Respiration Rate and Tidal Volume in Rats		20 年 月 日～20 年 月 日		海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3-03	BTT31-PD064: Effects of Nalmefene on Action Potential Parameters in Isolated Rabbit Purkinje Fibers		20 年 月 日～20 年 月 日		海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3-04	BTT31-PD079: Effect on HERG-1 Tail Currents Recorded From Stably Transfected HEK 293 Cells		20 年 月 日～20 年 月 日		海外	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.1.3-05	BTT31-PD025: Cardiovascular Effects of CPH-101 in Conscious, Telemetered Beagle Dogs	■■■■	20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3-06	Study 7: Cardiovascular Action of an Intravenous Dose of Nalrnefene in the Dog (NF-7)	■■■■	—	■■■■	海外	社内資料	参考資料
4.2.1.4-01	Study 4: The Effects of Nalmefene, Flumazenil and the Combination of Nalmefene and Flumazenil on the Induction of Seizures in Rats	■■■■	—	■■■■	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.1-01	90-43102: Validation of an Analytical Procedure for the Determination of Nalmefene and Nornalrnefene From Mouse Plasma by LC-MS/MS Method	■■■■	20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-02	90-43103 and 90-43104: Investigation Into Storage Stability of Nalmefene (NMF) and Nornalmefene (NN) in Dog and Mouse Plasma	■■■■	20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-03	BTT31-AD038: Partial Validation of the Bioanalytical LC-MS-method for Quantification of Nalmefene and Nornalmefene in Rat Plasma	■■■■	20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-04	12383: Investigation Into the Long-term Stability of Lu AA36143, Lu AE67947 and Lu AE67945 in Rat EDTA Plasma Stored in Polypropylene Tubes at -80°C	■■■■	20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	H. Lundbeck A/S	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-05	12422: Partial Validation of an Analytical Method for the Quantitative Determination of Free Lu AA36143 and Free Lu AE67947 in Rat EDTA Plasma Using Solid Phase Extraction Followed by Liquid Chromatography With Tandem Mass Spectrometric Detection	■■■■	20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	H. Lundbeck A/S	海外	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.2.1-06	12423: Partial Validation of an Analytical Method for the Quantitative Determination of Total Lu AA36143 and Total Lu AE67947 in Rat EDTA Plasma Using Solid Phase Extraction Followed by Liquid Chromatography With Tandem Mass Spectrometric Detection	■■■■■	20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	H. Lundbeck A/S	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-07	CRST 185: Determination of Nalmefene in Rabbit Plasma	■■■■■	20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	■■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-08	90-43101: Validation of an Analytical Procedure for the Determination of Nalmefene and Nornalmefene From Dog Plasma by LC-MS/MS Method	■■■■■	20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	■■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-09	12384: Validation of an Analytical Method for the Quantitative Determination of Free Lu AA36143 and Free Lu AE67947 in Dog EDTA Plasma Using Solid Phase Extraction Followed by Liquid Chromatography With Tandem Mass Spectrometric Detection	■■■■■	20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	H. Lundbeck A/S	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-10	13059: Partial Validation of an Analytical Method for the Quantitative Determination of Free Lu AE67947 in Dog EDTA Plasma Using Solid Phase Extraction Followed by Liquid Chromatography With Tandem Mass Spectrometric	■■■■■	20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	H. Lundbeck A/S	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-11	12386: Validation of an Analytical Method for the Quantitative Determination of Total Lu AA36143 and Total Lu AE67947 in Dog EDTA Plasma Using Solid Phase Extraction Followed by Liquid Chromatography With Tandem Mass Spectrometric Detection	■■■■■	20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	H. Lundbeck A/S	海外	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.2.1-12	12385: Investigation Into the Long-term Stability of Lu AA36143, Lu AE67947 and Lu AE67945 in Dog EDTA Plasma Stored in Polypropylene Tubes at -80°C		2000年11月1日～2001年11月1日	H. Lundbeck A/S	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.2-01	ADME-110: Disposition of Nalmefene HCl in the Rat and Dog Following Intravenous and Oral Administration		報告日1999年11月1日		海外	社内資料	参考資料
4.2.2.2-02	BTT31-PD097: Concentration of Nalmefene in Rat Plasma After a Single Oral Administration		2000年11月1日～2001年11月1日		海外	社内資料	評価資料
4.2.2.2-03	12536: Nalmefene: Disposition, Plasma Kinetics and Biliary Excretion in Han Wistar Rats Following a Single Oral Administration of 100 mg Free Base/kg (10 MBq/kg) of [¹⁴ C]-Nalmefene		2000年11月1日～2001年11月1日		海外	社内資料	評価資料
4.2.2.2-04	DAQL1000: Nalmefene Hydrochloride: Cardiovascular Effects, Plasma Analysis and Pharmacokinetic Analysis Following Single Oral and Intravenous Doses in Conscious, Telemetered Beagle Dogs		2000年11月1日～2001年11月1日		海外	社内資料	評価資料
4.2.2.2-05	12537: Nalmefene: Disposition and Plasma Kinetics in Beagle Dogs Following a Single Oral Administration of 4 mg Free Base/kg (4MBq/kg) of [¹⁴ C]-Nalmefene		2000年11月1日～2001年11月1日		海外	社内資料	評価資料
4.2.2.2-06	13900: Nalmefene: Feasibility Study for the In Vitro Evaluation of Transporter-interactions With [¹⁴ C]-Nalmefene		2000年11月1日～2001年11月1日		海外	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.2.3-01	12535: Nalmefene: Tissue Distribution in Han Wistar and Lister-Hooded Rats Following a Single Oral Administration of 100 mg Free Base/kg (10 MBq/kg) of [¹⁴ C]-Nalmefene	■■■■■	20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	■■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.3-02	DD-93-053-007: Whole Body Distribution of ¹⁴ C-Nalmefene in Rats After Intravenous Administration	■■■■■	報告日19■■年■■月■■日	■■■■■	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.3-03	DD-93-053-006: Serum Protein Binding and Blood/Plasma (Cb/Cp) Concentration Ratio Determinations for ¹⁴ C-Nalmefene in Rats and Dogs	■■■■■	報告日19■■年■■月■■日	■■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.3-04	BTT31-AD036: Nalmefene Protein Binding Study, In Vitro Study	■■■■■	20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	■■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.3-05	HRC/ANQ 60/930755: Placental Transfer and Milk Secretion Studies in the Rat After Single Intravenous Administration	■■■■■	19■■年■■月■■日～19■■年■■月■■日	■■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4-01	DD-93-053-005: In Vivo Metabolism of Nalmefene in the Rat and Dog Following Intravenous Administration	■■■■■	19■■年■■月■■日～19■■年■■月■■日	■■■■■	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.4-02	13081: Lu AA36143 (Nalmefene): Investigation of Metabolite Profiles in Plasma, Urine, and Faeces From Han Wistar Rats, Beagle Dogs and Humans and in Bile From Han Wistar Rats Following a Single Oral Administration of [¹⁴ C]-Nalmefene	■■■■■	20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	H. Lundbeck A/S	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4-03	14020: Lu AA36143 (Nalmefene): Identification and Characterisation of Nalmefene-3-O-sulfate (Lu AF33153) and Nornalmefene-3-O-sulfate (Lu AF33154)	■■■■■	20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	H. Lundbeck A/S	海外	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.2.4-04	17304: Lu AA36143 (Nalmefene): Calculation of Plasma Exposures and Plasma Exposure Ratios for [¹⁴ C]-Lu AA36143 and Its Circulating Human Metabolites in Male Han Wistar Rats, Male Beagle Dogs and Healthy Male Subjects Following a Single Oral Administration of [¹⁴ C]-Lu AA36143	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	H. Lundbeck A/S	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4-05	DD-93-053-004: In Vitro Metabolism of Nalmefene by Rat Liver Microsomes and Precision Cut Rat Liver Slices	■■■■■	19■■年■■月■■日～1 9■■年■■月■■日	■■■■■	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.4-06	13841: Nalmefene: Identification of the Human Hepatic Cytochrome P450 Isoenzymes Involved in the Metabolism of Nalmefene to Nornalmefene In Vitro	■■■■■	20■■年■■月■■日～2 0■■年■■月■■日	H. Lundbeck A/S	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4-07	13839: Nalmefene: In Vitro Evaluation of the UGT Metabolism of Nalmefene by Recombinant Human UGT Enzymes and Human Liver Microsomes	■■■■■	20■■年■■月■■日～2 0■■年■■月■■日	■■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4-08	13278: Nalmefene: In Vitro Evaluation of the Inhibitory Effect of Nalmefene, Lu AE67947, Lu AE67945 and Lu AF27193 on Human Hepatic Cytochrome P450 Enzyme Activity	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	■■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4-09	14244: Nalmefene: In Vitro Evaluation of the Inhibitory Effect of Lu AF33154 on Human Hepatic Cytochrome P450 Enzyme Activity (XT115048)	■■■■■	20■■年■■月■■日～2 0■■年■■月■■日	■■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4-10	13840: Nalmefene: In Vitro Evaluation of the Inhibitory Effect of Nalmefene on Human Hepatic Uridine Diphosphate Glucuronosyltransferase (UGT) Enzyme Activity	■■■■■	20■■年■■月■■日～20 ■■年■■月■■日	■■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4-11	13284: Lu AA36143 (Nalmefene): In Vitro Evaluation of Nalmefene as an Inducer of Cytochrome P450 in Fresh Cultured Human Hepatocytes	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	■■■■■	海外	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.2.4-12	16350: Lu AA36143: In Vitro Evaluation of the Inhibitory Effect of Nalmefene on Human Alcohol Dehydrogenase (ADH) Activity		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		海外	社内資料	評価資料
4.2.2.6-01	13901: Nalmefene: In Vitro Evaluation of the Interaction of Nalmefene With the Human Transporter Proteins MDR1, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1 and OAT3		20 年 月 日 ~ 2 0 年 月 日		海外	社内資料	評価資料
4.2.3.1-01	KP17/JF-1: Acute Mouse Oral LD ₅₀ Determination of Nalmefene		19 年 月 日 ~ 1 9 年 月 日		海外	社内資料	参考資料
4.2.3.1-02	KP5/JF-1: Acute Mouse Intravenous LD ₅₀ Determination of JF-1		19 年 月 日 ~ 19 年 月 日		海外	社内資料	参考資料
4.2.3.1-03	KP3/JF-1: Acute Mouse Subcutaneous LD ₅₀ Determination of JF-1		19 年 月 日 ~ 19 年 月 日		海外	社内資料	参考資料
4.2.3.1-04	KP18/JF-1: Acute Rat Oral LD ₅₀ Determination of Nalmefene		19 年 月 日 ~ 1 9 年 月 日		海外	社内資料	参考資料
4.2.3.1-05	KP4/JF-1: Acute Rat Intravenous LD ₅₀ Determination of JF-1		19 年 月 日 ~ 19 年 月 日		海外	社内資料	参考資料
4.2.3.1-06	KP2/JF-1: Acute Rat Subcutaneous LD ₅₀ Determination of JF-1		19 年 月 日 ~ 1 9 年 月 日		海外	社内資料	参考資料
4.2.3.1-07	KP21/JF-1: Acute Rabbit Oral LD ₅₀ Determination of Nalmefene (JF-1)		19 年 月 日 ~ 19 年 月 日		海外	社内資料	参考資料
4.2.3.1-08	KP6/JF-1: Acute Rabbit Intravenous LD ₅₀ Determination of JF-1		19 年 月 日 ~ 1 9 年 月 日		海外	社内資料	参考資料
4.2.3.1-09	KP7/JF-1: Acute Rabbit Subcutaneous LD ₅₀ Determination of JF-1		19 年 月 日 ~ 19 年 月 日		海外	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.3.2-01	13322: Nalmefene Hydrochloride: 28 Day Dietary Administration Toxicity Study in B6.129-Trp53tm1 N5 (wild-type) Mice		20 年 月 日～ 20 年 月 日		海外	社内資料	参考資料
4.2.3.2-02	2202/001: Nalmefene Hydrochloride: 5-week Dietary Administration Toxicity Study in B6.129-Trp53tm1 N5 (wild-type) Mice		20 年 月 日～2 0 年 月 日		海外	社内資料	参考資料
4.2.3.2-03	KPC/3/84: 42 Day Dose Range Finding Study in the Mouse, Nalmefene		19 年 月～19 年 月		海外	社内資料	参考資料
4.2.3.2-04	KP/13/84: Nalmefene, 14 Day Rat Dose Ranging Study		19 年 月～19 年 月		海外	社内資料	参考資料
4.2.3.2-05	KPC/2/84: 28 Day Dose Range Finding Study in the Rat, Nalmefene		19 年 月～19 年 月		海外	社内資料	参考資料
4.2.3.2-06	KPC/5/C: 13 Week Oral Toxicity Study in the Rat, Nalmefene		19 年 月～19 年 月		海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2-07	KPC/15/C: 52 Week Dietary Study in the Rat, Nalmefene		19 年 月 日～1 9 年 月		海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2-08	KP9R/JF-1 and KP10M/JF-1: Seven Day Range-finding Study and Thirty Day Intravenous Toxicity Study of JF-1 in the Rat		19 年 月 日～19 年 月 日		海外	社内資料	参考資料
4.2.3.2-09	KP-1/JF-1: Subacute Toxicity of JF-1 Administered Subcutaneously in Rats		報告日19 年 月 日		海外	社内資料	参考資料
4.2.3.2-10	KPC/1/84: 28-day Dose Range-finding Study in the Dog, Nalmefene		19 年 月～19 年 月		海外	社内資料	参考資料
4.2.3.2-11	KPC/4/C: Nalmefene, 13 Week Oral Toxicity Study in the Dog		19 年 月～19 年 月		海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2-12	KPC/6/C: 52 Week Oral Toxicity Study in the Dog, Nalmefene		19 年 月 日～19 年 月		海外	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.3.2-13	KP8R/JF-1 and KP11M/JF-1: Seven Day Range-finding Study and Thirty Day Intravenous Toxicity Study of JF-1 in the Dog		1999年11月1日～1999年11月1日		海外	社内資料	参考資料
4.2.3.2-14	12662: Lu AA36143: 4 Week Oral (Dietary) Toxicokinetic Study in Sprague Dawley Rats		2000年11月1日～2000年11月1日		海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2-15	TOX-109: Plasma Concentrations of Free and Conjugated Nalmefene During the Course of a 13 Week Oral Toxicity Study in the Rat		実施日1999年11月1日		海外	社内資料	参考資料
4.2.3.2-16	TOX-113: Plasma Concentrations of Free and Conjugated Nalmefene at Week 52 of a One-year Oral Toxicity Study in the Rat		報告日1999年11月1日		海外	社内資料	参考資料
4.2.3.2-17	12372: Lu AA36143: 4 Week Oral (Capsule) Toxicokinetic Study in Beagle Dogs		2000年11月1日～2000年11月1日	H. Lundbeck A/S	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2-18	TOX-103: Plasma Concentrations of Nalmefene and Nalmefene Glucuronide in the Dog During a 1 Year Toxicity Study		報告日1999年11月1日		海外	社内資料	参考資料
4.2.3.3.1-01	5/8110: Bacterial Mutagenicity Tests on JF-1 (HCl)		実施日1999年11月1日		海外	社内資料	参考資料
4.2.3.3.1-02	BTT31-PD023: Nalmefene Hydrochloride: Reverse Mutation in Five Histidine-requiring Strains of Salmonella typhimurium		2000年11月1日～2000年11月1日		海外	社内資料	評価資料
4.2.3.3.1-03	123/8405: Tests for Gene Mutation in L517BY Mouse Lymphoma Cells Treated With Nalmefene		1999年11月1日～1999年11月1日		海外	社内資料	評価資料
4.2.3.3.1-04	72/8506: Metaphase Analysis of Human Lymphocytes Treated With Nalmefene		1999年11月1日～1999年11月1日		海外	社内資料	評価資料
4.2.3.3.2-01	27/8601: Mouse Micronucleus Test on Nalmefene		1999年11月1日～1999年11月1日		海外	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.3.3.2-02	73/8506: Cytogenetic Analysis of Rat Bone Marrow Treated With Nalmefene	■■■■■	19■■年■■月～19■■年■■月■■日	■■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.4.1-01	KPC/8/C: Nalmefene, 80 Week Carcinogenicity in the Mouse	■■■■■	19■■年■■月～19■■年■■月■■日	■■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.4.1-02	KPC/7/87: Nalmefene, 104 Week Carcinogenicity in the Rat	■■■■■	19■■年■■月～19■■年■■月■■日	■■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.5.1-01	KPC/9/84: Nalmefene, Rat Fertility and General Reproductive Performance Study	■■■■■	19■■年■■月～19■■年■■月	■■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.5.1-02	12701: Lu AA36143: Oral (Gavage) Fertility and Early Embryonic Development Study in the Rat	■■■■■	20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	■■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.5.2-01	KP19/JF-1: Rat Teratology Study	■■■■■	19■■年■■月■■日～19■■年■■月■■日	■■■■■	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.5.2-02	KPC/10/84: Nalmefene, Rat Teratology Study	■■■■■	19■■年■■月～19■■年■■月	■■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.5.2-03	KP14/JF-1: Intravenous Dose Range-finding Study in the Pregnant Rat	■■■■■	19■■年■■月■■日～19■■年■■月■■日	■■■■■	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.5.2-04	KPC/14/84: Nalmefene, Rabbit Oral Toxicity Dose Ranging Study	■■■■■	19■■年■■月～19■■年■■月	■■■■■	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.5.2-05	KP20/JF-1: Rabbit Oral Teratology Study	■■■■■	19■■年■■月■■日～19■■年■■月■■日	■■■■■	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.5.2-06	KPC/11/84: Nalmefene, Rabbit Teratology Study	■■■■■	19■■年■■月～19■■年■■月	■■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.5.2-07	KP16/JF-1: Intravenous Dose Range-finding Study in the Pregnant Rabbit	■■■■■	19■■年■■月■■日～19■■年■■月■■日	■■■■■	海外	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.3.5.2-08	1101-001: Developmental Toxicity (Embryo-fetal Toxicity and Teratogenic Potential) Study of Nalmefene Administered Intravenously to New Zealand White Rabbits		19 年 月 日～ 19 年 月 日		海外	社内資料	評価資料
4.2.3.5.2-09	12703: Lu AA36143: Oral (Gavage) Toxicokinetic Study in the Pregnant Rat		20 年 月 日～ 20 年 月 日		海外	社内資料	評価資料
4.2.3.5.2-10	BTT31-PD024: Toxicokinetics of CPH-101 Following Repeated Oral Administration in Pregnant Rabbits		20 年 月 日～20 年 月 日		海外	社内資料	評価資料
4.2.3.5.3-01	KPC/12/84: Nalmefene, Rat Peri and Post Natal Study		19 年 月 日～19 年 月		海外	社内資料	評価資料
4.2.3.5.4-01	KPC/16/85: Nalmefene, Rat Neonatal Toxicity Study		19 年 月 日～1 9 年 月		海外	社内資料	参考資料
4.2.3.7.4-01	Study 8: Nalmefene, Studies in Drug-free Rhesus Monkeys (NF-4)		—	USA	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.7.4-02	Study 10: Studies on the Physical Dependence Liability of Nalmefene in Rhesus Monkeys (NF-6)		19 年 月 日～1 9 年 月 日	USA	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.7.4-03	Study 9: Studies on the Self Administration of Nalmefene (NF-8)	unknown	—	USA	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.7.7-01	KP13/JF-1: In Vitro Hemolysis Study on Nalmefene		実施日19 年 月 日		海外	社内資料	参考資料
4.2.3.7.7-02	530-036: Acute Perivascular and Intravenous Irritation Study in Rabbits		19 年 月 日～1 9 年 月 日		海外	社内資料	参考資料
4.2.3.7.7-03	KP12/JF-1: Intramuscular Irritation Study on Nalmefene		19 年 月 日～ 19 年 月 日		海外	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.3.7.7-04	184/8601: Subcutaneous Injection Tolerance Study in the Albino Rabbit, Nalmefene	■■■■■	19■■年■■月～19■■年■■月	■■■■■	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.7.7-05	185/8601: Intra-Arterial Injection Tolerance Study in the Albino Rabbit, Nalmefene	■■■■■	報告日19■■年■■月	■■■■■	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.7.7-06	71301: Nalmefene HCl Dihydrate, Crude Nalmefene HCl, delta-7-Nalmefene, Local Lymph Node Assay in Mice	■■■■■	20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	■■■■■	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.7.7-07	271/8510: Delayed Dermal Sensitisation Study in the Guinea Pig, Nalmefene	■■■■■	報告日19■■年■■月■■日	■■■■■	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.7.7-08	TOX9562: In Vitro Bacterial Reverse Mutation Test With JNJ-46810140-AAA in Salmonella typhimurium	■■■■■	20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	■■■■■	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.7.7-09	14626: Lu AF57218: Reverse Mutation in Five Histidine-requiring Strains of Salmonella typhimurium	■■■■■	20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	■■■■■	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.7.7-10	14751: The Ames II Mutagenicity Test	■■■■■	報告日20■■年■■月■■日	■■■■■	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.7.7-11	530-035: Acute Intravenous Toxicity Study in Mice, Bisnalmefene Succinate	■■■■■	19■■年■■月■■日～19■■年■■月■■日	■■■■■	海外	社内資料	参考資料
4.3-01	Opioid-receptor mRNA Expression in the Rat CNS: Anatomical and Functional Implications	Mansour A, Fox CA, Akil H, Watson SJ	—	—	—	Trends Neurosci. 1995;18(1):22-9	—
4.3-02	Molecular Mechanisms and Regulation of Opioid Receptor Signaling	Law P-Y, Wong YH, Loh HH	—	—	—	Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2000;40:389-430	—
4.3-03	Endogenous Opiates and Behavior: 2009	Bodnar RJ	—	—	—	Peptides. 2010;31(12):2325-59	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.3-04	The Endogenous Opioid System: A Common Substrate in Drug Addiction	Trigo JM, Martin-García E, Berrendero F, Robledo P, Maldonado R	—	—	—	Drug Alcohol Depend. 2010;108(3):183-94	—
4.3-05	The Role of the Dynorphin-kappa Opioid System in the Reinforcing Effects of Drugs of Abuse	Wee S, Koob GF	—	—	—	Psychopharmacology. 2010;210:121-35	—
4.3-06	Kappa-opioid Receptors and Relapse-like Drinking in Long-term Ethanol-experienced Rats	Hölter SM, Henniger MSH, Lipkowski AW, Spanagel R	—	—	—	Psychopharmacology. 2000;153:93–102	—
4.3-07	Pharmacological Evidence for a Motivational Role of Kappa-opioid Systems in Ethanol Dependence	Walker BM, Koob GF	—	—	—	Neuropsychopharmacology. 2008;33: 643-52	—
4.3-08	Kappa-opioid Receptors are Implicated in the Increased Potency of Intra-accumbens Nalmefene in Ethanol-dependent Rats	Nealey KA, Smith AW, Davis SM, Smith DG, Walker BM	—	—	—	Neuropharmacology. 2011;61: 35-42	—
4.3-09	Stimulant Actions of Volatile Anaesthetics on Smooth Muscle	Rang HP	—	—	—	Br J Pharmacol Chemother. 1964;22(2):356-65	—
4.3-10	Some Narcotic Antagonists in the Benzomorphan Series	Harris LS, Pierson AK	—	—	—	J Pharmacol Exp Ther. 1964;143:141-8	—
4.3-11	The Effect of Various Neurohumoral Modulators on the Activity of Morphine and the Narcotic Antagonist in the Tail-flick and Phenylquinone Tests	Dewey WL, Harris LS, Howes JF, Nuite JA	—	—	—	J Pharmacol Exp Ther. 1970;175(2):435-42	—
4.3-12	The Use of Changes in Capillary Permeability in Mice to Distinguish Between Narcotic and Nonnarcotic Analgesics	Whittle BA	—	—	—	Br J Pharmacol. 1964;22:246-53	—
4.3-13	In Vivo Rat Brain Opioid Receptor Binding of LY255582 Assessed With a Novel Method Using LC/MS/MS and the Administration of Three Tracers Simultaneously	Need AB, Mickinzie JH, Mitche CH, Statnick MA, Prebus LA	—	—	—	Life Sci. 2007;81:1389-96	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.3-14	Method for Treating Alcoholism With Nalmefene	Sinclair JD, Scheinin H, Lammintausta R	—	—	—	1992; USA Patent Number 5,086,058	—
4.3-15	Genetic Selection for Voluntary Alcohol Consumption in the Albino Rat	Eriksson K.	—	—	—	Science. 1968;159:739-41	—
4.3-16	The AA and ANA Rat Lines, Selected for Differences in Voluntary Alcohol Consumption	Sinclair JD, Lê AD, Kiianmaa K	—	—	—	Experientia. 1989; 45: 798-805	—
4.3-17	The Alcohol-deprivation Effect Influence of Various Factors	Sinclair JD	—	—	—	Quart. J. Stud Alc. 1972;33:769-82	—
4.3-18	Long and Short Alcohol Deprivation: Effects on AA and P Alcohol-preferring Rats	Sinclair JD, Li TK	—	—	—	Alcohol. 1989;6:505-9	—
4.3-19	Increased Preference for Ethanol in Rats Following Alcohol Deprivation	Sinclair JD, Senter RJ	—	—	—	Psychon Sci. 1967; 8(1): 11-2	—
4.3-20	Evaluation of the Rabbit Purkinje Fibre Assay as an In Vitro Tool for Assessing the Risk of Drug-induced Torsades de Pointes in Humans	Aubert M, Osterwalder R, Wagner B, Parrilla I, Caverio I, Doessegger L, et al	—	—	—	Drug Saf. 2006;29(3):237-54	—
4.3-21	The Beagle Electrocardiogram	Osborne BE, Leach GDH	—	—	—	Food Cosmet Toxicol. 1971;9:857-64	—
4.3-22	Influence of Hyperkalaemia and Ischaemia on Nonreceptor-mediated Cardiac Electrophysiological Effects of Naloxone	Oldroyd KG, Hicks MN, Cobbe SM	—	—	—	Cardiovasc Res. 1993;27(2):296-303	—
4.3-23	Actions of the Opioid Antagonist, Nalmefene, and Congeners on Reperfusion Cardiac Arrhythmias and Regional Left Coronary Blood Flow	Caldwell RW, Nagarajan R, Chryssanthi A, Tuttle RR	—	—	—	Pharmacology. 1990;41:161-6	—
4.3-24	The Role of Endogenous Opioids in Congestive Heart Failure: Effects of Nalmefene on Systemic and Regional Hemodynamics in Dogs	Liang CS, Imai N, Stone CK, Woolf PD, Kawashima S, Tuttle RR	—	—	—	Circulation. 1987;75:443-51	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.3-25	Nalmefene: Quantitation of a New Narcotic Antagonist in Human Plasma Using High Performance-liquid Chromatography With Electrochemical Detection	Hsiao J, Dixon R	—	—	—	Res Commun Chem Pathol Pharmacol.1983:42 (3):449-54	—
4.3-26	Isolation of a Novel Morphinan 3-O-digluconide Metabolite From Dog Urine	Dixon R, Hsiao J, Hsu H-B, Smulkowski M, Tza-Ming-Chan, Pramanik B, Morton J	—	—	—	Pharm Res. 1989;6:28-32	—
4.3-27	Drug-drug Interactions for UDP-glucuronosyltransferase Substrates: A Pharmacokinetic Explanation for Typically Observed Low Exposure (AUC _{0-∞} /AUC) Ratios	Williams JA, Hyland R, Jones BC, Smith DA, Hurst S, Goosen TC, et al	—	—	—	Drug Metab Dispos. 2004;32:1201-8	—
4.3-28	History of Chronic Toxicity and Animal Carcinogenicity Studies for Pharmaceuticals	Jacobs AC, Hatfield KP	—	—	—	Vet Pathol. 2012;50:324-33	—
4.3-29	Guidance for Industry, Statistical aspects of the design, Analysis, and Interpretation of Chronic Rodent Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals	—	—	—	—	Draft Guidance(US FDA). 2001	—
4.3-30	Labels for NDA 020459 of REVEX(NALMEFENE HYDROCHLORIDE), 2006	—	—	—	—	NDA 020459, Labels,2006	—
4.3-31	Endocrine Actions of Opioids	Pfeiffer A, Herz A	—	—	—	Horm Metab Res. 1984;16:386-97	—

5.3.1.1-01	JF-1-121: A pilot study of the bioavailability of nalmefene tablets compared to an oral solution	■■■■■■■■■■	19■■年	米国1施設	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.1-02	R7: Phase I rising dose tolerance and oral bioavailability study of nalmefene in healthy volunteers	■■■■■■■■■■	19■■年■■月■■日 ～ 19■■年■■月■■日	アイルランド1施設	海外	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.3.1.1-03	CPH-101-1302: The effect of food on the pharmacokinetics of oral CPH-101. A cross-over study in healthy volunteers		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	フィンランド1施設	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4-01	13919: Validation of an analytical method for quantitative determination of Lu AA36143, Lu AE67945, Lu AE67947 and Lu AF27193 in human Li-heparin plasma using protein precipitation followed by liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection	H. Lundbeck A/S	20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	H. Lundbeck A/S	海外	社内資料	評価資料
5.3.1.4-02	BTT31-AD097: Long -term stability of nalmefene and nornalmefene in human plasma		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日 20 年 月 日 ～ 20 年 月 日		海外	社内資料	評価資料
5.3.1.4-03	16321: Validation of an analytical method for quantitative determination of nalmefene (Lu AA36143) and nalmefene 3-O-glucuronide (Lu AE67945) in human lithium heparin plasma using protein precipitation followed by liquid chromatography with tandem mass spectrometry	H. Lundbeck A/S	20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	H. Lundbeck A/S	海外	社内資料	評価資料
5.3.1.4-04	15802: Investigation of long-term stability of Lu AA36143 (nalmefene) and Lu AE67945 (nalmefene 3-O-glucuronide) in human lithium heparin plasma stored in polypropylene tubes at -80°C	H. Lundbeck A/S	20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	H. Lundbeck A/S	海外	社内資料	評価資料
5.3.1.4-05	BTT311-02019: Determination of nalmefene and nornalmefene in human plasma by LC-MS-method		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日		海外	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.3.1.4-06	BTT311-03006: Determination of nalmefene and nornalmefene in human plasma by LC-MS using 1 ml of sample volume		20 年 月 (報告書作成日 : 20 年 月 日)		海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4-07	BTT31-AD003: LC-MS-method for determination of total nalmefene and total nornalmefene in human plasma		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4-08	90-43106: Validation of an analytical procedure for the determination of nalmefene and nornalmefene from human serum by LC-MS/MS method		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4-09	90-43106A: Partial validation of a bioanalytical procedure for the determination of nalmefene and nornalmefene in human plasma using LC-MS/MS method		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4-10	90-43106B: Partial validation of a bioanalytical procedure for the determination of total concentrations of nalmefene and nornalmefene in human plasma using LC-MSIMS method		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4-11	BTT31-AD076: Validation of a LC-MS/MS-method (WAD142) for quantification of nalmefene and nornalmefene in human plasma		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4-12	CPH-101 BA008: Partial validation of a LC-MS/MS-method (WP BA_106) for quantification of nalmefene and nornalmefene in human plasma		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4-13	CPH-101 BA009: Partial validation of an LC-MS/MS-method (WP BA_121) for quantification of total nalmefene and nornalmefene in human plasma		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		海外	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.3.3.3-01	13505A: A randomised, double-blind, placebo-controlled, single-dose and multiple-ascending-dose study investigating the safety, tolerability, and pharmacokinetic properties of nalmefene in healthy young Japanese and matching Caucasian subjects	H. Lundbeck A/S	20■■年■月■日 ～ 20■■年■月■日	ドイツ1施設	海外	社内資料	評価資料
5.3.3.3-02	15084A: An interventional, single-site, open-label, four-group, single-dose study investigating the pharmacokinetic properties of nalmefene in subjects with renal impairment (mild, moderate, or severe) and in healthy subjects	H. Lundbeck A/S	2013年7月3日 ～ 2014年8月14日	ドイツ1施設	海外	社内資料	参考資料
5.3.3.3-03	12417A: An open-labelled, single-dose, three-group study to determine the pharmacokinetic properties of Lu AA36143 (nalmefene) in subjects with hepatic impairment (mild and moderate) and in healthy subjects	H. Lundbeck A/S	20■■年■月■日 ～ 20■■年■月■日	ドイツ1施設	海外	社内資料	参考資料
5.3.3.3-04	Study 21: A pharmacokinetic study of nalmefene in normal subjects and subjects with mild, moderate, and severe hepatic dysfunction	■■■■■■■■■■	19■■年■月 ～ 19■■年■月	米国1施設	海外	社内資料	参考資料
5.3.3.3-05	Study 22: A study to determine the safety and pharmacokinetics of nalmefene in renally impaired subjects	■■■■■■■■■■	19■■年■月 ～ 19■■年■月	米国1施設	海外	社内資料	参考資料
5.3.3.4-01	13513A: A randomised, double-blind, four-sequence, four-period crossover, single-dose, placebo-controlled study investigating the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of drug-drug interaction between nalmefene and ethanol in healthy subjects	H. Lundbeck A/S	20■■年■月■日 ～ 20■■年■月■日	ドイツ1施設	海外	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.3.5.1-04	12013A: A 52-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, safety, tolerability, and efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with Alcohol Dependence	H.Lundbeck A/S	2009年3月24日 ～ 2010年11月3日	ポーランド, ウクライナ, ロシアなど計60施設	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.1-05	CPH-101-0801: Targeted CPH-101 in the treatment of heavy alcohol drinkers with impaired control. A randomized, double-blind, placebo-controlled study with randomized withdrawal. 0-28 and 28-52 week evaluation	Biotie Therapies Corp.	20■■年■■月■■日 ～ 20■■年■■月■■日	フィンランド15施設	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.1-06	CPH-101-0701: Targeted CPH-101 in the treatment of heavy alcohol drinkers with impaired control. A randomized, double-blind, placebo-controlled study	Biotie Therapies Corp.	20■■年■■月■■日 ～ 20■■年■■月■■日	英国10施設	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.1-07	CPH-101-0299: CPH-101 in heavy alcohol drinkers with impaired control. A 12+40 week placebo controlled dose response study. 52-week final report	Biotie Therapies Corp.	20■■年■■月■■日 ～ 20■■年■■月■■日	米国13施設	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.1-08	CPH-101-0399: A 16-week placebo controlled dose response study of CPH-101 in heavy alcohol drinkers with impaired control	Oy Contral Pharma Ltd	20■■年■■月■■日 ～ 20■■年■■月■■日	フィンランド6施設	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.2-01	339-14-002: アルコール依存症患者におけるナルメフェンの第III 相試験 (339-14-001) の継続長期投与試験 (長期投与試験)	大塚製薬株式会社	2015年7月13日 ～ 2017年1月18日	国内82施設	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.2-02	CPH-101-0400: Targeted CPH-101 in the treatment of heavy alcohol drinkers with impaired control. An open-label feasibility study	Biotie Therapies Corp.	20■■年■■月■■日 ～ 20■■年■■月■■日	フィンランド2施設	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.3-01	有効性及び安全性の統合解析	大塚製薬株式会社	—	—	国内	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.4-04	The relationship of average volume of alcohol consumption and patterns of drinking to burden of disease: an overview	Rehm J, Room R, Graham K, Monteiro M, Gmel G, Sempos CT.	—	—	—	Addiction.2003;98:1209-28.	—
5.4-05	Triggers of ischemic stroke: a systematic review	Guiraud V, Amor MB, Mas JL, Touzé E.	—	—	—	Stroke.2010;41:2669-77.	—
5.4-06	The relation between different dimensions of alcohol consumption and burden of disease - an overview	Rehm J, Baliunas D, Borges GL.G, Graham K. Irving H, Kehoe T, et al.	—	—	—	Addiction.2010;105(5):817-43.	—
5.4-07	Guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence	European Medicines Agency (EMA).	—	—	—	EMA/CHMP/EWP/20097/2008. 2010.	—
5.4-08	Alcohol use, other traits, and risk of unnatural death: a prospective study	Klatsky AL, Armstrong MA.	—	—	—	Alcohol Clin Exp Res.1993;17(6):1156-62.	—
5.4-09	Drinking frequency and quantity and risk of suicide among men	Mukamal KJ, Kawachi I, Miller M, Rimm EB.	—	—	—	Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2007;42:153-60.	—
5.4-10	Impact of alcohol drinking on total cancer risk: data from a large-scale population-based cohort study in Japan	Inoue M, Tsugane S.	—	—	—	Br J Cancer. 2005;92(1):182-7.	—
5.4-11	Relationship of light to moderate alcohol consumption and risk of hypertension in Japanese male office workers	Nakanishi N, Makino K, Nishina K, Suzuki K, Tatara K.	—	—	—	Alcohol Clin Exp Res.2002;26(7):988-94.	—
5.4-12	Alcohol intake and future incidence of hypertension in a general Japanese population: the Hisayama study	Ohmori S, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Tanizaki Y, Iwamoto H, et al.	—	—	—	Alcohol Clin Exp Res.2002;26(7):1010-6.	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.4-13	Relationships of cigarette smoking and alcohol consumption to metabolic syndrome in Japanese men	Nakashita Y, Nakamura M, Kitamura A, Kiyama M, Ishikawa Y, Mikami H.	—	—	—	J Epidemiol. 2010;20(5):391-7.	—
5.4-14	Alcohol consumption and risk of stroke among middle-aged men: the JPHC Study cohort I	Iso H, Baba S, Mannami T, Sasaki S, Okada K, Konishi M, et al.	—	—	—	Stroke.2004;35:1124-9.	—
5.4-15	Alcohol consumption and mortality from stroke and coronary heart disease among Japanese men and women: the Japan collaborative cohort study	Ikehara S, Iso H, Toyoshima H, Date C, Yamamoto A, Kikuchi S, et al.	—	—	—	Stroke.2008;39:2936-42.	—
5.4-16	Alcohol consumption, social support, and risk of stroke and coronary heart disease among Japanese men: the JPHC Study	Ikehara S, Iso H, Yamagishi K, Yamamoto S, Inoue M, Tsugane S.	—	—	—	Alcohol Clin Exp Res.2009;33(6):1025-32.	—
5.4-17	Alcohol intake and the risk of cardiovascular disease in middle-aged Japanese men	Iso H, Kitamura A, Shimamoto T, Sankai T, Naito Y, Sato S, et al.	—	—	—	Stroke.1995;26:767-73.	—
5.4-18	Patterns of alcohol drinking and all-cause mortality: results from a large-scale population-based cohort study in Japan	Marugame T, Yamamoto S, Yoshimi I, Sobue T, Inoue M, Tsugane S.	—	—	—	Am J Epidemiol. 2007;165(9):1039-46.	—
5.4-19	Patterns of alcohol consumption and social consequences. Results from an 8-year follow-up study in Switzerland	Rehm J, Gmel G.	—	—	—	Addiction.1999;94(6):899-912.	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.4-20	総論I 診断総論 精神作用物質使用による精神・行動の障害	加藤 元一郎, 吉野 相英.	—	—	—	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.3-24.	—
5.4-21	II. 物質関連障害および嗜癖性障害群．アルコ ール関連障害群	宮田 久嗣, 齋藤 利和.	—	—	—	DSM-5を読み解く 2. 東京：中山書 店；2014. p.129- 133.	—
5.4-22	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. ；p. 235-370	—
5.4-23	Alcohol-use disorders: diagnosis, assessment and management of harmful drinking and alcohol dependence	National institute for health and care excellence.	—	—	—	2011.	—
5.4-24	Prevalence and trends in alcohol dependence and alcohol use disorders in Japanese adults; results from periodical nationwide surveys	Osaki Y, Kinjo A, Higuchi S, Matsumoto H, Yuzuriha T, Horie Y, et al.	—	—	—	Alcohol Alcohol. 2016; 1-9.	—
5.4-25	II 結果の概要	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）．東京．20 14. p.39	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.4-26	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－年齢階級別，人数，割合－男性・女性，20歳以上	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. p.175.	—
5.4-27	Global status report on alcohol and health	World Health Organization (WHO).	—	—	—	2011.	—
5.4-28	総論II 治療総論	洲脇 寛，小沼 杏坪.	—	—	—	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.	—
5.4-29	Practice guideline for the treatment of patients with substance use disorders second Edition	American Psychiatric Association (APA).	—	—	—	2006.	—
5.4-30	総論III 薬物療法総論	斎藤 利和，尾崎 茂.	—	—	—	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.	—
5.4-31	アルコール症者の予後に関する多面的研究	鈴木康夫.	—	—	—	精神神経学雑誌. 1982；84(4)：243- 61.	—
5.4-32	飲酒量低減：アルコール依存症の治療ゴール	樋口 進，齋藤 利和.	—	—	—	Jpn. J.Alcohol & Drug Dependence. 2013 ． 48(1)：p.17- 31.	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.4-33	Controlled drinking as a treatment goal in Australian alcohol treatment agencies	Dawe S, Richmond R.	—	—	—	J Subst Abuse Treat.1997;14(1):81-6.	—
5.4-34	Acceptance and therapeutic practice of controlled drinking as an outcome goal by Swiss alcohol treatment programmes	Klingemann H, Rosenberg H.	—	—	—	Eur Addict Res. 2009;15:121-7.	—
5.4-35	A 10-year follow-up survey of acceptability of controlled drinking in Britain	Rosenberg H, Melville J, Levell D, Hodge JE.	—	—	—	J Stud Alcohol. 1992;53:441-6.	—
5.4-36	Pharmacotherapy for alcohol dependence: the 2015 recommendations of the French alcohol society, issued in partnership with the European federation of addiction societies	Rolland B, Paille F, Gillet C, Rigaud A, Moirand R, Dano C, et al.	—	—	—	CNS Neurosci ther. 2016;22:25-37.	—
5.4-37	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	藤田 尚巳, 岩佐元雄, 長 徹二, 坂保寛, 原田 雅典, 竹井謙之.	—	—	—	Jpn. J. Alcohol & Drug Dependence. 2013 ; 48(1) : 32-8	—
5.4-38	総論IV 心理社会的治療	村上 優, 小沼杏坪, 小田 晶彦, 杠岳文, 比江島 誠人.	—	—	—	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.41-56.	—
5.4-39	一般病院アルコール外来でのアルコール使用障害の治療転帰—節酒を治療目標の一つに掲げたことがもたらしたもの—	武藤 岳夫, 角南隆史, 長 祥子, 宮下彩, 鶴丸 藍子, 杠岳文.	—	—	—	Jpn. J. Alcohol & Drug Dependence. 2013 ; 48(1) : p.47-57.	—
5.4-40	Endogenous opioid systems and alcohol addiction	Herz A.	—	—	—	Psychopharmacology.1997;29(2): 99-111.	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.4-41	Neurocircuitry targets in ethanol reward and dependence	Koob GF, Roberts AJ, Schulteis G, Parsons LH, Heyser CJ, Hyytiä P, et al.	—	—	—	Alcohol Clin Exp Res.1998;22(1):3-9.	—
5.4-42	UDP Glucuronosyltransferase mRNA levels in human liver disease	Congiu M, Mashford ML, Slavin JL, Desmond PV.	—	—	—	Drug Metab Dispos. 2002;30:129-34.	—
5.4-43	Metabolism and renal elimination of gaboxadol in humans: role of UDP-glucuronosyltransferases and Transporters	Chu XY, Liang Y, Cai X, Cuevas-Licea K, Rippley RK, Kassahun K, et al.	—	—	—	Pharm Res.2009;26(2):459-68.	—
5.4-44	Population pharmacokinetics of nalmefene in healthy subjects and its relation to μ -opioid receptor occupancy	Kyhl LE, Li S, Faerch KU, Soegaard B, Larsen F, Areberg J.	—	—	—	Br J Clin Pharmacol. 2016;81:290-300.	—
5.4-45	Combining medication and psychosocial treatments for addictions; the BRENDA Approach	Volpicelli JR, Pettinati HM, McLellan AT, O'Brian CP.	—	—	—	New York (NY): The Guildford Press;2001:1-32.	—
5.4-46	The BRENDA Model: integrating psychosocial treatment and pharmacotherapy for the treatment of alcohol use disorders	Starosta AN, Leeman RF, Volpicelli JR.	—	—	—	J Psychiatr Pract. 2006;12:80-9.	—
5.4-47	Timeline followback (TLFB)	Sobell LC, Sobell MB.	—	—	—	Handbook of psychiatric measures. 2nd ed. Arlington (VA): American Psychiatric Publishing Inc.;2008;p.466-8	—
5.4-48	A dose run-up and safety evaluation of nalmefene HCl in human volunteers	Fudala PJ, Johnson RE, Heishman SJ, Cone EJ, Henningfield JE.	—	—	—	NIDA Res Monogr. 1989;95:451-2.	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.4-49	Clinical validation of reduced alcohol consumption after treatment for alcohol dependence using the World Health Organization Risk Drinking Levels	Witkiewitz K, Hallgren KA, Kranzler HR, Mann KF, Hasin DS, Falk DE, et al.	—	—	—	Alcohol Clin Exp Res.2017;41:179-86.	—
5.4-50	アルコール性消化器疾患：肝障害を中心として	竹井 謙之.	—	—	—	JJOMT. 2015 ; 63 : 321-3.	—
5.4-51	Multicenter investigation of the opioid antagonist nalmefene in the treatment of pathological gambling	Grant JE, Potenza MN, Hollander E, Cunningham-Williams R, Nurminen T, Smits G, et al.	—	—	—	Am J Psychiatry. 2006 Feb;163(2):303-12.	—
5.4-52	Health and Social Effects Systematic Review Report	H. Lundbeck A/S	2012年7月3日 (報告書作成日)	—	海外	社内資料	—

添付すべき資料がない項目一覧

- 第3部 3.2.S 原薬
 - 3.2.A その他
 - 3.2.R 各極の要求資料
- 3.3 参考文献
- 第4部 4.2.1.2 副次的薬理試験
 - 4.2.2.5 排泄
 - 4.2.2.7 その他の薬物動態試験
 - 4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験
 - 4.2.3.4.3 その他の試験
 - 4.2.3.6 局所刺激性試験
 - 4.2.3.7.1 抗原性試験
 - 4.2.3.7.2 免疫毒性試験
 - 4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験
 - 4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験
 - 4.2.3.7.6 不純物の毒性試験
- 第5部 5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書
 - 5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書
 - 5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
 - 5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
 - 5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書