セリンクロ錠　10mg

第２部（モジュール２）：CTD の概要（サマリー）

2.5 臨床に関する概括評価

大塚製薬株式会社

目次

目次 2
略号一覧 5
2.5 臨床に関する概括評価 8
2.5.1 製品開発の根拠 8
2.5.1.1 アルコール依存症 8
2.5.1.1.1 アルコール依存症の臨床像 8
2.5.1.1.2 アルコール依存症の診断 8
2.5.1.1.3 疫学 9
2.5.1.2 アルコール依存症の治療 9
2.5.1.2.1 アルコール依存症に対する薬物療法 9
2.5.1.2.2 アルコール依存症の治療の新しい選択肢：飲酒量の低減 10
2.5.1.2.3 アルコール依存症に対する心理社会的治療 10
2.5.1.3 ナルメフェンの開発の経緯 10
2.5.1.3.1 ナルメフェンの作用機序 11
2.5.1.3.2 海外の開発経緯 11
2.5.1.3.3 国内の開発経緯 11
2.5.1.3.4 評価に用いた臨床試験 11
2.5.1.3.5 試験のデザインなどに関する標準的方法との比較 13
2.5.1.4 規制当局によるガイダンスや助言 13
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 14
2.5.2.1 製剤間の同等性 14
2.5.2.2 バイオアベイラビリティ及び食事の影響 14
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 15
2.5.3.1 概要 15
2.5.3.2 薬物動態 16
2.5.3.2.1 吸収 16
2.5.3.2.2 分布 16
2.5.3.2.3 たん白結合 17
2.5.3.2.4 代謝 17
2.5.3.2.5 排泄 17
2.5.3.2.6 反復投与時の薬物動態 17
2.5.3.2.7 用量比例性 18

2.5.3.3 内因性要因の影響 18
2.5.3.3.1 年齢の影響 18
2.5.3.3.2 性別の影響 18
2.5.3.3.3 人種の影響 18
2.5.3.4 疾患の影響 18
2.5.3.4.1 肝機能障害 18
2.5.3.4.2 腎機能障害 19
2.5.3.5 薬物相互作用 19
2.5.3.6 薬力学的作用 19
2.5.3.6.1 アルコールとの相互作用 19
2.5.3.6.2 μ-オピオイド受容体占有率 20
2.5.3.7 QTc への影響 20
2.5.4 有効性の概括評価 21
2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験 21
2.5.4.2 有効性評価試験の概要 21
2.5.4.2.1 試験デザイン 21
2.5.4.2.2 対象集団 22
2.5.4.2.3 有効性評価項目 23
2.5.4.2.4 統計解析方法 24
2.5.4.3 有効性評価試験の結果 25
2.5.4.3.1 試験対象集団 25
2.5.4.3.2 有効性成績 26
2.5.4.4 部分集団解析 35
2.5.4.5 効果の持続性 36
2.5.5 安全性の概括評価 37
2.5.5.1 安全性評価対象試験及び安全性評価の概観 37
2.5.5.1.1 安全性評価に用いた試験 37
2.5.5.1.2 安全性成績の評価 37
2.5.5.2 曝露状況及び被験者集団の特徴 38
2.5.5.2.1 曝露状況 38
2.5.5.2.2 中止例 40
2.5.5.2.3 被験者背景 40
2.5.5.3 有害事象 41
2.5.5.3.1 比較的よくみられる有害事象 41

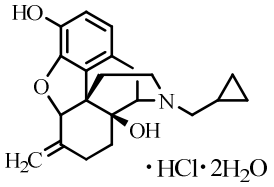
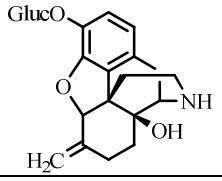
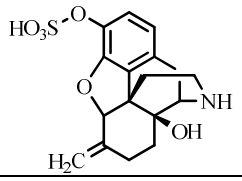
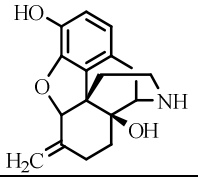
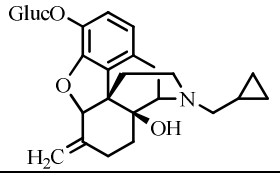
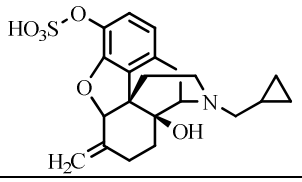
2.5.5.3.2 投与期間，投与用量と有害事象との関連 43
2.5.5.4 死亡 44
2.5.5.5 その他の重篤な有害事象 45
2.5.5.6 投与中止に至った有害事象 46
2.5.5.7 注目すべき有害事象 46
2.5.5.8 他の安全性評価項目 48
2.5.5.8.1 臨床検査 48
2.5.5.8.2 バイタルサイン（血圧，脈拍数），体重，心電図 48
2.5.5.9 特別な患者集団及び状況下での安全性 48
2.5.5.9.1 内因性要因 48
2.5.5.9.2 妊娠及び授乳時の使用 49
2.5.5.9.3 過量投与 49
2.5.5.9.4 薬物乱用 50
2.5.5.9.5 離脱症状及び反跳現象 50
2.5.5.9.6 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 50
2.5.5.10 外国での市販後使用経験 51
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 52
2.5.6.1 申請適応症に対する有効性 52
2.5.6.2 安全性に関する所見 53
2.5.6.3 ベネフィット・リスク評価 54
2.5.6.4 推奨用量及び用法 55
2.5.6.4.1 推奨用量 55
2.5.6.4.2 推奨用法 56
2.5.7 参考文献 57

略号一覧

略号	省略していない表現
ALT	alanine aminotransferase　アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	analysis of covariance　共分散分析
AQoLS	alcohol quality of life scale
AST	aspartate aminotransferase　アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
$AUC_{0\text{-}24h}$	Area under the concentration-time curve from time zero to 24 hours 投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	Area under the concentration-time curve from time zero to infinity 投与後 0 時間から∞時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	Area under the concentration-time curve calculated to the last observable concentration at time t 投与後 0 時間から最終測定可能時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
BA	bioavailability　バイオアベイラビリティ
BMI	body mass index
BRENDA	biopsychosocial evaluation report to the patient on assessment empathic understanding of the patient's situation needs collaboratively identified by the patient and treatment provider direct advice to the patient on how to meet those needs assess reaction of the patient to advice and adjust as necessary for best care
CGI	clinical global impression　臨床全般印象度
CGI-I	clinical global impression - global improvement　臨床全般印象度－改善度
CGI-S	clinical global impression - severity of illness　臨床全般印象度－重症度
CI	confidence interval　信頼区間
CL	Total body clearance of drug from the plasma　血漿全身クリアランス
C_{max}	Maximum (peak) plasma concentration of the drug　最高血漿中濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CYP	cytochrome P450　チトクローム P450
DRL	drinking risk level　飲酒量に基づくリスクレベル
DSM-IV	diagnostic and statistical manual of mental disorders fourth edition 精神疾患の診断・統計マニュアル 第 4 版
DSM-IV-TR	diagnostic and statistical manual of mental disorders fourth edition text revision 精神疾患の診断・統計マニュアル 第 4 版新訂版
DSM-5	diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition　精神疾患の診断・統計マニュアル 第 5 版
EMA	European medicines agency　欧州医薬品庁
E_{max}	Maximum effect a drug produces　最大効果

略号	省略していない表現
F1	Absolute bioavailability　絶対的バイオアベイラビリティ
FAS	full-analysis set　最大解析対象集団
γ-GTP	gamma-glutamyl transpeptidase　γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
HDD	heavy drinking day　多量飲酒日
ICD-10	international statistical classification of diseases and related health problems 10th revision　国際疾病分類第 10 版
LREG	logistic regression
LS	least square　最小二乗
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities　ICH 国際医薬用語集
MMRM	mixed model for repeated measures approach
NDD	non-drinking day
NICE	National institute for health and care excellence
NOS	not otherwise specified
NMF	nalmefene　ナルメフェン
OC	observed case　観察された症例
OR	odds ratio　オッズ比
PBO	placebo　プラセボ
PD	pharmacodynamics　薬力学的作用
PK	pharmacokinetics　薬物動態
PET	positron emission tomography
PSUR	periodic safety update report　定期的安全性最新報告
QOL	quality of life　生活の質
QTc	QT interval corrected for heart rate　心拍数補正 QT 間隔
QTcI	QT interval as corrected by individual correction 被験者ごとに補正した QT 間隔
RLDRL	Response Low Drinking Risk Level
RSDRL	Response Shift Drinking Risk Level
SD	standard deviation　標準偏差
SE	standard error　標準誤差
SMQ	standardised MedDRA queries　MedDRA 標準検索式
TAC	total alcohol consumption　総飲酒量
TLFB	timeline followback
t_{max}	Time to maximum (peak) plasma concentration　最高血漿中濃度到達時間
UGT	UDP-glucuronosyltransferase　UDP-グルクロン酸転移酵素
V2	Apparent central compartment volume of distribution 中央コンパートメントの分布容積

略号	省略していない表現
WHO	world health organization　世界保健機構

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

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　アルコール依存症

2.5.1.1.1　アルコール依存症の臨床像

アルコール依存症は，飲酒に関連した重大な問題があるにもかかわらず，飲酒し続けることを示す認知的，行動的，生理学的症状の一群を特徴とする精神疾患である。主な症状として強迫的な飲酒行動，アルコールに対する耐性の上昇，アルコールが体内から消失した際の離脱症状がみられる[1]。

アルコール依存症に関連する問題には，様々な健康問題や社会問題が含まれ，健康問題として身体的及び精神的合併症がある。多量飲酒は全身のあらゆる臓器に障害を及ぼし，肝障害（脂肪肝，肝炎，肝硬変），膵障害，消化管障害，神経障害（ウェルニッケ脳症，中心性橋髄鞘融解症，末梢神経障害，ミオパチーなど），心循環器障害などを併発する[2]。更に，多彩な精神障害を合併しやすく，主なものは気分障害，てんかん，自殺，摂食障害，不安障害，人格障害などである[3]。飲酒と健康問題の関連性の調査では，多量飲酒日数の増加により，事故，損傷，冠動脈性心疾患，及び脳卒中の急性リスクが上昇し[4,5,6,7]，飲酒量の増加に伴って自殺，がん，高血圧，脳出血，脂質異常症などの飲酒に関連する多くの健康問題のリスクが上昇することが示されている[8,9,10,11,12,13]。更に，多量飲酒者の死亡，脳卒中のリスクは，非飲酒者や機会飲酒者に比べて高くなることを示す研究もある[14,15,16,17,18]。また，アルコール依存症に関連する問題として，暴言・暴力，家庭内暴力に伴う家庭崩壊，欠勤・失職，飲酒による交通事故など極めて深刻な社会問題を引き起こすことが知られている。海外の 8 年間の追跡調査では，飲酒量及び週当たりの多量飲酒日数は, いずれも社会問題のリスクと関係していることが明らかにされ, 総飲酒量にかかわらず, 一時的な多量飲酒が社会問題のリスクを高めることも確認された[19]。

2.5.1.1.2　アルコール依存症の診断

アルコール依存症の診断基準として，米国精神医学会の 2000 年に発行された「DSM-IV -TR 物質依存の診断基準」及び 2013 年に発行された「DSM-5 アルコール使用障害の診断基準」，WHO の国際疾病分類の 2003 年に発行された「ICD-10 依存症候群の診断基準」がある。DSM-IV-TR の物質依存の診断基準は，12 ヵ月間に病的使用パターン 5 項目，身体依存（耐性と離脱）2 項目の全 7 項目のうち，3 項目以上を満たすことである。ICD-10 の依存症候群の診断基準は，中核となる激しい欲望（渇望）及び DSM-IV との共通点が非常に多い依存に関する基準の全 6 項目のうち 3 項目以上を満たすことである。DSM- IV-TR 及び ICD-10 の診断基準は，概念的にはほぼ同一のものとされている[20]。DSM-5 では，アルコール依存症はアルコール乱用と統合され，アルコール使用障害となった。渇望を含む精神依存，及び身体依存からなる全 11 項目のうち 2 項目以上を満たすこととなったが，これまでの定義と大きな違いはない[21]。

国内では，DSM-5 と ICD-10 の診断基準を用いることが厚生労働省科学研究の平成 28 年度総括研究報告書（アルコール・薬物使用障害の診断治療ガイドライン）に記載されている[22]。また，

海外でも DSM-IV-TR 又は ICD-10 を用いることが，2010 年に EMA が発表したアルコール依存症の治療薬開発に関するガイドライン[7]及び 2011 年に NICE が発表したアルコール依存症の診断・治療ガイドライン[23]に記載されている。

2.5.1.1.3 疫学

2013 年に厚生労働省が実施した回答者数 4,153 人の全国調査では，ICD-10 の診断基準を満たしたアルコール依存症の経験者は男性 1.9%，女性 0.2%であり，日本人口における推計数は 107 万人であった[24]。また，厚生労働省が 3 年に 1 度実施している患者調査の結果によると，総患者数（調査日現在，継続的に医療を受けているアルコール依存症患者数）の推計値は，2014 年に 4.9 万人であり[25]，大多数の患者はアルコール依存症の治療を受けていないと推定される。2014 年の国民健康・栄養調査（飲酒行動の調査）では，生活習慣病のリスクを高める量を飲酒している者の割合は男性 15.8%，女性 8.8%で，2010 年，2012 年，2014 年の推移をみると，男性では変化はみられず，女性では増加しており[26]，飲酒による健康問題を起こしている女性が増加していると考えられる。また，国内の飲酒消費量を諸外国と比較すると，多くの欧州諸国のレベルより低いが，米国やカナダとほぼ同レベルで，アジアの中国やインドのレベルに比べるとはるかに高い[27]。

2.5.1.2 アルコール依存症の治療

2.5.1.2.1 アルコール依存症に対する薬物療法

多くの国内外のガイドラインで，アルコール依存症治療の最終目標は断酒を原則としている[23,28,29]。

一般的な治療経過は患者への疾病の啓蒙と治療の動機づけを行う導入期，アルコールによる急性中毒及び離脱症状への対処を行い，断酒を開始する解毒期，断酒の継続を行うリハビリテーション期で構成されている[28]。薬物療法はリハビリテーション期に心理社会的療法と併行して行われ，抗酒薬や断酒補助薬が用いられる。

国内では，2 型アルデヒド脱水素酵素を阻害するジスルフィラム及びシアナミドの抗酒薬 2 剤，グルタミン酸作動性神経活動を抑制することでアルコール依存症患者の飲酒欲求を抑制するアカンプロサートカルシウムの断酒補助薬 1 剤が承認されている。

アルコール依存症に対する治療としてジスルフィラム及びシアナミドの抗酒薬が用いられるが，これらの薬剤は飲酒欲求そのものを標的としていない[30]。これらは，肝臓におけるアルコールの代謝を阻害して効果を発揮するが，急性アルコール中毒症状（重篤なフラッシング反応など）を誘発することからアルコールを含む医薬品・食品・化粧品との併用は禁忌又は併用注意となっている。

2013 年に承認されたアカンプロサートは，肝臓のアルコールの代謝を阻害しないので，アルコールとの併用は禁忌ではないが，断酒に至った患者に対する断酒維持の補助の目的で使用される。

このように，国内でアルコール依存症の薬物療法に用いられる薬剤は，飲酒欲求そのものを標的としておらず，アルコールとの併用に注意が必要な抗酒薬，又は断酒達成後に使用できるアカンプロサートのみであった。

2.5.1.2.2　アルコール依存症の治療の新しい選択肢：飲酒量の低減

国内の治療転帰に関する調査結果で，断酒率は退院後の経過とともに低下し，退院後 24 ヵ月以降は約 20%であり[31]，アルコール依存症の治療後の断酒率は必ずしも高くない。

2.5.1.1.3 で記載したように多くのアルコール依存症患者では，アルコール依存に対する治療が行われていない。この理由の一つとして，断酒を唯一の目標とした場合，患者が断酒を受け入れずに依存症の治療そのものを拒否してしまうこと，また断酒に至る前に治療を放棄してしまうことがあげられている[32]。

近年，欧州を中心に断酒を目標とする治療に加えて，harm reduction の考えに基づき，断酒を目標としない患者に対しては，飲酒量を低減させ身体的及び精神的合併症の軽減又はそれらのリスクレベルの軽減を目指した治療を支持する動きがみられている。この動きは，欧州の多くの国やオーストラリアなどで認められており[33,34,35]，なかにはイギリス，フランスのように，アルコール依存症の治療ガイドラインに断酒とともに飲酒量の低減が治療ゴールとして明確に定義されている国もある[23,36]。

国内では，飲酒量の低減により健康問題や社会問題が改善することが，多くの追跡調査研究で明らかになっている。アルコール性肝障害患者は飲酒量の低減により肝酵素値などの有意な低下が認められたとの報告がある[37]。また，アルコール依存症の追跡研究では，飲酒制限が良好な群は不良な群に比べて死亡率が低く，経済的問題や家庭内葛藤が少ないことが示されている[32]。

国内で 2011 年に実施された飲酒量の低減に対する意識調査ではアルコール専門医 166 名のうち，65%の専門医は「節酒は，治療目標として断酒への合意が患者から得られない場合，断酒に導くための段階的/中間的な治療目標として受け入れられる」と回答した[32]。このように欧州を中心に飲酒量の低減が重要な追加治療目標であるとの認識が増加し，国内でもその認識が受け入れられてきている。

厚生労働省科学研究の平成 28 年度総括研究報告書（アルコール・薬物使用障害の診断治療ガイドライン）で，これまでの治療目標は原則断酒のみであったが，断酒が困難な患者において，治療目標に飲酒量低減という概念が新たに加えられた[22]。断酒が難しい患者や軽症のアルコール依存症の患者では飲酒量を低減し，継続するという選択肢が加わったことで，患者のニーズに応じた治療が可能になると期待される。

2.5.1.2.3　アルコール依存症に対する心理社会的治療

アルコール依存症の治療では，心理社会的治療が治療の主体となり，薬物治療は補助的な役割を担う。国内では，心理社会的治療として集団精神療法，行動療法，内観療法，森田療法，認知行動療法，家族療法，従業員援助プログラム，ブリーフ・インターベンション，ネットワーク，自助グループが知られている[38]。これらの中でブリーフ・インターベンションは，断酒ではなく飲酒量の低減を目標にした短時間のカウンセリング手法であり，治療対象や治療転帰についてエビデンスが蓄積しつつある[39]。

2.5.1.3　ナルメフェンの開発の経緯

断酒を維持することを目的とした現在の国内での薬物療法は断酒成功率が低く，患者によって

は困難な治療目標である。アルコール依存症の治療の新しい選択肢である飲酒量の低減は，飲酒による弊害の低減に加え，既存の治療では満たされなかったアルコール依存症患者の治療継続，及び未治療患者の治療開始率の向上が期待できる。国内には飲酒量の低減を目的とした効能・効果で承認された薬剤は存在しないことより，新規の作用機序を有し，飲酒量の低減に効果が期待されるナルメフェンの開発に着手した。

2.5.1.3.1　ナルメフェンの作用機序

繰返し飲酒したい欲求を惹起する作用は強化効果と呼ばれ，主としてエンドルフィンによるオピオイド受容体の活性化に起因する。非臨床試験の結果から，飲酒は強化効果があり，これには内因性オピオイド系がある程度関与していることが示唆されている。

ナルメフェン（治験成分コード：Lu AA36143，INN：nalmefene）は 1960 年代に米国ロックフェラー大学で合成された選択的オピオイド受容体調節薬である。本剤はオピオイド受容体に選択的に結合し，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アンタゴニスト活性を示し，κ-オピオイド受容体に対しては部分アゴニスト活性を有する。本剤は内因性オピオイドに拮抗することにより強化効果を低下させ，飲酒量低減の効果を発現すると考えられている[40,41]。

2.5.1.3.2　海外の開発経緯

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

2.5.1.3.3　国内の開発経緯

国内では，大塚製薬株式会社が 2013 年 10 月に H. Lundbeck A/S と共同開発契約を締結し，ナルメフェンの開発を開始した。2014 年よりアルコール依存症患者を対象にプラセボ対照二重盲検試験（339-14-001）及び継続長期試験（339-14-002）の 2 試験を実施した。339-14-001 試験ではナルメフェン塩酸塩 10 mg 及び 20 mg の 2 用量を設定したが，これまでに海外でも経口で 20 mg を下回る本剤の薬物動態は検討されていなかった。そこで，10 mg を単回経口投与したときの本剤の薬物動態，安全性及び忍容性を検討するため，日本人健康男性を対象とした単回投与時の薬物動態試験（339-102-00003）を 2016 年に実施した。

2.5.1.3.4　評価に用いた臨床試験

日本人（健康人，患者）を対象とする第 I 及び III 相臨床試験成績を評価資料とした。それら以外の臨床試験成績を参考資料とした。評価に用いた臨床試験の概要を表 2.5.1.3-1 に示した。

表 2.5.1.3-1　　評価に用いた臨床試験の概要

	相	試験種類	試験番号	試験内容	資料区分
国内	I	PK	339-102-00003	単回投与時の薬物動態試験（錠剤 10 mg）	評価
	III	有効性安全性	339-14-001	アルコール依存症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験	評価
			339-14-002	アルコール依存症患者を対象とした継続長期試験	評価
海外	I	BA	JF-1-121	錠剤と液剤の相対的バイオアベイラビリティ試験	参考
			R7	液剤の絶対的バイオアベイラビリティ試験	参考
			CPH-101-1302	食事の影響試験	参考
		PK	JF-1-101-101A	単回投与時の最大耐用量の検討及び薬物動態試験（注射剤 2～24 mg）	参考
			09	単回投与時の薬物動態試験（注射剤 0.5～2 mg）	参考
			19	高齢者を対象とした単回投与時の薬物動態試験（注射剤 0.5～2 mg）	参考
			12393A	^{14}C-ナルメフェンを用いた薬物動態試験（液剤 20 mg）	参考
			JF-1-137	^{14}C-ナルメフェンを用いた薬物動態試験（注射剤 5 mg，液剤 200 mg）	参考
			13505A	日本人及び白人を対象とした単回及び反復投与時の薬物動態試験（錠剤 20 mg，40 mg）	評価
			15084A	腎機能障害患者を対象とした単回投与時の薬物動態試験（錠剤 20 mg）	参考
			12417A	肝機能障害患者を対象とした単回投与時の薬物動態試験（錠剤 20 mg）	参考
			21	肝機能障害患者を対象とした単回投与時の薬物動態試験（注射剤 2 mg）	参考
			22	腎機能障害患者を対象とした単回投与時の薬物動態試験（注射剤 1 mg）	参考
			13513A	アルコールとの薬物相互作用試験	参考
		PK/PD	BTT31-CD005	QTc 評価試験	参考
			CPH-101-0902	PET 試験	参考
	III	有効性安全性	12014A	アルコール依存症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験	参考
			12023A	アルコール依存症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験	参考
			12013A	アルコール依存症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検長期試験	参考
			CPH-101-0801	アルコール使用障害患者を対象とした可変用量でのプラセボ対照二重盲検試験	参考
			CPH-101-0701	アルコール使用障害患者を対象とした可変用量でのプラセボ対照二重盲検試験	参考
	II/III		CPH-101-0299	アルコール使用障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験	参考
			CPH-101-0399	アルコール使用障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験	参考
	III		CPH-101-0400	アルコール使用障害患者を対象とした可変用量での長期試験	参考

アルコール使用障害患者：飲酒をコントロールすることが難しい患者（DSM に基づく診断ではない）

その他，参考として，海外で実施された病的賭博患者を対象としたSP-N0406及びCPH-101-0600，ニコチン依存症患者を対象としたSP-N0408，そう痒症患者，関節リウマチ患者，間質性膀胱炎患者などを対象とした47試験の[redacted] Studiesも安全性の評価に用いた。

2.5.1.3.5 試験のデザインなどに関する標準的方法との比較

国内には，アルコール依存症患者に対する飲酒量の低減を評価する臨床試験の試験デザイン，実施方法，解析方法に関する標準的方法はない。そのため，国内339-14-001試験及び339-14-002試験は，EMAのアルコール依存症の治療薬開発に関するガイドライン[7]及び海外12014A, 12023A，及び12013A試験を参考にした。国内の医療環境や飲酒環境，海外試験成績などを考慮して，選択・除外基準を一部変更したが，国内2試験の評価項目及び測定方法は海外3試験と同様の方法である（2.7.3.1.2参照）。

2.5.1.4 規制当局によるガイダンスや助言

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

大塚製薬株式会社は，20[redacted]年[redacted]月にH. Lundbeck A/Sと共同開発契約を締結した後，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに書面にて「医薬品追加相談（オーファン以外）」を実施し，[redacted]について総合機構より助言を得た（受付番号[redacted]，資料番号1.13.02-2参照：医薬品追加相談議事録）。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1　製剤間の同等性

本申請の評価資料とした試験（13505A 試験，339-14-001 試験，339-14-002 試験，339-102-00003 試験）では，治験用製剤として PCtab2-20 mg，ITBM-10 mg 及び ITBM-20 mg の 3 製剤を用いた。ITBM-10 mg は，本申請で申請する 10 mg 錠（市販予定製剤）と同一処方である。PCtab2-20 mg と ITBM-20 mg との生物学的同等性は，「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」）に準じて，また，ITBM-20 mg と ITBM-10 mg との生物学的同等性は「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」）に準じて溶出同等性試験により検証した。いずれの試験結果も判定基準に適合し，PCtab2-20 mg と ITBM-20 mg，及び ITBM-20 mg と ITBM-10 mg はいずれも生物学的に同等とみなされた。

2.5.2.2　バイオアベイラビリティ及び食事の影響

ナルメフェンの生物薬剤学に関する検討は，海外で実施した 4 試験より行った。ナルメフェン経口液剤の絶対的バイオアベイラビリティを R7 試験で検討し，経口液剤に対する錠剤の相対的バイオアベイラビリティを JF-1-121 試験で検討した。ナルメフェン錠剤の薬物動態に対する食事の影響は，13505A 試験及び CPH-101-1302 試験にて検討し，13505A 試験では日本人被験者を対象に検討を行った。13505A 試験で用いた 20 mg 錠（PCtab2-20 mg）は，ITBM-10 mg との同等性が示されている。また，ナルメフェンのバイオアベイラビリティ及び食事の影響は母集団薬物動態解析（12735A 試験）でも検討した。

健康成人にナルメフェン液剤を経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは，R7 試験の結果，50%を超えていた。また，R7 試験のデータを含む母集団薬物動態解析（12735A 試験）で求めたナルメフェン経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティ（F1）は 41%であった。経口液剤と錠剤との間でバイオアベイラビリティに違いはなかった（JF-1-121 試験及び 12735A 試験）。ナルメフェン錠剤を経口投与したときのナルメフェンの薬物動態に対する食事（高脂肪食）の影響について，13505A 試験では影響は認められなかった。CPH-101-1302 試験及び CPH-101-1302 試験のデータを含む母集団薬物動態解析（12735A 試験）では空腹時投与に比べて食後投与でナルメフェンの曝露量が増加したが（CPH-101-1302 試験：$AUC_{0\text{-}inf}$ が 30%増加，C_{max} が 50%上昇，12735A 試験：F1 が 30%上昇），40 mg を超える高用量を投与しても安全性上の懸念は認められなかった（2.7.4.5.5 参照）ことを考慮すると，臨床的に大きな問題はないと考えられた。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1　概要

ナルメフェンの臨床薬理学的検討は，ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験及びヒト生体試料の分析試験（計 13 試験），臨床薬理試験（計 14 試験）及び複数試験を併合した薬物動態解析（計 2 試験）から行った。

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験としては，たん白結合試験（1 試験），代謝試験（計 2 試験），トランスポーターに関する試験（1 試験），代謝に関する相互作用試験（計 5 試験）を実施した（試験の一覧は表 2.7.2.1-1 参照）。ヒト生体試料の分析試験としては，^{14}C-ナルメフェンを用いた薬物動態試験（12393A 試験）から得たヒト生体試料を用いて，代謝プロファイルの検討，尿及び糞中に排泄されたナルメフェン及び代謝物の分析及びたん白結合率の測定を実施した（計 4 試験，試験の一覧は表 2.7.2.1-2 参照）。

臨床薬理試験及び複数試験を併合した薬物動態解析の一覧は，表 2.5.3-1 に示した。生物薬剤学に関する検討試験は臨床薬理試験に含めていないが，13505A 試験は生物薬剤学及び臨床薬理のいずれの評価にも関係する試験デザインであることから，2.5.2 でも本項（2.5.3）でも引用した。また，13505A 試験は対象に日本人被験者を含み，339-102-00003 試験は日本人被験者のみを対象として実施した。

表 2.5.3-1　臨床薬理試験及び複数試験を併合した薬物動態解析の一覧

分類	試験番号 （添付資料番号）	試験略名	対象	実施国
臨床薬物動態及び初期忍容性試験	339-102-00003 （5.3.3.1-01）	単回投与時の薬物動態試験（錠剤 10 mg）	健康成人	日本
	JF-1-101-101A[a,b] （5.3.3.1-02）	単回投与時の最大耐用量の検討及び薬物動態試験（注射剤 2～24 mg）	健康成人	米国
	09[a,b] （5.3.3.1-03）	単回投与時の薬物動態試験（注射剤 0.5～2 mg）	健康成人	米国
	19[a,b] （5.3.3.1-04）	高齢者を対象とした単回投与時の薬物動態試験（注射剤 0.5～2 mg）	健康成人（高齢者）	米国
マスバランス試験	12393A[b] （5.3.3.1-05）	^{14}C-ナルメフェンを用いた薬物動態試験（液剤 20 mg）	健康成人	英国
	JF-1-137 （5.3.3.1-06）	^{14}C-ナルメフェンを用いた薬物動態試験（注射剤 4.92 mg，液剤 198.7 mg）	健康成人	英国
内因性要因の影響を検討した試験	13505A （5.3.3.3-01）	日本人及び白人を対象とした単回及び反復投与時の薬物動態試験（錠剤 20 mg，40 mg）	健康成人	ドイツ

[a]：母集団薬物動態解析（12735A 試験）に用いた試験。ほかに生物薬剤学試験である R7 試験，JF-1-121 試験及び CPH-101-1302 試験のデータを用いた。

[b]：併合ノンコンパートメント薬物動態解析（14019A 試験）に用いた試験。ほかに生物薬剤学試験である R7 試験，JF-1-121 試験及び CPH-101-1302 試験のデータを用いた。

表 2.5.3-1　　臨床薬理試験及び複数試験を併合した薬物動態解析の一覧（続き）

分類	試験番号（添付資料番号）	試験略名	対象	実施国
疾患の影響を検討した試験	12417A[b]（5.3.3.3-03）	肝機能障害患者を対象とした単回投与時の薬物動態試験（錠剤 20 mg）	肝機能正常者及び肝機能障害患者	ドイツ
	21[a,b]（5.3.3.3-04）	肝機能障害患者を対象とした単回投与時の薬物動態試験（注射剤 2 mg）	肝機能正常者及び肝機能障害患者	米国
	15084A（5.3.3.3-02）	腎機能障害患者を対象とした単回投与時の薬物動態試験（錠剤 20 mg）	腎機能正常者及び腎機能障害患者	ドイツ
	22[b]（5.3.3.3-05）	腎機能障害患者を対象とした単回投与時の薬物動態試験（注射剤 1 mg）	腎機能正常者[c]及び腎機能障害患者	米国
薬物相互作用試験	13513A（5.3.3.4-01）	アルコールとの薬物相互作用試験[d]	健康成人	ドイツ
薬力学試験	CPH-101-0902[a,b]（5.3.4.1-02）	PET 試験[d]	健康成人	フィンランド
QTc 試験	BTT31-CD005[a,b]（5.3.4.1-01）	QTc 評価試験[d]	健康成人	英国
複数試験を併合した薬物動態解析	12735A（5.3.3.5-01）	ナルメフェンの母集団薬物動態解析	健康成人	－
	14019A（5.3.3.5-02）	ナルメフェン及び代謝物の併合ノンコンパートメント薬物動態解析	• 試験ごとの解析は各試験の対象被験者 • 試験を併合した解析は健康成人対象	－

[a]：母集団薬物動態解析（12735A 試験）に用いた試験。ほかに生物薬剤学試験である R7 試験，JF-1-121 試験及び CPH-101-1302 試験のデータを用いた。

[b]：併合ノンコンパートメント薬物動態解析（14019A 試験）に用いた試験。他に生物薬剤学試験である R7 試験，JF-1-121 試験及び CPH-101-1302 試験のデータを用いた。

[c]：腎機能正常者は，試験 21 の肝機能正常者とした。

[d]：投与量は，13513A 試験及び CPH-101-0902 試験では 20 mg，BTT31-CD005 試験では 20 mg 及び 80 mg（いずれも錠剤の投与）。

2.5.3.2　薬物動態

2.5.3.2.1　吸収

ナルメフェンの吸収は速やかであり，ナルメフェン 20 mg を経口投与後の t_{max}（中央値）は 1.5 時間であった（14019A 試験）。

ナルメフェンを空腹時に経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 41%であった（12735A 試験）。13505A 試験の結果，ナルメフェンの薬物動態に食事の影響は認められなかった。一方，CPH-101-1302 試験及び 12735A 試験の結果，食後投与によってバイオアベイラビリティが約 30%上昇する可能性が示された（2.5.2.2 参照）。

2.5.3.2.2　分布

PET（CPH-101-0902 試験）に基づく μ-オピオイド受容体占有率データより，ナルメフェン 20 mg

単回経口投与後 3 時間以内の受容体占有率は 94%～100%であり，ナルメフェンが血液脳関門を通過することが示された。

2.5.3.2.3　たん白結合

ナルメフェンのヒト血漿たん白結合率は約 30%であり，ナルメフェンの濃度には依存しないと考えられた（BTT31-AD036 試験，13235 試験）。

2.5.3.2.4　代謝

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

血漿中に最も多く認められる主要代謝物はナルメフェン 3-O-グルクロニドであり（13081 試験，12393A 試験，JF-1-137 試験），$AUC_{0\text{-}inf}$ はナルメフェンの約 12 倍であった（17304 試験）。ナルメフェンからナルメフェン 3-O-グルクロニドへの代謝の主要代謝酵素は UGT2B7 である（13839 試験）。ナルメフェンの一部はノルナルメフェンに代謝され，この代謝には CYP3A4/5 が主に関与していると考えられる（13841 試験）。ナルメフェンの一部はナルメフェン 3-O-スルファートにも代謝される（14020 試験）。ノルナルメフェンは更にノルナルメフェン 3-O-グルクロニド及びノルナルメフェン 3-O-スルファートに代謝される（13081 試験及び 14020 試験）。

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

2.5.3.2.5　排泄

併合薬物動態解析（14019A 試験）で推定されたナルメフェンの消失半減期は 12.5 時間であった。

ナルメフェン 20 mg の単回経口投与後 240 時間までに，ナルメフェン及び代謝物の 71%が尿中に排泄され，20%が糞中に排泄された（12393A 試験）。

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

2.5.3.2.6　反復投与時の薬物動態

ナルメフェン 20 又は 40 mg を 1 日 1 回 7 日間又は 5 日間反復経口投与したときのナルメフェンの累積係数（1 日目に対する 7 日目又は 5 日目の $AUC_{0\text{-}24h}$ に基づく）は 1.20～1.46 であった（CPH-101-0902 試験及び 13505A 試験）。ナルメフェン 40 mg を超える高用量を投与しても安全性上の懸念は認められなかった（2.7.4.5.5 参照）ことを考慮すると，ナルメフェンの累積は臨床

的に大きな問題とはならないと考えられた。

2.5.3.2.7　用量比例性

ナルメフェンは 10～80 mg（経口投与）の用量範囲で線形の薬物動態プロファイルを示した（BTT31-CD005 試験，13505A 試験，339-102-00003 試験）。

2.5.3.3　内因性要因の影響

2.5.3.3.1　年齢の影響

母集団薬物動態解析（12735A 試験）の共変量解析から，加齢（18～80 歳）とともに中央コンパートメントの分布容積（V2）が線形に減少することが示されたが，ナルメフェン 40 mg を超える高用量を投与しても安全性上の懸念は認められなかった（2.7.4.5.5 参照）ことを考慮すると，臨床的に大きな問題はないと考えられた。

2.5.3.3.2　性別の影響

母集団薬物動態解析（12735A 試験）の共変量解析で，性別を因子として CL 及び中央コンパートメントの分布容積（V2）に対してその影響を検討したところ，ナルメフェンの薬物動態に有意な性別の影響は認められなかった。CL については体格（除脂肪体重）の影響が認められた。13505A 試験における検討でも，体重で補正した経口クリアランスに対する性別の影響は認められず，ナルメフェンの薬物動態は性別による影響を受けないと考えられた。

2.5.3.3.3　人種の影響

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

また，外国人のデータで行った母集団薬物動態解析（12735A 試験）の結果の日本人集団への当てはまりを確認するために，最終モデルのパラメータを用いてシミュレーションを行い，日本人集団（13505A 試験及び 339-102-00003 試験）から得られた 10 mg 及び 20 mg 単回経口投与後の血中濃度推移と比較したところ，モデルからのシミュレーション値と日本人の実測値との間に大きな乖離は認められなかった（図 2.7.2.3-1 参照）。

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

2.5.3.4　疾患の影響

2.5.3.4.1　肝機能障害

12417A 試験でナルメフェン 20 mg を単回経口投与したときの $AUC_{0\text{-}inf}$ は，軽度及び中等度の肝機能障害患者では肝機能正常者と比較してそれぞれ 1.5 倍及び 2.9 倍であった。C_{max} は中等度の肝機能障害患者では肝機能正常者の 1.7 倍であったが，軽度の肝機能障害患者では肝機能正常者と

同程度であった。肝機能障害患者にナルメフェンを静脈内投与した試験（試験 21）でも経口投与時の結果（12417A 試験）と同様に，肝機能障害患者でナルメフェンの曝露量が大きかった。これらの試験において肝機能障害患者ではナルメフェンの曝露量が大きくなったが，安全性及び忍容性に明らかな影響は認められなかった（2.7.4.5.1.5 参照）。

2.5.3.4.2　腎機能障害

15084A 試験でナルメフェン 20 mg を単回経口投与したときのナルメフェンの $AUC_{0\text{-}inf}$ は，腎機能障害の重症度に従って増加した。軽度，中等度及び高度の腎機能障害患者の $AUC_{0\text{-}inf}$ を腎機能正常者と比較すると，それぞれ 1.1 倍，1.4 倍及び 2.4 倍大きくなった。C_{max} についても，腎機能障害の重症度に従って増加し，腎機能正常者と比較して 1.2～1.6 倍高くなった。腎機能障害患者にナルメフェンを静脈内投与した試験（試験 22）でも経口投与時の結果（15084A 試験）と同様に，腎機能障害患者でナルメフェンの曝露量が大きかった。これらの試験において腎機能障害患者ではナルメフェンの曝露量が大きくなったが，安全性及び忍容性に明らかな影響は認められなかった（2.7.4.5.1.4 参照）。

2.5.3.5　薬物相互作用

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

ナルメフェンの主要代謝酵素である UGT が他薬により阻害されたときの影響に関して，肝内及び腎内の UGT 活性低下の程度をそれぞれ反映すると考えられる肝機能障害患者及び腎機能障害患者での結果から考察した[42,43]。中等度肝機能障害患者及び高度腎機能障害患者では，肝又は腎機能が正常な被験者と比較して $AUC_{0\text{-}inf}$ が 2 倍を上回った（2.5.3.4.1 及び 2.5.3.4.2 参照）。しかし，ナルメフェン 40 mg を超える高用量を投与しても安全性上の懸念は認められなかった（2.7.4.5.5 参照）ことを考慮すると，UGT 阻害によって臨床的に問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

アルコールとの相互作用について，ナルメフェンとエタノールとの間に臨床的に意味のある薬物動態学的相互作用は認められなかった（13513A 試験）。ナルメフェンの $AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ とエタノールの $AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} について，併用無しに対する有りの幾何平均比の 90%信頼区間は，いずれも生物学的同等性の基準である 0.8～1.25 の範囲内であった。ナルメフェンの C_{max} はエタノールとの併用により 1.2 倍上昇したが（幾何平均比の 90%信頼区間は 1.096～1.371），臨床的に問題はないと考えられた。

2.5.3.6　薬力学的作用

2.5.3.6.1　アルコールとの相互作用

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

ことから，ナルメフェンとアルコールとの薬力学的相互作用はないと考えられた。

2.5.3.6.2　μ-オピオイド受容体占有率

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

ナルメフェン 10 mg を投与したときの μ-オピオイド受容体占有率を直接検討した結果はないが，CPH-101-0902 試験における血漿中ナルメフェン濃度と μ-オピオイド受容体占有率の関係より構築した E_{max} モデル[44]を用いたシミュレーション結果（表 2.7.2.3-1 参照）によると，10 mg 及び 20 mg の 1 日 1 回投与で，80%以上の占有率がほぼ 24 時間又はそれ以上持続することが示唆された。

2.5.3.7　QTc への影響

ナルメフェンが心臓の再分極に及ぼす影響を検討した BTT31-CD005 試験で，主要評価項目である時間を一致させた 7 日目の QTcI のナルメフェン 20 mg 群及び 80 mg 群とプラセボ群との平均値の差（ベースライン値による調整後）では，投与後のすべての時点で 90%信頼区間の上限が 10 msec 未満であった。このことより，治療曝露量を超えた曝露量でも QTc が延長しないことが示された。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験

有効性の概括評価では，DSM-IV-TR に基づきアルコール依存症と診断された患者を対象とした国内 2 試験（評価資料）及び海外 3 試験（参考資料）の成績に基づいて有効性を評価した。これらの試験一覧を表 2.5.4.1-1 に示した。国内試験はプラセボ対照二重盲検試験（339-14-001）及びその完了例を対象とした継続長期試験（339-14-002）で，海外試験はプラセボ対照二重盲検試験（12014A，12023A）及びプラセボ対照二重盲検長期試験（12013A）である。

なお，アルコール使用障害患者を対象とした海外 5 試験（参考資料）の概略及び結果の要約は 2.7.3.1.2.3 及び 2.7.3.2.3 に記載した。

表 2.5.4.1-1 アルコール依存症患者を対象とした有効性評価試験一覧

評価/参考資料番号	試験略名（試験番号）	投与方法 投与量	投与期間	有効性解析対象例数
国内で実施した試験				
評価資料 5.3.5.1-01	プラセボ対照二重盲検試験（339-14-001）	頓用 10 mg 20 mg	24週間	ナルメフェン10 mg群：180例 ナルメフェン20 mg群：242例 プラセボ群：244例
評価資料 5.3.5.2-01	継続長期試験（339-14-002）	頓用 20 mg	治療期24週間 退薬期4週間	ナルメフェン10 mg群からの移行例：94例 ナルメフェン20 mg群からの移行例：137例 プラセボ群からの移行例：169例
海外で実施した試験				
参考資料 5.3.5.1-02	プラセボ対照二重盲検試験（12014A）	頓用 20 mg	治療期24週間 退薬期4週間	ナルメフェン群：290例 プラセボ群：289例
参考資料 5.3.5.1-03	プラセボ対照二重盲検試験（12023A）	頓用 20 mg	治療期24週間 退薬期4週間	ナルメフェン群：329例 プラセボ群：326例
参考資料 5.3.5.1-04	プラセボ対照二重盲検長期試験（12013A）	頓用 20 mg	52週間	ナルメフェン群：415例 プラセボ群：137例

＜表 2.7.3.1.1-1，表 2.7.3.1.1-2 より作成＞

2.5.4.2 有効性評価試験の概要

2.5.4.2.1 試験デザイン

国内プラセボ対照二重盲検試験（339-14-001）では 2 週間のスクリーニング期，24 週間の治療期，4 週間の追跡期間を設定した。治療期では，被験者をナルメフェン塩酸塩 10 mg 群（以下，ナルメフェン 10 mg 群），ナルメフェン塩酸塩 20 mg 群（以下，ナルメフェン 20 mg 群）又はプラセボ群のいずれかに 3：4：4 の割合で無作為割付けした。なお，追跡期間は国内 339-14-001 試験終了後に実施された国内継続長期試験（339-14-002）に移行しなかった治療期完了例にのみ設定した。国内 339-14-002 試験では 24 週間の治療期（非盲検，非対照），4 週間の退薬期（二重盲検，

プラセボ対照），4 週間の後観察を設定した。本試験の治験薬投与期間は，治療期と退薬期を併せて 28 週間であり，先行する 339-14-001 試験と併せた治験薬投与期間は最大で 52 週間であった。治療期ではナルメフェン塩酸塩 20 mg を投与した。離脱症状を評価するために退薬期を設定し，退薬期では，被験者をナルメフェン 20 mg 群又はプラセボ群のいずれかに 1 : 1 の割合で無作為割付けした。国内 339-14-001 試験及び国内 339-14-002 試験の治療期，国内 339-14-002 試験の退薬期の投与方法はいずれも同様で，治験薬は飲酒のおそれがある場合に，飲酒の 1～2 時間前に頓用し，1 日 1 錠を限度とした。なお，服薬せずに飲酒し始めた場合は，できる限り早く 1 錠服薬することとした。

海外プラセボ対照二重盲検試験（12014A 及び 12023A）は同じデザインで実施された。2 週間のスクリーニング期，24 週間の治療期（二重盲検），4 週間の退薬期（二重盲検），4 週間の後観察期より構成された。治療期では，被験者をナルメフェン 20 mg 群又はプラセボ群のいずれかに 1 : 1 の割合で無作為割付けした。退薬期では，治療期でナルメフェン 20 mg 群であった被験者をナルメフェン 20 mg 群又はプラセボ群のいずれかに 1 : 1 の割合で再度無作為割付けし，治療期でプラセボ群であった被験者を全例プラセボ群に割付けた。海外プラセボ対照二重盲検長期試験（12013A）は 2 週間のスクリーニング期，52 週間の治療期（二重盲検），4 週間の後観察期より構成された。治療期では，被験者をナルメフェン 20 mg 群又はプラセボ群のいずれかに 3 : 1 の割合で無作為割付けした。海外 3 試験の治験薬の投与方法は国内試験と同様であった。

いずれのプラセボ対照二重盲検試験もアルコール依存症患者の飲酒量の低減に対して承認された医薬品がないことから，プラセボを比較対照とした。

アルコール依存症の治療では，心理社会的治療を含む包括的な治療が必要であるとされていることから，いずれの試験でも，心理社会的治療として BRENDA 法[45,46]をすべての被験者に治験期間を通して実施した。BRENDA はアルコール依存症患者の治療を行う際に，治療者が患者と協調して適切な治療内容を患者に管理させる手法である。トレーニングを受けた治験責任医師，治験分担医師又は臨床心理士などが各来院時に BRENDA を実施した。治験期間を通して，被験者は BRENDA 以外の心理社会的治療を受けないこととした。

被験者の飲酒量の推定値は，いずれの試験でも TLFB 法を用いて得た。飲酒行動を思い出す際に，被験者は自分用又は治験実施医療機関が被験者に配布したカレンダーなどの TLFB の補助資料を用いてもよいこととした。TLFB を用いて，各被験者のアルコールの種類や飲酒量を収集することは，アルコール依存症の臨床試験では一般的に使用される方法である[47]。TLFB は，トレーニングを受け，修了の基準を満たして認定を受けた治験責任医師，治験分担医師又は臨床心理士などの評価者が実施し，治験期間を通して，同一被験者には可能な限り同じ評価者が評価することとした。

2.5.4.2.2 対象集団

国内試験では 20 歳以上，海外試験では 18 歳以上の男女で，いずれの試験も DSM-IV-TR に基づきアルコール依存症と診断された外来患者を対象とした。

各試験の選択除外基準は，スクリーニング来院時の DRL の条件を除き，大きな違いはなかった（2.7.3.1.2 参照）。DRL の定義は，WHO の 1 日の平均飲酒量に基づくリスクレベル（Criteria for risk of acute problems）を参考に設定し（表 2.5.4.2.2-1），1 日の平均飲酒量は TLFB データから算出

した。

表 2.5.4.2.2-1　　DRL の定義

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

1 日平均アルコール消費量（g/日）
純エタノールに換算した量とする。

海外 12014A 試験及び 12023A 試験ではスクリーニング来院時の DRL が Medium 以上の被験者を対象とした。しかし，スクリーニング来院時から無作為化来院時の 2 週間に飲酒量が大きく減少し，治験薬を服薬する前に DRL が改善した被験者が多く認められた。その結果，海外 12014A 試験の HDD 数の変化量及び TAC の変化量, 海外 12023A 試験の HDD 数の変化量はプラセボに対する統計学的な差が認められた（$p < 0.05$，MMRM）が，海外 12023A 試験の TAC の変化量ではプラセボに対する統計学的な差が認められなかった。そこで，EMA のアルコール依存症の治療薬開発に関するガイドライン [7] で推奨されている対象集団で，かつ治療介入前の改善効果の影響を除外した集団，すなわち「ベースライン時及び無作為化時の双方で DRL が High 又は Very high の被験者」で有効性主要評価項目を検討した。その結果，HDD 数の変化量及び TAC の変化量は，海外 12014A 試験及び 12023A 試験の両試験でプラセボに対する統計学的な差が認められた（$p < 0.05$，MMRM）。この結果により，本剤は欧州で，本剤投与前の 2 週間，DRL が High 以上である患者を対象として 2013 年に承認された。そのため，国内 339-14-001 試験では，「ベースライン時及び無作為化時の双方で DRL が High 又は Very high の被験者（以下，DRL が High 以上であった被験者）」を対象とした。国内 339-14-002 試験は国内 339-14-001 試験の完了例を対象とした。なお，海外 12013A 試験では，スクリーニング来院時の DRL が Low 以上の被験者を対象とした。

2.5.4.3 以降の海外試験の結果は，国内試験と同じ対象である DRL が High 以上であった被験者の成績を示した。

2.5.4.2.3　　有効性評価項目

アルコール依存症に関連する様々な健康問題や社会問題のリスクは，多量飲酒日数（HDD 数）及び飲酒量（TAC）と関連性があることが明らかにされており（2.5.1.1.1），飲酒量の低減によりこれらのリスクを軽減することを目的とした治療薬の有効性評価には，HDD 数及び TAC を用いることが推奨されている [7]。そこで，国内 339-14-001 試験では，HDD 数（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 ヵ月当たりの日数）を主要評価項目とし，TAC（1 ヵ月当たりの平均アルコール消費量）を重要な副次的評価項目とした。なお，HDD 数は 1 ヵ月を 28 日として算出された。また，飲酒量の低減の意義を更に検討するため，WHO の 1 日の平均飲酒量に基づくリスクレベルを参考にした DRL が低下した被験者の割合（RSDRL：ベースライン時から

DRL が 2 段階以上低下，及び RLDRL : DRL が Low 以下に低下）を副次的評価項目として設定した。その他，飲酒量の低減の評価項目として，TAC の 70%有効率（TAC がベースライン時から70%以上低下した被験者の割合）, HDD 数の有効率（HDD 数が 4 日以下となった被験者の割合），更に飲酒しなかった日を評価する NDD 数（1 日のアルコール消費量が 0 g であった日の 1 ヵ月当たりの日数）も評価した。また，医師が臨床状態の全般的な印象及び改善度を評価する CGI-S 及び CGI-I, アルコールが患者に及ぼした影響を評価する AQoLS, 肝機能を評価する γ-GTP 及び ALT も評価した。

海外試験（12014A，12023A，12013A）では，HDD 数及び TAC のベースラインから治療期 24 週への変化量を主要評価項目（co-primary endpoint）として設定し，副次的評価項目は，HDD 数の有効率，AQoLS を除き，国内 339-14-001 試験と同様であった。

なお，海外 12014A 試験及び 12023A 試験では，HDD 数は投与後 4 週より減少し，投与後 12 週時点で既に効果が認められ，その後 24 週まで効果は維持されていた。また，投与後 12 週を超えてから中止例が増加する傾向であった。これらのことから，24 週よりも 12 週の方が中止例の影響が少ないと考えられ，国内 339-14-001 試験の投与期間は 24 週間と設定し，有効性の主たる評価はベースラインから治療期 12 週への変化量とした。

2.5.4.2.4 統計解析方法

国内 339-14-001 試験の主要評価項目は HDD 数のベースラインから治療期 12 週への変化量であり，HDD 数のベースラインから治療期 4 週，8 週，12 週，16 週，20 週及び 24 週への変化量を MMRM で解析した。モデルには固定効果として投与群（ナルメフェン 20 mg 群，10 mg 群，プラセボ群），性別及び時期（4 週，8 週，12 週，16 週，20 週及び 24 週），投与群と時期の交互作用，ベースラインの HDD 数，ベースラインの HDD 数と時期の交互作用を含めた。被験者内の共分散構造には unstructured を用いた。自由度の近似には Kenward-Roger の方法を用いた。MMRM 解析により推定された 12 週におけるナルメフェン各投与群とプラセボ群の差を主たる比較とし，プラセボ群との差，対応する 95%信頼区間と p 値を示した。投与群の多重性は閉手順を用いて調整することとし，両側有意水準 5%で 20 mg の有効性（HDD 数のベースラインからの変化量におけるプラセボに対する優越性）が検証されたので，両側有意水準 5%で 10 mg の検定を実施した。

国内 339-14-002 試験では, 339-14-001 試験及び 339-14-002 試験の治療期の各時期における HDD 数及びベースラインからの変化量について，339-14-001 試験の投与群（ナルメフェン 20 mg 群，10 mg 群，プラセボ群）ごとに記述統計量を求め，探索的に MMRM 解析を行った。339-14-001 試験の結果より，ナルメフェン 20 mg 及び 10 mg が有効用量であったため，339-14-001 試験のナルメフェン 20 mg 群及び 10 mg 群を合わせてナルメフェン投与群全体として同様に記述統計量を求め，探索的に MMRM 解析を行った。FAS のうち 339-14-002 試験の退薬期に移行した被験者を対象に, 339-14-002 試験の退薬期における HDD 数及び退薬期のベースラインからの変化量について, 339-14-002 試験の退薬期の投与群（ナルメフェン 20 mg 群，プラセボ群）ごとに記述統計量を求め，探索的に ANCOVA 解析を行った。TAC のベースラインからの変化量も HDD 数と同様に記述統計量を算出し，探索的に MMRM 解析及び ANCOVA 解析を行った。

海外試験（12014A，12023A，12013A）では，有効性主要評価項目である HDD 数及び TAC の変化量は，MMRM で解析した。ベースラインでのスコアを共変量，施設，性別，治療期の評価時

点，及び治療を固定効果とした。有意水準 5%で治療期 24 週時点の群間差を推定した。ベースラインでのスコアと時間の交互作用及び治療と時間の交互作用もモデルに含めた。

2.5.4.3 有効性評価試験の結果

本項では，ナルメフェンの有効性を検証した国内プラセボ対照二重盲検試験（339-14-001）と海外プラセボ対照二重盲検試験（12014A，12023A）の成績を中心に記載した。国内 339-14-001 試験の完了例を対象とした国内継続長期試験（339-14-002）及び海外プラセボ対照二重盲検長期試験（12013A）の成績は 2.5.4.5 に記載した。

2.5.4.3.1 試験対象集団

2.5.4.3.1.1 人口統計学的特性及び他の基準値の特性

国内 339-14-001 試験の被験者の平均年齢は 49 歳，男性の割合は 69%と女性より多く，BMI の平均値は 23 kg/m^2，喫煙者の割合は 32%であった。飲酒を開始した平均年齢は 19 歳で，その分布をみると約 80%の被験者が 18 歳以上であった。問題のある飲酒の家族歴を有する被験者の割合は 14%，アルコール依存症又は離脱症状の治療歴のない被験者の割合は 97%であった。ベースライン時の DRL の High と Very high の割合は High が 53%であり，Very high より高かった。ベースライン時の各項目の平均値は HDD 数 23 日/月，TAC 95 g/日，CGI-S 3.4，γ-GTP 79 U/L，及び ALT 24 U/L であった。

海外 12014A 試験及び 12023A 試験の DRL が High 以上であった被験者の平均年齢は 52 歳及び 45 歳，男性の割合は 63%及び 69%と女性より多く，BMI の平均値は 27 kg/m^2 及び 25 kg/m^2，喫煙者の割合は 47%及び 75%であった。飲酒を開始した平均年齢は 16 歳及び 17 歳，その分布をみると 18 歳以上よりも 18 歳未満の方に被験者が多かった。問題のある飲酒の家族歴を有する被験者の割合は 65%及び 60%，アルコール依存症又は離脱症状の治療歴のない被験者の割合は 65%及び 56%であった。ベースライン時の DRL の High と Very high の割合は Very high が 59%及び 63%と高かった。ベースライン時の各項目の平均値は HDD 数 23 日/月及び 22 日/月，TAC 101 g/日及び 111 g/日，CGI-S 4.2 及び 4.4，γ-GTP 92 IU/L 及び 98 IU/L，及び ALT 34 IU/L 及び 36 IU/L であった（表 2.7.3.3.1-1，表 2.7.3.3.1-2，表 2.7.3.3.1-3，表 2.7.3.3.1-4 参照）。

BMI の平均値は国内 339-14-001 試験で海外 2 試験より低く，喫煙者の割合も国内 339-14-001 試験で海外 2 試験より低かった。飲酒を開始した平均年齢は国内 339-14-001 試験で海外 2 試験よりやや高く，問題のある飲酒の家族歴を有する被験者の割合は国内 339-14-001 試験で海外 2 試験より低かった。アルコール依存症又は離脱症状の治療歴のない被験者の割合は国内 339-14-001 試験で海外 2 試験より高かった。ベースライン時の DRL の High と Very high の割合では，国内 339-14-001 試験は High が高く，海外 2 試験は Very high が高かった。ベースライン時の CGI-S，γ-GTP，及び ALT の平均値は国内 339-14-001 試験で海外 2 試験より低かった。国内 339-14-001 試験及び海外 2 試験の被験者の平均年齢，男女比，ベースライン時の HDD 数及び TAC の平均値は同程度であった。

2.5.4.3.1.2　曝露

治療期の治験薬服薬日数の割合は，国内 339-14-001 試験でナルメフェン 20 mg 群 71%，10 mg 群 75%，プラセボ群 87%であった（資料番号 5.3.5.1-01，Table 14.1.1.3-2 参照）。海外 12014A 試験の DRL が High 以上であった被験者では, ナルメフェン 20 mg 群 51%, プラセボ群 73%であり，海外 12023A 試験の DRL が High 以上であった被験者では，ナルメフェン 20 mg 群 65%，プラセボ群 71%であった（資料番号 5.3.5.3-02，2.7.3.3.3.1.3 参照）。

頓用方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，国内 339-14-001 試験でナルメフェン 20 mg 群 89%，10 mg 群 91%，プラセボ群 97%であった（資料番号 5.3.5.1-01，Table 14.1.1.3-8 参照）。海外 12014A 試験の DRL が High 以上であった被験者でナルメフェン 20 mg 群 76%，プラセボ群 86%であり，海外 12023A 試験の DRL が High 以上であった被験者でナルメフェン 20 mg 群 85%, プラセボ群 88%であった（資料番号 5.3.5.3-02，2.7.3.3.3.1.3 参照）。

国内 339-14-001 試験の治験薬服薬日数の割合及び頓用方法を遵守した日数の割合は，海外 2 試験よりも高かった。

2.5.4.3.1.3　被験者の内訳

国内 339-14-001 試験では，81%の被験者が試験を完了した（ナルメフェン 20 mg 群 76%，10 mg 群 76%，プラセボ群 89%）（表 2.7.3.3.1-5 参照）。海外 12014A 試験の DRL が High 以上であった被験者の 53%は試験を完了した（ナルメフェン 20 mg 群 43%，プラセボ群 63%）。海外 12023A 試験の DRL が High 以上であった被験者の 64%は試験を完了した（いずれの群も 64%）（表 2.7.3.3.1-6 参照）。国内 339-14-001 試験では，海外 2 試験よりも完了率が高かった。

最も多かった中止理由は，国内 339-14-001 試験ではいずれの投与群も治験継続困難な有害事象の発現であり（ナルメフェン 20 mg 群 18%，ナルメフェン 10 mg 群 19%，プラセボ群 5%），海外 12014A 試験の DRL が High 以上であった被験者では, ナルメフェン 20 mg 群は有害事象（24%），プラセボ群は同意撤回（10%）であった。海外 12023A 試験の DRL が High 以上であった被験者では，ナルメフェン 20 mg 群及びプラセボ群で同意撤回（いずれも 10%）であった（表 2.7.3.3.1-5，表 2.7.3.3.1-6 参照）。

2.5.4.3.2　有効性成績

2.5.4.3.2.1　主要評価項目及び重要な副次的評価項目

国内 339-14-001 試験では，HDD 数を主要評価項目，TAC を重要な副次的評価項目とし，海外 12014A 試験及び 12023A 試験では HDD 数及び TAC を co-primary endpoint として設定した。

国内 339-14-001 試験の 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，ナルメフェン 20 mg 群−12.25 日/月，10 mg 群−12.09 日/月であった。ナルメフェン 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ナルメフェン 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。海外 12014A 試験及び 12023A 試験の DRL が High 以上であった被験者では，HDD 数の治療期 12 週

のナルメフェン 20 mg 群とプラセボ群の変化量の差（対応する 95%信頼区間）は−2.51 日/月（−4.46, −0.57）及び−2.66 日/月（−4.89, −0.43）であり，国内 339-14-001 試験のナルメフェン投与群とプラセボ群の変化量の差は海外 2 試験より大きかった。治療期 24 週では，国内 339-14-001 試験のナルメフェン 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−3.92 日/月（−5.69，−2.16）及び−4.54 日/月（−6.46，−2.63），海外 12014A 試験及び 12023A 試験の DRL が High 以上であった被験者のナルメフェン 20 mg 群とプラセボ群の変化量の差（対応する 95%信頼区間）は−3.68 日/月（−5.86, −1.51）及び−2.66 日/月（−4.98, −0.33）であり，治療期 12 週と同様に国内 339-14-001 試験は海外 2 試験より大きかった（表 2.5.4.3.2-1，表 2.5.4.3.2-2）。

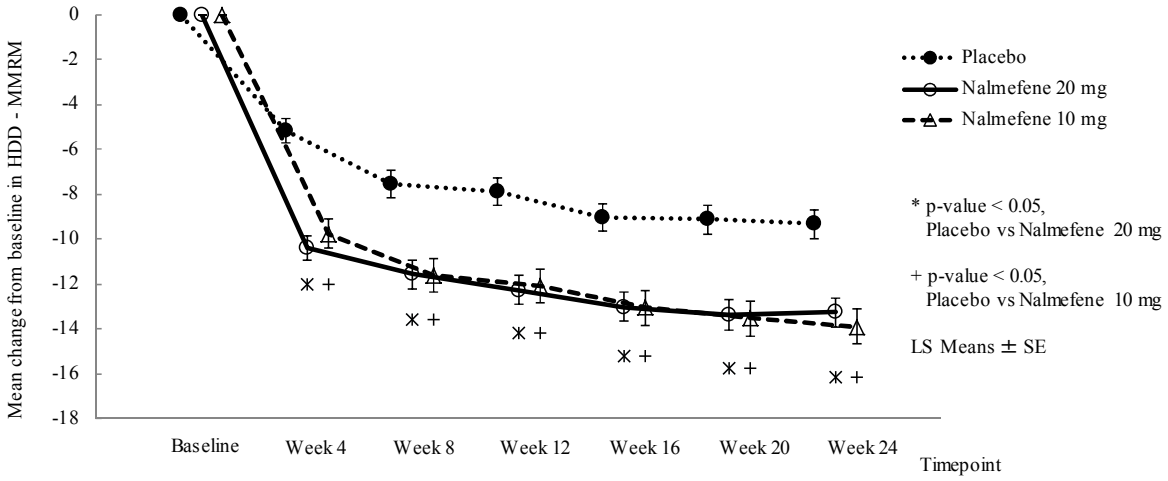
いずれの試験でも治療期 4 週にナルメフェン投与群で HDD 数の減少が認められ，治療期を通してその効果が維持された（図 2.5.4.3.2-1，図 2.5.4.3.2-2）。

表 2.5.4.3.2-1　HDD 数（日/月）のベースラインから治療期 12 週及び 24 週への変化量（MMRM，FAS，OC）：国内 339-14-001 試験

		Value				Adjusted Change from Baseline[a]							
									Difference to Placebo				
Timepoint	Treatment Group	n	Mean	±	SD	LSMean	±	SE	Diff	±	SE	95% CI	p-value
Baseline	Placebo	244	22.97	±	6.44								
	Nalmefene 20 mg	242	22.64	±	6.37								
	Nalmefene 10 mg	180	23.49	±	6.07								
Week 12	Placebo	234	15.56	±	9.74	-7.91	±	0.61					
	Nalmefene 20 mg	206	11.42	±	9.74	-12.25	±	0.64	-4.34	±	0.87	-6.05, -2.62	0.0000
	Nalmefene 10 mg	154	12.04	±	10.27	-12.09	±	0.74	-4.18	±	0.95	-6.05, -2.32	0.0000
Week 24	Placebo	222	14.03	±	10.20	-9.33	±	0.63					
	Nalmefene 20 mg	189	10.62	±	9.43	-13.25	±	0.66	-3.92	±	0.90	-5.69, -2.16	0.0000
	Nalmefene 10 mg	141	9.82	±	9.97	-13.88	±	0.77	-4.54	±	0.98	-6.46, -2.63	0.0000

[a] : Derived from a Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) approach with fixed effect of treatment, sex, timepoint, treatment-by-timepoint interaction, baseline value, baseline value-by-timepoint interaction with an unstructured variance-covariance matrix structure.

＜表 2.7.3.3.2-1＞



n							
Treatment Group							
Placebo	244	244	238	234	230	224	222
Nalmefene 20 mg	242	242	212	206	199	193	189
Nalmefene 10 mg	180	180	162	154	148	144	141

図 2.5.4.3.2-1　HDD 数（日/月）のベースラインからの変化量の推移（MMRM, FAS, OC）：国内 339-14-001 試験

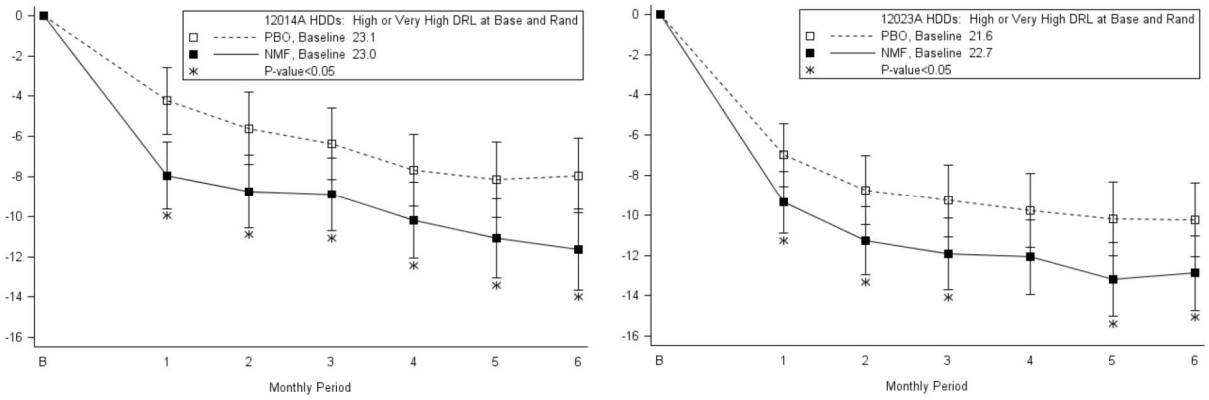
＜図 2.7.3.3.2-1＞

表 2.5.4.3.2-2　HDD 数（日/月）のベースラインから治療期 12 週及び 24 週への変化量（MMRM, FAS のうち DRL が High 以上であった被験者, OC）：海外 12014A 試験, 12023A 試験

Study Timepoint	Treatment Group	N	Adjusted Change from Baseline			
			Mean ± SE	Difference to Placebo		
				Mean ± SE	95% CI	p-value
Study 12014A						
Baseline	Placebo	167	23.14			
	Nalmefene	171	22.95			
Week 12	Placebo	140	−6.37 ± 0.91			
	Nalmefene	123	−8.88 ± 0.94	−2.51 ± 0.99	[−4.46, −0.57]	0.0116
Week 24	Placebo	114	−7.96 ± 0.95			
	Nalmefene	85	−11.64 ± 1.02	−3.68 ± 1.10	[−5.86, −1.51]	0.0010
Study 12023A						
Baseline	Placebo	155	21.63			
	Nalmefene	148	22.71			
Week 12	Placebo	128	−9.27 ± 0.91			
	Nalmefene	123	−11.93 ± 0.90	−2.66 ± 1.13	[−4.89, −0.43]	0.0193
Week 24	Placebo	111	−10.22 ± 0.94			
	Nalmefene	103	−12.88 ± 0.93	−2.66 ± 1.18	[−4.98, −0.33]	0.0253

Baseline: measured value

＜表 2.7.3.3.2-2＞



Placebo (n)

167	167	150	140	129	118	114	155	155	139	128	126	118	111

Nalmefene (n)

171	171	144	123	107	94	85	148	148	136	123	112	104	103

LS Mean ± SE

図 2.5.4.3.2-2　HDD 数（日/月）のベースラインからの変化量の推移（MMRM, FAS のうち DRL が High 以上であった被験者, OC）: 海外 12014A 試験, 12023A 試験

＜図 2.7.3.3.2-2＞

TAC の治療期 12 週では，国内 339-14-001 試験のナルメフェン 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−12.47 g/日（−17.81, −7.13）及び−12.94 g/日（−18.72, −7.15），海外 12014A 試験及び 12023A 試験の DRL が High 以上であった被験者でナルメフェン 20 mg 群とプラセボ群の変化量の差（対応する 95%信頼区間）は−15.22 g/日（−23.18, −7.25）及び−13.56 g/日（−22.63, −4.49）であり，国内 339-14-001 試験は海外 12014A 試験より小さかったが，海外 12023A 試験と同程度であった。治療期 24 週では，国内 339-14-001 試験のナルメフェン 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−11.15 g/日（−16.77, −5.53）及び−11.27 g/日（−17.37, −5.17），海外 12014A 試験及び 12023A 試験の DRL が High 以上であった被験者でナルメフェン 20 mg 群とプラセボ群の変化量の差（対応する 95%信頼区間）は−18.32 g/日（−26.91, −9.73）及び−10.31 g/日（−20.16, −0.46）であり，治療期 12 週と同様に国内 339-14-001 試験は海外 12014A 試験より小さかったが，海外 12023A 試験と同程度であった（表 2.5.4.3.2-3, 表 2.5.4.3.2-4）。

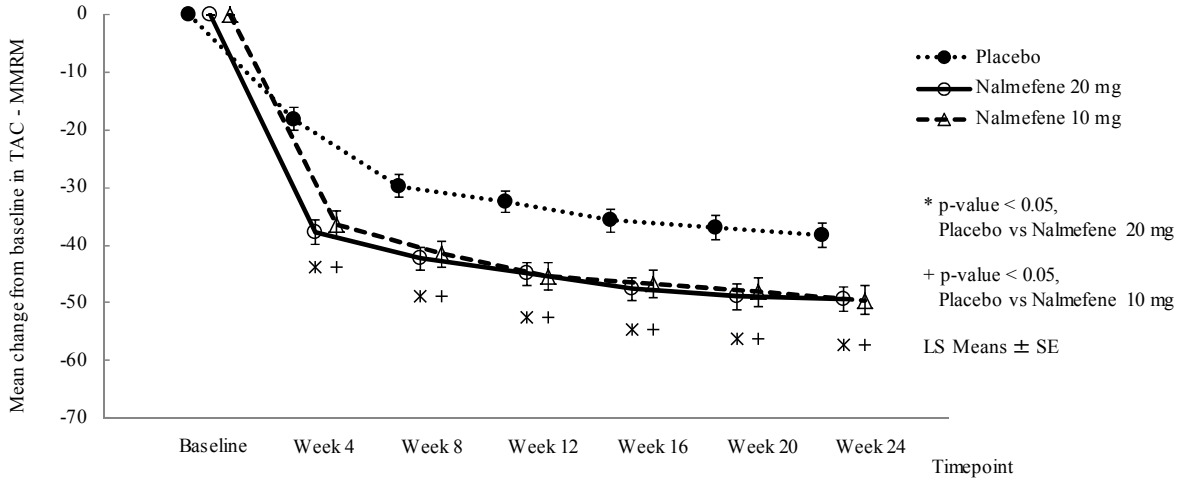
いずれの試験でも治療期 4 週にナルメフェン投与群で TAC の減少が認められ，治療期を通してその効果が維持された（図 2.5.4.3.2-3，図 2.5.4.3.2-4）。

表 2.5.4.3.2-3　　TAC（g/日）のベースラインから治療期 12 週及び 24 週への変化量（MMRM，FAS，OC）：国内 339-14-001 試験

						Adjusted Change from Baseline[a]							
		Value							Difference to Placebo				
Timepoint	Treatment Group	n	Mean	±	SD	LSMean	±	SE	Diff	±	SE	95% CI	p-value
Baseline	Placebo	244	95.08	±	48.70								
	Nalmefene 20 mg	242	93.07	±	37.45								
	Nalmefene 10 mg	180	95.93	±	41.10								
Week 12	Placebo	234	65.39	±	32.72	-32.43	±	1.91					
	Nalmefene 20 mg	206	54.51	±	34.88	-44.90	±	2.01	-12.47	±	2.72	-17.81, -7.13	0.0000
	Nalmefene 10 mg	154	55.15	±	34.46	-45.36	±	2.32	-12.94	±	2.95	-18.72, -7.15	0.0000
Week 24	Placebo	222	59.28	±	31.50	-38.28	±	1.99					
	Nalmefene 20 mg	189	51.38	±	33.82	-49.43	±	2.13	-11.15	±	2.86	-16.77, -5.53	0.0001
	Nalmefene 10 mg	141	48.74	±	33.32	-49.55	±	2.45	-11.27	±	3.11	-17.37, -5.17	0.0003

[a]: Derived from a Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) approach with fixed effect of treatment, sex, timepoint, treatment-by-timepoint interaction, baseline value, baseline value-by-timepoint interaction with an unstructured variance-covariance matrix structure.

＜表 2.7.3.3.2-3＞



n							
Treatment Group							
Placebo	244	244	238	234	230	224	222
Nalmefene 20 mg	242	242	212	206	199	193	189
Nalmefene 10 mg	180	180	162	154	148	144	141

図 2.5.4.3.2-3　　TAC（g/日）のベースラインからの変化量の推移（MMRM，FAS，OC）：国内 339-14-001 試験

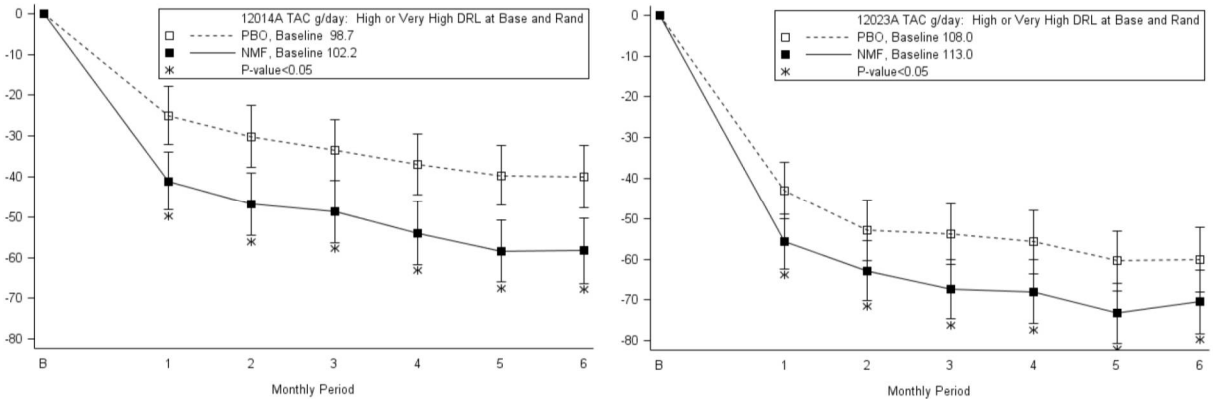
＜図 2.7.3.3.2-3＞

表 2.5.4.3.2-4　TAC（g/日）のベースラインから治療期 12 週及び 24 週への変化量（MMRM，FAS のうち DRL が High 以上であった被験者，OC）：海外 12014A 試験，12023A 試験

Study Timepoint	Treatment Group	N	Adjusted Change from Baseline			
			Mean ± SE	Difference to Placebo		
				Mean ± SE	95% CI	p-value
Study 12014A						
Baseline	Placebo	167	98.71			
	Nalmefene	171	102.18			
Week 12	Placebo	140	−33.41 ± 3.78			
	Nalmefene	123	−48.63 ± 3.89	−15.22 ± 4.05	[−23.18, −7.25]	0.0002
Week 24	Placebo	114	−39.96 ± 3.89			
	Nalmefene	85	−58.28 ± 4.12	−18.32 ± 4.36	[−26.91, −9.73]	< 0.0001
Study 12023A						
Baseline	Placebo	155	108.00			
	Nalmefene	148	113.03			
Week 12	Placebo	128	−53.73 ± 3.79			
	Nalmefene	123	−67.29 ± 3.72	−13.56 ± 4.61	[−22.63, −4.49]	0.0035
Week 24	Placebo	111	−60.14 ± 4.01			
	Nalmefene	103	−70.45 ± 3.98	−10.31 ± 5.00	[−20.16, −0.46]	0.0404

Baseline: measured value

＜表 2.7.3.3.2-4＞



Placebo (n)

167　167　150　140　129　118　114　155　155　139　128　126　118　111

Nalmefene (n)

171　171　144　123　107　94　85　148　148　136　123　112　104　103

LS Mean ± SE

図 2.5.4.3.2-4　TAC（g/日）のベースラインからの変化量の推移（MMRM，FAS のうち DRL が High 以上であった被験者，OC）：海外 12014A 試験，12023A 試験

＜表 2.7.3.3.2-4＞

以上，HDD 数及び TAC は国内外のいずれの試験でも一貫してナルメフェン投与群のプラセボ群に優る効果が認められた。

2.5.4.3.2.2　他の副次的評価項目

(1)　レスポンダーの評価

国内 339-14-001 試験の RSDRL（ベースライン時から DRL が 2 段階以上低下）の被験者の割合は, 治療期 12 週及び 24 週にプラセボ群 20.1%及び 27.5%に対して, ナルメフェン 20 mg 群 41.3%及び 44.4%，10 mg 群 35.7%及び 47.5%であった（表 2.5.4.3.2-5）。海外 12014A 試験及び 12023A 試験の DRL が High 以上であった被験者で治療期 24 週の RSDRL の被験者の割合は，12014A 試験でプラセボ群 43.0%に対しナルメフェン 20 mg 群 60.0%，12023A 試験でプラセボ群 47.7%に対しナルメフェン 20 mg 群 56.3%であった（表 2.5.4.3.2-6）。

ナルメフェン投与群の RSDRL の被験者の割合は，国内外のいずれの試験でもプラセボ群と比較して高かった。

表 2.5.4.3.2-5　治療期 12 週及び 24 週の RSDRL（CMH，FAS，OC）：国内 339-14-001 試験

			Responder[a]		CMH test[b]	
Timepoint	Treatment Group	N	n	%	p-value	Risk Difference [95%CI][c]
Week 12	Placebo	234	47	20.1		
	Nalmefene 20 mg	206	85	41.3	0.0000	22.0 [13.6, 30.4]
	Nalmefene 10 mg	154	55	35.7	0.0007	15.7 [6.5, 25.0]
Week 24	Placebo	222	61	27.5		
	Nalmefene 20 mg	189	84	44.4	0.0002	18.0 [8.8, 27.2]
	Nalmefene 10 mg	141	67	47.5	0.0001	20.6 [10.4, 30.8]

[a] : Response was defined as a two or more downward shift from Baseline in DRL
(from Baseline Very High to Medium or Below or from Baseline High to Low or Below)
[b] : Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting for sex and Baseline DRL
[c] : Common Risk Difference provided Mantel-Haenszel Estimate
＜表 2.7.3.3.2-5＞

表 2.5.4.3.2-6　治療期 24 週の RSDRL（LREG，FAS のうち DRL が High 以上であった被験者，OC）：海外 12014A 試験，12023A 試験

Study Treatment Group	N	Responder %	OR for Response	95% CI	p-value
Study 12014A					
Placebo	114	43.0			
Nalmefene	85	60.0	2.00	[1.11, 3.62]	0.020
Study 12023A					
Placebo	111	47.7			
Nalmefene	103	56.3	1.39	[0.77, 2.50]	0.276

＜表 2.7.3.3.2-6＞

国内 339-14-001 試験の RLDRL（DRL が Low 以下に低下）の被験者の割合は，治療期 12 週及び 24 週にプラセボ群 10.7%及び 17.6%に対し，ナルメフェン 20 mg 群 29.6%及び 29.6%，10 mg

群 25.3%及び 32.6%であった（表 2.5.4.3.2-7）。海外 12014A 試験及び 12023A 試験の DRL が High 以上であった被験者で治療期 24 週の RLDRL の被験者の割合は, 12014A 試験でプラセボ群 29.8%に対しナルメフェン 20 mg 群 47.1%，12023A 試験でプラセボ群 39.6%に対しナルメフェン 20 mg 群 44.7%であった（表 2.5.4.3.2-8）。

ナルメフェン投与群の RLDRL の被験者の割合は，国内外のいずれの試験でもプラセボ群と比較して高かった。

表 2.5.4.3.2-7　治療期 12 週及び 24 週の RLDRL（CMH，FAS，OC）：国内 339-14-001 試験

			Responder[a]		CMH test[b]	
Timepoint	Treatment Group	N	n	%	p-value	Risk Difference [95%CI][c]
Week 12	Placebo	234	25	10.7		
	Nalmefene 20 mg	206	61	29.6	0.0000	17.8 [10.5, 25.1]
	Nalmefene 10 mg	154	39	25.3	0.0002	14.3 [6.4, 22.2]
Week 24	Placebo	222	39	17.6		
	Nalmefene 20 mg	189	56	29.6	0.0079	11.0 [2.9, 19.1]
	Nalmefene 10 mg	141	46	32.6	0.0010	14.8 [5.8, 23.9]

[a] : Response was defined as a downward shift from baseline in DRL to low DRL or below
[b] : Cochran−Mantel−Haenszel (CMH) test adjusting for sex and Baseline DRL
[c] : Common Risk Difference provided Mantel-Haenszel Estimate
＜表 2.7.3.3.2-7＞

表 2.5.4.3.2-8　治療期 24 週の RLDRL（LREG，FAS のうち DRL が High 以上であった被験者，OC）：海外 12014A 試験，12023A 試験

Study Treatment Group	N	Responder %	OR for Response	95% CI	p-value
Study 12014A					
Placebo	114	29.8			
Nalmefene	85	47.1	2.21	[1.21, 4.10]	0.010
Study 12023A					
Placebo	111	39.6			
Nalmefene	103	44.7	1.29	[0.69, 2.42]	0.420

＜表 2.7.3.3.2-8＞

国内 339-14-001 試験の TAC の 70%有効率（TAC がベースライン時から 70%以上低下した被験者の割合）及び HDD 数の有効率（HDD 数が 4 日以下となった被験者の割合）も，治療期 12 週及び24週にナルメフェン20 mg群及び10 mg群でプラセボ群と比較して高かった（表 2.7.3.3.2-9，表 2.7.3.3.2-11 参照）。海外 12014A 試験及び 12023A 試験の DRL が High 以上であった被験者のレスポンダーの評価もいずれも治療期 24 週にナルメフェン 20 mg 群はプラセボ群よりも高かった（表 2.7.3.3.2-10 参照）。

以上，レスポンダーの割合は国内外のいずれの試験でもナルメフェン投与群でプラセボ群より

も高かった。

(2) 飲酒しなかった日数の評価

NDD 数は 1 日のアルコール消費量が 0 g であった日の 1 ヵ月当たりの日数（日/月）である。

国内 339-14-001 試験の NDD 数のベースラインから治療期 12 週及び 24 週への変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差，以下同様）は，プラセボ群 2.45 ± 0.42 日/月及び 3.15 ± 0.48 日/月に対し，ナルメフェン 20 mg 群 4.62 ± 0.43 日/月及び 5.54 ± 0.50 日/月，10 mg 群 4.25 ± 0.50 日/月及び 5.30 ± 0.58 日/月であった。プラセボ群と比較してナルメフェン 20 mg 群及び 10 mg 群で NDD 数が増加した（表 2.7.3.3.2-12 参照）。海外 12014A 試験及び 12023A 試験の DRL が High 以上であった被験者の NDD 数も同様にいずれも治療期 24 週にナルメフェン 20 mg 群はプラセボ群よりも増加した（表 2.7.3.3.2-13 参照）。

以上，飲酒しなかった日数は，国内外のいずれの試験でもナルメフェン投与群でプラセボ群よりも増加した。

(3) CGI の評価

国内 339-14-001 試験の CGI-S スコアのベースラインから治療期 12 週及び 24 週への変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は，プラセボ群−0.34 ± 0.05 及び−0.41 ± 0.05 に対して，ナルメフェン 20 mg 群−0.60 ± 0.05 及び−0.75 ± 0.06，10 mg 群−0.63 ± 0.06 及び−0.77 ± 0.07 であった。プラセボ群と比較してナルメフェン 20 mg 群及び 10 mg 群で CGI-S スコアの改善が認められた（表 2.7.3.3.2-14 参照）。海外 12014A 試験及び 12023A 試験の DRL が High 以上であった被験者で CGI-S スコアのベースラインから治療期 24 週への変化量（最小二乗平均値）は，12014A 試験でプラセボ群−0.7 に対し，ナルメフェン 20 mg 群−1.1，海外 12023A 試験でプラセボ群−0.9 に対し，ナルメフェン 20 mg 群−1.3 であった（表 2.7.3.3.2-15 参照）。

国内 339-14-001 試験の CGI-I スコア（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は，治療期 12 週及び 24 週にプラセボ群 3.13 ± 0.06 及び 2.99 ± 0.07 に対して，ナルメフェン 20 mg 群 2.62 ± 0.07 及び 2.49 ± 0.07，10 mg 群 2.65 ± 0.08 及び 2.44 ± 0.09 であった。プラセボ群と比較してナルメフェン 20 mg 群及び 10 mg 群で CGI-I スコアの改善が認められた（表 2.7.3.3.2-16 参照）。海外 12014A 試験及び 12023A 試験の DRL が High 以上であった被験者で治療期 24 週の CGI-I スコア（最小二乗平均値）は，12014A 試験でプラセボ群 3.0 に対しナルメフェン 20 mg 群 2.4，海外 12023A 試験でプラセボ群 2.9 に対しナルメフェン 20 mg 群 2.5 であった（表 2.7.3.3.2-17 参照）。

いずれの試験でも治療期 1 週から治療期を通して，ナルメフェン投与群でプラセボ群よりも CGI-S スコア及び CGI-I スコアの改善が認められた（資料番号 5.3.5.1-01，Figure 14.2.1.2-5，Figure 14.2.1.2-7，資料番号 5.3.5.3-02，Panel 101，Panel 102 参照）。

以上，CGI-S スコア及び CGI-I スコアは国内外のいずれの試験でもナルメフェン投与群でプラセボ群よりも改善が認められ，医師の印象に基づく評価でもナルメフェンの有効性が確認された。

(4) AQoLS 合計スコア

国内 339-14-001 試験の AQoLS 合計スコアのベースラインからの変化量は，治療期 12 週及び 24 週にナルメフェン 20 mg 群及び 10 mg 群でプラセボ群より大きかった（表 2.7.3.3.2-22 参照）。

過去 4 週間にアルコールが患者に及ぼした影響の評価からもナルメフェンの有効性が確認された。

(5) γ-GTP 及び ALT

国内339-14-001試験のγ-GTPのベースライン値(幾何平均, 以下同様)は, プラセボ群45.5 U/L, ナルメフェン20 mg群51.8 U/L，10 mg群51.2 U/Lであった。治療期12週及び24週にプラセボ群47.36 U/L及び46.12 U/L，ナルメフェン20 mg群39.10 U/L及び38.99 U/L，10 mg群40.52 U/L及び40.14 U/Lであった。γ-GTPは治療期12週及び24週にナルメフェン20 mg群及び10 mg群でプラセボ群より低下した（表 2.7.3.3.2-23参照）。海外12014A試験のDRLがHigh以上であった被験者で, ベースライン値はプラセボ群60.1 IU/L, ナルメフェン20 mg群55.7 IU/Lであり, 治療期24週にプラセボ群53.9 IU/L，ナルメフェン20 mg群39.5 IU/Lであった。海外12023A試験のDRLがHigh以上であった被験者で，ベースライン値はプラセボ群54.9 IU/L，ナルメフェン20 mg群55.9 IU/Lであり, 治療期24週にプラセボ群52.4 IU/L, ナルメフェン20 mg群47.3 IU/Lであった。海外12014A試験及び12023A試験のDRLがHigh以上であった被験者のγ-GTPも同様にいずれも治療期24週にナルメフェン20 mg群はプラセボ群よりも低下した（表 2.7.3.3.2-24参照）。

国内339-14-001試験のALTのベースライン値は，プラセボ群20.1 U/L，ナルメフェン20 mg群21.6 U/L，10 mg群21.0 U/Lであった。治療期12週及び24週にプラセボ群20.86 U/L及び20.83 U/L，ナルメフェン20 mg群19.45 U/L及び19.51 U/L，10 mg群19.85 U/L及び19.83 U/Lであった。ALTは治療期12週及び24週にナルメフェン20 mg群及び10 mg群でプラセボ群より低下した（表 2.7.3.3.2-25参照）。海外12014A試験のDRLがHigh以上であった被験者で，ベースライン値はプラセボ群29.3 IU/L，ナルメフェン20 mg群29.4 IU/Lであり，治療期24週にプラセボ群29.6 IU/L，ナルメフェン20 mg群24.7 IU/Lであった。海外12023A試験のDRLがHigh以上であった被験者で，ベースライン値はプラセボ群29.0 IU/L，ナルメフェン20 mg群29.3 IU/Lであり，治療期24週にプラセボ群31.5 IU/L，ナルメフェン20 mg群26.8 IU/Lであった。海外12014A試験及び12023A試験のDRLがHigh以上であった被験者のALTも同様にいずれも治療期24週にナルメフェン20 mg群はプラセボ群よりも低下した（表 2.7.3.3.2-26参照）。

以上，ナルメフェン投与群のγ-GTP及びALTは，国内外のいずれの試験でもプラセボ群と比較して低下した。

2.5.4.4 部分集団解析

国内プラセボ対照二重盲検試験（339-14-001）のFASを対象にHDD数及びTACのベースラインから治療期12週の変化量を部分集団（性別，年齢，体重，BMI，喫煙状態，飲酒を開始した年齢，飲酒の問題が発現した年齢，アルコール依存症の治療歴，アルコール離脱症状の治療歴，アルコール依存症又は離脱症状の治療歴，及び飲酒の家族歴）で解析した。

海外プラセボ対照二重盲検試験（12014A，12023A）のFASの2試験統合データを用いて，HDD数及びTACのベースラインから治療期24週の変化量を国内339-14-001試験と同じ部分集団で解析した。

いずれの解析でも被験者数が少ない集団を除いたすべての部分集団で，ナルメフェン投与群の

HDD 数及び TAC は，一貫してプラセボ群より減少した（2.7.3.3.3 参照）。

2.5.4.5　効果の持続性

国内で実施した継続長期試験（339-14-002）及び海外で実施したプラセボ対照二重盲検長期試験（12013A）の結果を記載した。

国内 339-14-002 試験では，国内プラセボ対照二重盲検試験（339-14-001）の治療期 24 週を完了し，移行した被験者にナルメフェン塩酸塩 20 mg を治療期 24 週間，退薬期 4 週間，頓用した。国内 339-14-002 試験に移行し治験薬を服薬した被験者は 403 例（339-14-001 試験の投与群：ナルメフェン 20 mg 群 137 例，10 mg 群 94 例，プラセボ群 172 例）で，そのうち 343 例（国内 339-14-001 試験の投与群：ナルメフェン 20 mg 群 126 例，10 mg 群 84 例，プラセボ群 133 例）が治療期を完了し，退薬期へ移行した（表 2.7.3.5.1-1 参照）。ナルメフェン 20 mg 群及び 10 mg 群を合わせたナルメフェン投与群全体からの移行例は国内 339-14-001 試験の治療期 4 週に HDD 数及び TAC が減少し，その効果が治療期 48 週まで持続した。プラセボ群からの移行例は，国内 339-14-002 試験でナルメフェン投与開始後，HDD 数及び TAC が減少し，その効果は治療期 48 週まで持続した（図 2.7.3.5.1-1，図 2.7.3.5.1-2，資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.2-34，Table 14.1.1.2-35 参照）。ナルメフェンの長期投与により効果が持続することが示された。退薬期にナルメフェン 20 mg 群に割付けられた被験者は，退薬期も HDD 数及び TAC が維持され，プラセボ群に割付けられた被験者では大きく悪化することはなかった（表 2.7.3.3.2-27，表 2.7.3.3.2-28）。

海外 12013A 試験の DRL が High 以上であった被験者の治験薬投与例のうち，56%の被験者が治験を完了した（ナルメフェン 20 mg 群 53%，プラセボ群 67%）（表 2.7.3.5.2-1 参照）。52 週間の治療期を通して，ナルメフェン 20 mg 群はプラセボ群に比べ，HDD 数及び TAC が減少した（図 2.7.3.5.2-1 参照）。治療期 52 週にナルメフェン 20 mg 群とプラセボ群との差が，HDD 数は−3.6 日/月（95%信頼区間：−6.5, −0.7, p = 0.016），TAC は−17.3 g/日（95%信頼区間：−30.9, −3.8, p = 0.013）であった。ナルメフェンの長期投与により効果が維持された（資料番号 5.3.5.3-02，Table 94，Table 95 参照）。

以上，ナルメフェンを長期にわたり頓用することで有効性の減弱は認められず，効果が維持されることが示された。

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　安全性評価対象試験及び安全性評価の概観

2.5.5.1.1　安全性評価に用いた試験

安全性の概括評価では主に，DSM-IV-TR 分類に基づくアルコール依存症患者を対象とした国内の 2 試験（評価資料），及び海外の 3 試験（参考資料）の成績に基づいて安全性を評価した（表 2.5.5.1-1 参照）。アルコール依存症患者を対象とした国内試験は，プラセボ対照二重盲検試験（339-14-001）と，その完了例を対象とした継続長期試験（339-14-002）である。また，アルコール依存症患者を対象とした海外試験は，プラセボ対照二重盲検試験 2 試験（12014A，12023A）と，プラセボ対照二重盲検長期試験 1 試験（12013A）である。更に，アルコール使用障害患者を対象とした海外の 5 試験の安全性成績の概略を，参考資料として示した（表 2.7.4.7.2-1 参照）。また，対象に日本人を含む臨床薬理試験 2 試験を評価資料，その他の臨床薬理試験（肝機能障害患者を対象とした 2 試験，腎機能障害患者を対象とした 2 試験を含む），及びその他の疾患を対象とした試験を参考資料として，重要な安全性成績のみを示した（図 2.7.4.1.1-1 参照）。

表 2.5.5.1-1　国内外のアルコール依存症の試験一覧

評価/参考資料番号	試験略名（試験番号）	投与方法 投与量	投与期間	安全性解析対象例数
国内で実施した試験				
評価資料 5.3.5.1-01	プラセボ対照二重盲検試験（339-14-001）	頓用 10 mg 20 mg	24週間	ナルメフェン10 mg群：184例 ナルメフェン20 mg群：248例 プラセボ群：245例
評価資料 5.3.5.2-01	継続長期試験（339-14-002）	頓用 20 mg	治療期24週間 退薬期4週間	ナルメフェン10 mg群からの移行例：94例 ナルメフェン20 mg群からの移行例：137例 プラセボ群からの移行例：172例
海外で実施した試験				
参考資料 5.3.5.1-02	プラセボ対照二重盲検試験（12014A）	頓用 20 mg	治療期24週間 退薬期4週間	ナルメフェン群：302例 プラセボ群：296例
参考資料 5.3.5.1-03	プラセボ対照二重盲検試験（12023A）	頓用 20 mg	治療期24週間 退薬期4週間	ナルメフェン群：341例 プラセボ群：337例
参考資料 5.3.5.1-04	プラセボ対照二重盲検長期試験（12013A）	頓用 20 mg	52週間	ナルメフェン群：501例 プラセボ群：164例

＜表 2.7.4.1.1-1，表 2.7.4.1.1-2 より作成＞

2.5.5.1.2　安全性成績の評価

国内のアルコール依存症患者を対象とした 24 週間のプラセボ対照二重盲検試験（339-14-001）（以下，短期投与）の結果は，他の試験結果と併合せず，用量ごとの安全性成績を評価した。短期投与の安全性解析対象は，ナルメフェン塩酸塩 20 mg 群 248 例，10 mg 群 184 例，プラセボ群

245 例（以下，ナルメフェン各投与群をナルメフェン 20 mg 群，10 mg 群と示す）であった。

ナルメフェンを長期投与したときの安全性を検討するために，継続長期試験（339-14-002）に移行した被験者を対象に，339-14-001 試験の治療期 24 週間と 339-14-002 試験の治療期 24 週間での安全性成績を併合した結果を評価した（以下，長期投与）。安全性の概括評価では，ナルメフェン 20 mg 群及び 10 mg 群からの移行例（以下，ナルメフェン投与群全体からの移行例）の結果を中心に評価し，プラセボ群からの移行例での結果は「2.7.4 臨床的安全性」に示した。ナルメフェンの依存性及び離脱症状は, 339-14-002 試験の退薬期 4 週間及び退薬期終了後 4 週間（後観察期）を評価した。長期投与の安全性解析対象は，339-14-001 試験から 339-14-002 試験に移行して治験薬を投与された 403 例であり, このうちナルメフェン投与群全体からの移行例は 231 例であった。

長期投与の安全性解析対象には，339-14-001 試験で中止した被験者及び 339-14-002 試験に移行しなかった被験者は含まれないため，339-14-001 試験の安全性解析対象のうち，339-14-001 試験又は 339-14-002 試験でナルメフェンを 1 回でも投与されたすべての被験者 604 例を対象に，339-14-001 試験の治療期 24 週間と，339-14-002 試験の治療期 24 週間及び退薬期 4 週間での安全性成績を併合し，ナルメフェンを投与された全期間（最大 52 週）に発現した有害事象についても一部評価した。

海外試験の成績は主に，欧州で提出した CTD「2.7.4 臨床的安全性」（資料番号 5.3.5.3-03）のデータを使用した。

海外のアルコール依存症患者を対象とした 3 試験（12014A，12023A，12013A）の試験デザインは類似しており，各試験の安全性成績は大きく異ならなかった。そこで，これら 3 試験のデータを併合解析し，安全性成績を示した（以下，アルコール依存症の海外試験併合）。更に一部の評価では，長期投与の安全性を検討するため，プラセボ対照二重盲検長期試験（12013A）単独での安全性成績も示した。安全性の概括評価では，アルコール依存症の海外試験併合のうち，ベースライン時及び無作為化時で DRL が High 又は Very high であった被験者（以下，DRL が High 以上であった被験者）での安全性成績を中心に示した。アルコール依存症の海外試験併合の安全性解析対象はナルメフェン 20 mg 群 1144 例，プラセボ群 797 例であり，このうち DRL が High 以上であった被験者は，ナルメフェン 20 mg 群 475 例，プラセボ群 369 例であった。

アルコール依存症患者での安全性成績を補完するため，海外のアルコール使用障害患者を対象とした 5 試験（CPH-101-0801，CPH-101-0701，CPH-101-0299，CPH-101-0399，CPH-101-0400）のデータを併合し，安全性成績の概略を示した（以下，アルコール使用障害の海外試験併合）。安全性解析対象は，ナルメフェン投与群 689 例，プラセボ群 361 例であった（「2.7.4.1.2.1 被験者の内訳」参照）。

2.5.5.2 曝露状況及び被験者集団の特徴

2.5.5.2.1 曝露状況

(1) アルコール依存症の国内試験

アルコール依存症のプラセボ対照二重盲検試験（339-14-001）では，ナルメフェン塩酸塩 10，20 mg 又はプラセボを盲検下で，継続長期試験（339-14-002）ではナルメフェン塩酸塩 20 mg を，

いずれの試験でも治療期として 24 週間，飲酒のおそれがある場合に飲酒の 1～2 時間前に 1 日 1 錠を限度として頓用した。継続長期試験（339-14-002）では更に，治療期終了後に 4 週間の退薬期を設け，ナルメフェン塩酸塩 20 mg 又はプラセボを盲検下で頓用した。

アルコール依存症の国内短期投与（339-14-001）で，ナルメフェン 20 mg 群 248 例，10 mg 群 184 例，プラセボ群 245 例に治験薬が投与された（表 2.7.4.1.2-1 参照）。治療期での治験薬服薬日数の割合は，平均値で 20 mg 群 70.56%，10 mg 群 75.06%，プラセボ群 86.95%，中央値で 20 mg 群 85.29%，10 mg 群 88.27%，プラセボ群 95.82%と，いずれの投与群でも高かった（表 2.7.4.1.2-5 参照）。時期別の治験薬服薬日数の割合は，投与期間を通して大きく変わらなかった（表 2.7.4.7.1-7 参照）。

国内長期投与（339-14-001，339-14-002 併合）で，403 例に治験薬が投与され，このうちナルメフェン投与群全体からの移行例は 231 例であった（表 2.7.4.1.2-2 参照）。国内長期投与及び退薬期での治験薬服薬日数の割合は，平均値でナルメフェン投与群全体からの移行例 80.14%，プラセボ群からの移行例 83.45%，中央値でナルメフェン投与群全体からの移行例 91.23%，プラセボ群からの移行例 90.47%であった。時期別の治験薬服薬日数の割合をみると，平均値はナルメフェン投与群全体からの移行例で治療期 4 週に 88.57%，治療期 24 週に 79.82%，治療期 48 週に 75.92%であり，プラセボ群からの移行例で治療期 4 週に 92.90%，治療期 24 週に 87.40%，治療期 48 週に 78.36%と，いずれも投与期間を通して高かった。中央値でも同様の結果であった（表 2.7.4.7.1-9 参照）。

(2) アルコール依存症の海外試験併合

アルコール依存症のプラセボ対照二重盲検試験（12014A，12023A）では，治療期にナルメフェン塩酸塩 20 mg 又はプラセボを盲検下で 1 日 1 錠を限度として 24 週間頓用した。治療期終了後に退薬期を設け，治療期にナルメフェン 20 mg 群であった被験者はナルメフェン塩酸塩 20 mg 又はプラセボを，プラセボ群であった被験者はプラセボを，盲検下で 1 日 1 錠を限度として 4 週間頓用した。プラセボ対照二重盲検長期試験（12013A）では，ナルメフェン塩酸塩 20 mg 又はプラセボを盲検下で 1 日 1 錠を限度として 52 週間頓用した。

アルコール依存症の海外試験併合の DRL が High 以上であった被験者では，ナルメフェン 20 mg 群 475 例，プラセボ群 369 例が治験薬投与例であった（表 2.7.4.1.2-3 参照）。治療期に治験薬を服用した日数の割合は，20 mg 群 56.2%，プラセボ群 71.1%（平均値，以下同様）であった（表 2.7.4.1.2-9 参照）。時期別にみると，治験薬服薬日数の割合は徐々に低下し，治療期 4 週に 20 mg 群 65.7%，プラセボ群 77.0%，治療期 24 週に 20 mg 群 56.5%，プラセボ群 69.7%，治療期 52 週に 20 mg 群 46.1%，プラセボ群 56.4%であった（表 2.7.4.7.2-5 参照）。

(3) アルコール使用障害の海外試験併合

アルコール使用障害の海外試験併合で，689 例にナルメフェン塩酸塩 5～40 mg，361 例にプラセボが投与された。

2.5.5.2.2　中止例

(1)　アルコール依存症の国内試験

アルコール依存症の国内短期投与（339-14-001）で，中止例の割合は試験全体で 19.2%であり，投与群ごとにみるとナルメフェン 20 mg 群 23.8%，10 mg 群 24.5%，プラセボ群 10.6%で，ナルメフェン各投与群でプラセボ群と比較して高かった。最も多かった中止理由はいずれの投与群でも「有害事象」であり，20 mg 群 18.1%，10 mg 群 18.5%，プラセボ群 4.5%であった（表 2.7.4.1.2-1 参照）。

アルコール依存症の国内継続長期試験（339-14-002）のナルメフェン投与群全体からの移行例で，治療期の中止例の割合は 9.1%であった。最も多かった中止理由は「被験者の中止の申し出」であった。中止理由が「有害事象」であった被験者の割合は 3.9%であった（表 2.7.4.1.2-2 参照）。

(2)　アルコール依存症の海外試験併合

アルコール依存症の海外試験併合の DRL が High 以上であった被験者で，中止例の割合はナルメフェン 20 mg 群 47.2%，プラセボ群 36.0%で（表 2.7.4.1.2-3 参照），最も多かった中止理由はいずれの投与群でも「被験者の中止の申し出」であった。中止理由が「有害事象」であった被験者の割合は，20 mg 群 13.7%，プラセボ群 5.1%であった（表 2.7.4.7.2-2 参照）。

(3)　アルコール使用障害の海外試験併合

アルコール使用障害の海外試験併合で，中止例の割合はナルメフェン投与群 22.0%～46.8%，プラセボ群 37.4%で，最も多かった中止理由は「有害事象」又は「追跡不能」であった。中止理由が「有害事象」であった被験者の割合はナルメフェン投与群 5.9%～17.0%，プラセボ群 3.0%であった。中止例の割合及び中止理由が「有害事象」であった被験者の割合に，ナルメフェンの用量との明確な関連性は認められなかった（表 2.7.4.7.2-4 参照）。

2.5.5.2.3　被験者背景

(1)　アルコール依存症の国内試験

アルコール依存症の国内短期投与（339-14-001）の被験者では，性別を除き，被験者背景は各投与群で同様であった。性別は，試験全体で男性が 68.5%，女性が 31.5%であり，投与群ごとにみると，男性がナルメフェン 20 mg 群 69.8%，10 mg 群 73.9%，プラセボ群 63.3%とプラセボ群でやや低かったが，いずれの投与群でも半数以上が男性であった。平均年齢は 48.7 歳であった。ベースライン時の平均 BMI は約 23 kg/m^2 で，BMI が 30 kg/m^2 以上であった被験者の割合は 3.7%であった。ベースライン時の平均 HDD 数は約 23 日/月，平均 TAC は約 95 g/日であった（表 2.7.4.1.3-1，表 2.7.4.1.3-2 参照）。継続長期試験（339-14-002）は，短期投与の完了例が移行する試験であり，対象集団は短期投与と大きく異ならなかった（表 2.7.4.1.3-3 参照）。

(2)　アルコール依存症の海外試験併合

アルコール依存症の海外試験併合の DRL が High 以上であった被験者で，被験者背景は各投与群で大きく異ならなかった。性別は男性が約 7 割，平均年齢は 48.0 歳，ほとんどが白人であっ

た。ベースライン時の平均 BMI は約 26 kg/m^2 で，BMI が 30 kg/m^2 以上であった被験者の割合は 19%であった。ベースライン時の平均 HDD 数は約 22 日/月，平均 TAC は約 104 g/日であった（表 2.7.4.1.3-4，表 2.7.4.1.3-5，表 2.7.4.1.3-6 参照）。

(3) アルコール使用障害の海外試験併合

アルコール使用障害の海外試験併合に含まれる被験者は, 男性が約 75%, 平均年齢は約 48 歳, ほとんどが白人であった（表 2.7.4.7.2-8 参照）。アルコール使用障害の海外試験では，DSM-IV に基づくアルコール依存症の診断が，すべての試験で選択基準であるとは限らなかったが，CPH-101-0801 試験では約 93%，CPH-101-0701 試験では約 77%の被験者が，DSM-IV に基づくアルコール依存症と診断された。

2.5.5.3 有害事象

2.5.5.3.1 比較的よくみられる有害事象

(1) アルコール依存症の国内試験

(a) アルコール依存症の国内短期投与

アルコール依存症の国内短期投与（339-14-001）で, 有害事象はナルメフェン 20 mg 群 87.9%, 10 mg 群 84.8%，プラセボ群 79.2%に発現し，ナルメフェン各投与群での発現割合はプラセボ群と比較して高かった（表 2.7.4.2.1-6 参照）。重症度別有害事象の発現割合は，20 mg 群で軽度 69.8%，中等度 17.7%，高度 0.4%，10 mg 群で軽度 64.1%，中等度 19.0%，高度 1.6%，プラセボ群で軽度 71.0%，中等度 8.2%，高度 0.0%であり，いずれの投与群でも有害事象の多くは軽度又は中等度であった（表 2.7.6.5.1-31 参照）。

有害事象の発現割合が最も高かった器官別大分類は，20 mg 群及び 10 mg 群では胃腸障害でそれぞれ 51.6%，50.0%，プラセボ群では感染症および寄生虫症 42.4%であった（表 2.7.4.2.1-4 参照）。

20 mg 群又は 10 mg 群で 5%以上に発現した有害事象は，悪心，鼻咽頭炎，浮動性めまい，傾眠，嘔吐，倦怠感，頭痛，不眠症，食欲減退，便秘，動悸であった。このうち，発現割合がプラセボ群の 2 倍以上であった有害事象は，悪心（20 mg 群 31.9%，10 mg 群 31.5%，プラセボ群 6.1%，以下同順），浮動性めまい（20.6%，10.9%，4.1%），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%），不眠症（8.1%，8.2%，0.8%），食欲減退（5.2%，6.0%，1.2%），便秘（5.2%，4.3%，0.8%），動悸（5.2%，3.8%，0.8%）であった（表 2.7.4.2.1-6 参照）。

副作用（治験薬との関連性が否定できない有害事象）は 20 mg 群 71.0%，10 mg 群 71.2%，プラセボ群 37.1%に発現し，ナルメフェン各投与群での発現割合はプラセボ群と比較して高かった。20 mg 群又は 10 mg 群で 5%以上に発現した副作用は，悪心，浮動性めまい，傾眠，嘔吐，倦怠感，頭痛，不眠症であった。このうち，発現割合がプラセボ群の 2 倍以上であった副作用は，悪心（31.0%，31.0%，4.1%），浮動性めまい（19.8%，10.9%，3.7%），傾眠（15.3%，9.2%，

6.1%），嘔吐（10.9%，6.0%，0.4%），倦怠感（8.9%，3.8%，2.0%），不眠症（6.9%，7.1%，0.0%）であった（表 2.7.4.7.1-11 参照）。

(b) アルコール依存症の国内長期投与

アルコール依存症の国内長期投与（339-14-001，339-14-002 併合）のナルメフェン投与群全体からの移行例で，有害事象は 90.9%に発現した（表 2.7.4.2.1-7 参照）。重症度別有害事象の発現割合は，ナルメフェン投与群全体からの移行例で軽度 71.4%，中等度 19.5%であり，高度な有害事象の発現はなかった（資料番号 5.3.5.2-01：Table 14.1.1.3-29 参照）。

有害事象の発現割合が最も高かった器官別大分類は，ナルメフェン投与群全体からの移行例で胃腸障害 61.5%であった（表 2.7.4.2.1-5 参照）。

5%以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎，悪心，傾眠，浮動性めまい，嘔吐，倦怠感，頭痛，背部痛，不眠症，腹部不快感，便秘，腹部膨満，下痢であった（表 2.7.4.2.1-7 参照）。

副作用は，ナルメフェン投与群全体からの移行例で 75.8%に発現した。5%以上に発現した副作用は，悪心，傾眠，浮動性めまい，頭痛，倦怠感，腹部不快感，不眠症，嘔吐であった（表 2.7.4.7.1-13 参照）。

国内長期投与の安全性解析対象は 339-14-002 試験の安全性解析対象であることから，339-14-001 試験で中止した被験者及び 339-14-002 試験に移行しなかった被験者は対象に含まれない。そこで，339-14-001 試験の安全性解析対象のうち，339-14-001 試験又は 339-14-002 試験でナルメフェンを投与された全被験者を対象に，339-14-001 試験の治療期 24 週間，339-14-002 試験の治療期 24 週間及び退薬期 4 週間の安全性成績を併合して，ナルメフェンを投与された期間（最大 52 週間）に発現した有害事象及び副作用を検討した。

ナルメフェンを投与された全期間（最大 52 週間）で，有害事象は 88.4%に発現した。5%以上に発現した有害事象は，悪心，鼻咽頭炎，浮動性めまい，傾眠，嘔吐，頭痛，倦怠感，不眠症，食欲減退，腹部不快感，便秘，背部痛，動悸であった。また，副作用は 72.8%に発現した。5%以上に発現した副作用は，悪心，浮動性めまい，傾眠，頭痛，嘔吐，倦怠感，不眠症，食欲減退，腹部不快感であった（資料番号 5.3.5.3-01：Table 2.1-1，Table 2.1-2 参照）。

(2) アルコール依存症の海外試験併合

アルコール依存症の海外試験併合の DRL が High 以上であった被験者で，有害事象はナルメフェン 20 mg 群 77.5%，プラセボ群 66.7%に発現した（表 2.7.4.2.1-8 参照）。重症度別有害事象の発現割合は，20 mg 群で軽度 18.5%，中等度 42.3%，高度 16.6%，プラセボ群で軽度 22.2%，中等度 36.6%，高度 7.9%であった（資料番号 5.3.5.3-01：Table 114 参照）。

有害事象の発現割合が最も高かった器官別大分類は，20 mg 群で神経系障害 43.8%，プラセボ群で感染症および寄生虫症 24.1%であった（表 2.7.4.7.2-9 参照）。

20 mg 群で 5%以上に発現した有害事象のうち，発現割合がプラセボ群の 2 倍以上であった事象は，悪心（20 mg 群 24.2%，プラセボ群 6.5%，以下同順），浮動性めまい（21.9%，6.0%），不眠症（14.5%，4.3%），嘔吐（8.4%，3.5%），睡眠障害（6.7%，1.1%），多汗症（5.9%，0.8%），

食欲減退（5.7%，1.1%）であった（表 2.7.4.2.1-8 参照）。

(3) アルコール使用障害の海外試験併合

アルコール使用障害の海外試験併合のナルメフェン投与群で 10%以上に発現した有害事象のうち，ナルメフェン投与群でプラセボ群と比較して発現割合が 5%以上高かった事象は，悪心，不眠症，浮動性めまい，疲労，嘔吐 NOS であった（表 2.7.4.7.2-12 参照）。

2.5.5.3.2 投与期間，投与用量と有害事象との関連

2.5.5.3.2.1 投与期間

(1) アルコール依存症の国内試験

アルコール依存症の国内短期投与（339-14-001）で，1 週間ごとの初回発現時期別の有害事象の発現割合はいずれの投与群でも初回投与後 0～6 日に最も高かった。ナルメフェン 20 mg 群又は 10 mg 群で，0～6 日に発現割合が 5%以上であった有害事象は，悪心，浮動性めまい，傾眠，嘔吐，頭痛，不眠症，倦怠感であった（表 2.7.4.7.1-14 参照）。

アルコール依存症の国内長期投与（339-14-001，339-14-002 併合）で，ナルメフェン投与群全体からの移行例での 3 ヵ月ごとの初回発現時期別の有害事象の発現割合は，初回投与後 0～84 日（0～12 週）に 74.0%と最も高く，85 日以降には低下して 85～168 日（13～24 週）で 9.1%，169～252 日（25～36 週）で 6.1%，253～336 日（37～48 週）で 1.8%，337 日以降（49 週以降）で 0.0%と推移した。ナルメフェン投与群全体からの移行例で投与期間の延長に伴って発現割合が明らかに高くなる事象はなかった（表 2.7.4.7.1-15 参照）。

以上より，ナルメフェン投与後に発現した多くの有害事象は初回発現時期が投与初期であった。また，投与期間の延長に伴い明らかに発現割合が高くなる事象はなく，長期投与時に特に注意するべき安全性上の懸念はないと考えられた。

(2) アルコール依存症の海外試験併合

アルコール依存症の海外試験併合の DRL が High 以上であった被験者で，治験薬の初回投与翌日までに有害事象がナルメフェン 20 mg 群の 47.2%，プラセボ群の 20.9%に発現した。20 mg 群で，初回投与翌日までの発現割合が 5%以上であった有害事象は，悪心，浮動性めまい，不眠症，頭痛，疲労であった（資料番号 5.3.5.3-01：Table 112 参照）。

プラセボ対照二重盲検長期試験（12013A）の 52 週間での有害事象の発現パターンは，24 週間の 2 試験（12014A，12023A）と類似しており，プラセボ対照二重盲検長期試験（12013A）の後半 6 ヵ月に，新たな種類の有害事象の発現は認められなかった（表 2.7.4.7.2-14 参照）。

2.5.5.3.2.2 投与用量

アルコール依存症の国内短期投与（339-14-001）で，有害事象の発現割合はナルメフェン 20 mg 群 87.9%，10 mg 群 84.8%であった。有害事象の重症度，初回発現時期の傾向は，20 mg 群と 10 mg 群とで大きく異ならなかった。各事象の発現割合をみると，20 mg 群で，10 mg 群と比較して発現割合が 5%以上高かった有害事象は，浮動性めまい，傾眠，嘔吐，倦怠感であった（表 2.7.4.7.1-10

参照）。

また，国内プラセボ対照二重盲検試験（339-14-001）で 10 mg 群であった被験者は，国内継続長期試験（339-14-002）では 20 mg を服用したことから，10 mg から 20 mg へ増量したときの安全性を検討した。国内長期投与で，10 mg 群からの移行例での初回発現時期別の有害事象の発現割合は，初回投与後 0～84 日（0～12 週）に 67.0%と最も高く，85 日以降には低下して 85～168 日（13～24 週）で 11.7%，169～252 日（25～36 週）で 9.6%，253～336 日（37～48 週）で 2.2%，337 日以降（49 週以降）で 0.0%と推移し，10 mg から 20 mg へ増量後に発現割合が高くなることはなかった（表 2.7.4.7.1-15 参照）。

アルコール依存症の海外試験では投与用量別の検討は行っていないが，アルコール使用障害の海外試験併合では，ナルメフェン塩酸塩 5，10，20，40 mg の用量で検討した。発現した有害事象の種類や発現割合に，ナルメフェンの用量との明らかな関連性は認められなかった（表 2.7.4.7.2-13 参照）。

2.5.5.4 死亡

(1) 国内試験

アルコール依存症の国内短期投与（339-14-001）のナルメフェン 10 mg 群で，1 例の死亡が報告された。アルコール依存症の国内継続長期試験（339-14-002）及び健康成人の国内単回投与試験（339-102-00003）で，死亡の報告はなかった。

339-14-001 試験の 10 mg 群で死亡した 1 例は，[redacted] 歳の[redacted]であった。死亡が治験薬の初回投与後 168 日に確認され，死亡に至った有害事象は「死亡」（症例報告書用語：UNKNOWN CAUSED DEATH）であった。死因は不明であり，治験薬との関連性は否定できないと判断された（「2.7.4.2.1.2(1) 国内試験」参照）。

(2) 海外試験

海外試験では，8 例の死亡が報告された。このうち 4 例がアルコール依存症の試験，1 例がアルコール使用障害の試験，3 例がその他の疾患を対象とした試験の被験者であった（「2.7.4.2.1.2(2) 海外試験」参照）。

アルコール依存症の海外試験での死亡は，ナルメフェン 20 mg 群で 2 例，プラセボ群で 2 例報告された。死亡に至った有害事象は，以下のとおりであった。

- 自殺既遂 2 例：いずれもプラセボ群。
- 外傷性脳損傷 1 例：20 mg 群の被験者で，自動車事故で受けた損傷により死亡した。被験者は乗客であった。
- 突然死 1 例：20 mg 群の [redacted] 歳[redacted]。治験薬初回投与後 46 日の朝にベッドで死亡しているのが発見されたが，前夜に異常は認められていなかった。記録された最後の治験薬服薬は死亡の 3 日前であった。ベースライン DRL は High（TAC 91 g/日），最終来院時の DRL は Low（TAC 9 g/日）であった。1 日あたり 20 本を超える喫煙があったが，その他に関連のある既往歴はなかった。併用薬の使用はなく，死亡前の臨床検査値，バイタルサイン，又は心電図に問題は認められなかった。検死は実施されず，死因は特定されなかった。

治験薬との関連性は，プラセボ群での自殺既遂 1 例は Possibly related，その他の死亡に至った有害事象は Not related と判断された。

アルコール使用障害の試験での死亡 1 例と，その他の疾患を対象とした試験での死亡 3 例での死亡に至った有害事象は，以下のとおりである。

- 播種性癌 1 例（プラセボ）：アルコール使用障害の試験（CPH-101-0701）
- 長年にわたる脳卒中後の状態と腎不全による合併症 1 例（1 mg/日）：そう痒症の試験（IX-302-003）
- 急性心筋梗塞 1 例（20 mg，1 日 2 回）：関節リウマチの試験（IX-319-003）
- 遠隔転移を伴う前立腺癌 1 例（治験薬投与状況不明）：間質性膀胱炎の試験（IX-317-003）

2.5.5.5 その他の重篤な有害事象

(1) 国内試験

アルコール依存症の国内短期投与（339-14-001）で，重篤な有害事象はナルメフェン 20 mg 群 0.8%（2/248 例），10 mg 群 1.1%（2/184 例），プラセボ群 0.8%（2/245 例）に発現し，発現割合は各投与群で大きく異ならなかった。

死亡以外の重篤な有害事象は，20 mg 群で慢性肝炎（症例報告書用語：CHRONIC HEPATITIS AGGRAVATED），胃腸炎が各 1 例，10 mg 群で大腿骨骨折，脊椎圧迫骨折が 1 例（同一被験者で発現），プラセボ群で出血性吻合部潰瘍，アルコール症（症例報告書用語：AGGRAVATION OF ALCOHOL DEPENDENCE）が各 1 例であった。発現した重篤な有害事象の種類に，各投与群で特定のパターンは認められなかった。治験薬との関連性は，20 mg 群の慢性肝炎，プラセボ群の出血性吻合部潰瘍は否定できない，その他の事象は否定できると判断された（表 2.7.4.2.1-11，表 2.7.4.7.1-16 参照）。

国内継続長期試験（339-14-002）の治療期に，重篤な有害事象はナルメフェン投与群全体からの移行例で 1.3%（3/231 例）に発現した。重篤な有害事象は，胃腸炎，脱水，前立腺癌が各 1 例（胃腸炎：10 mg 群からの移行例，脱水及び前立腺癌：20 mg 群からの移行例）であった。治験薬との関連性は，いずれも否定できると判断された（表 2.7.4.2.1-13，表 2.7.4.7.1-17 参照）。退薬期に，重篤な有害事象はナルメフェン 20 mg 群 0.6%（1/172 例），プラセボ群 0.6%（1/171 例）に発現した。重篤な有害事象は，20 mg 群で血栓性脳梗塞が 1 例（339-14-001 試験のプラセボ群からの移行例），プラセボ群で器質化肺炎が 1 例（339-14-001 試験の 20 mg 群からの移行例）であった。治験薬との関連性は，血栓性脳梗塞は否定できる，器質化肺炎は否定できないと判断された（表 2.7.4.2.1-14，表 2.7.4.7.1-17 参照）。

健康成人の国内単回投与試験（339-102-00003）で，重篤な有害事象の発現はなかった。

(2) 海外試験

アルコール依存症の海外試験併合の DRL が High 以上であった被験者で，重篤な有害事象は，ナルメフェン 20 mg 群 5.5%，プラセボ群 3.5%に発現した。原疾患に起因すると考えられる事象以外には，重篤な有害事象の種類に特定のパターンは認められなかった（表 2.7.4.2.1-16 参照）。

アルコール依存症の海外試験併合全体でも，傾向は異ならなかった。

アルコール使用障害の海外試験併合及びその他の試験で，発現した重篤な有害事象の種類に明らかな傾向は認められなかった（表 2.7.4.7.2-16，表 2.7.4.7.2-18 参照）。

2.5.5.6 投与中止に至った有害事象

(1) アルコール依存症の国内試験

アルコール依存症の国内短期投与（339-14-001）で，投与中止に至った有害事象はナルメフェン 20 mg 群 18.1%，10 mg 群 17.9%，プラセボ群 4.5%に発現し，ナルメフェン各投与群での発現割合はプラセボ群と比較して高かった。いずれのナルメフェン投与群でも，発現割合が最も高かった投与中止に至った有害事象は，悪心（20 mg 群 8.5%，10 mg 群 6.5%，以下同順），次いで浮動性めまい（6.5%，4.9%）であった。そのほかに，20 mg 群又は 10 mg 群で 2%以上に発現した投与中止に至った有害事象は，嘔吐，頭痛，不眠症，動悸，食欲減退であった（表 2.7.4.7.1-18 参照）。投与中止に至った有害事象の初回発現時期別の発現割合は，ナルメフェン各投与群で初回投与後 0～6 日に最も高かった（資料番号 5.3.5.1-01：Table 14.1.1.3-38 参照）。

国内継続長期試験（339-14-002）の治療期に，投与中止に至った有害事象はナルメフェン投与群全体からの移行例で 4.3%に発現した。2%以上に発現した投与中止に至った有害事象はなかった（表 2.7.4.7.1-19 参照）。退薬期に，投与中止に至った有害事象はナルメフェン 20 mg 群 0.6%に発現し，プラセボ群での発現はなかった（表 2.7.4.7.1-20 参照）。

(2) アルコール依存症の海外試験併合

アルコール依存症の海外試験併合の DRL が High 以上であった被験者で，投与中止に至った有害事象は，ナルメフェン 20 mg 群 16.4%，プラセボ群 7.0%に発現した。20 mg 群で 2%以上に発現した投与中止に至った有害事象は，浮動性めまい 5.3%，悪心 3.8%であった（表 2.7.4.7.2-10 参照）。

(3) アルコール使用障害の海外試験併合

アルコール使用障害の海外試験併合で，投与中止に至った有害事象は，ナルメフェン投与群 15.2%，プラセボ群 3.6%に発現した。投与中止に至った有害事象の種類や発現割合に，ナルメフェンの用量との明確な関連性は認められなかった（表 2.7.4.7.2-19 参照）。

2.5.5.7 注目すべき有害事象

国内外のアルコール依存症の試験で，ナルメフェンの薬理学的プロファイル及び原疾患に関連すると考えられる有害事象として，以下に着目した。

- 事故及び損傷関連有害事象
- 痙攣関連有害事象
- うつ病関連有害事象
- 薬物使用障害関連有害事象
- 薬剤に関連する肝障害，明確にアルコール関連と報告された肝障害

- 横紋筋融解症及びミオパチー関連有害事象
- 精神系有害事象
- 自殺関連有害事象
- 睡眠障害に関連する夜間の症状，睡眠障害に関連する日中の症状

精神系有害事象，睡眠障害に関連する夜間の症状，及び睡眠障害に関連する日中の症状に含まれる事象は，その特徴を反映する有害事象を MedDRA 基本語から定義した。そのほかの各注目すべき有害事象に含まれる事象は, MedDRA の SMQ を用いて定義した（定義：表 2.7.4.7.1-1 参照）。

アルコール依存症の国内短期投与（339-14-001）で，痙攣関連有害事象，精神系有害事象の発現はなかった。事故及び損傷関連有害事象，薬物使用障害関連有害事象，横紋筋融解症及びミオパチー関連有害事象に，ナルメフェン各投与群でプラセボ群と比較して発現割合が明らかに高いものはなかった。

自殺関連有害事象及びうつ病関連有害事象の発現割合は, いずれも各投与群で大きく異ならず，ナルメフェンが自殺行動のリスク増加を示唆する結果は認められなかった（表 2.7.4.2.1-31，表 2.7.4.2.1-20 参照）。

薬剤に関連する肝障害及び明確にアルコール関連と報告された肝障害の発現割合は，いずれも各投与群で大きく異ならなかった。薬剤に関連する肝障害で認められた事象の多くは，器官別大分類で臨床検査に含まれるものであった（表 2.7.4.2.1-24，表 2.7.4.2.1-25 参照）。なお，ナルメフェン各投与群で，治療期 24 週の肝機能に関連する臨床検査値は，ベースラインと比較して低かった（「2.5.5.8.1 臨床検査」参照）。

睡眠障害に関連する夜間の症状及び日中の症状の発現割合は，いずれもナルメフェン各投与群でプラセボ群より高く，夜間の症状がナルメフェン 20 mg 群 14.5%，10 mg 群 14.1%，プラセボ群 3.7%，日中の症状が 20 mg 群 19.4%，10 mg 群 13.0%，プラセボ群 9.4%に発現した。ナルメフェン各投与群で発現した事象はいずれも軽度又は中等度であり, 重篤と判断された事象はなかった。投与中止に至った事象は，夜間の症状が 20 mg 群 2.8%，10 mg 群 3.8%，日中の症状が 20 mg 群 2.0%，10 mg 群 2.2%に発現した（表 2.7.4.2.1-34，表 2.7.4.2.1-35 参照）。睡眠障害に関連する有害事象の自動車運転及び機械操作に対する影響について，「2.5.5.9.6 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害」に記載した。

錯乱状態，幻覚，解離などの精神系有害事象は，国内短期投与（339-14-001）では発現が認められなかったが，継続長期試験（339-14-002）ではプラセボ群からの移行例で軽度の幻聴が 1 例認められた。また，アルコール依存症の海外試験併合の DRL が High 以上であった被験者で，20 mg 群 3.6%，プラセボ群 0.3%に発現した（表 2.7.4.2.1-30 参照）。発現した事象の多くは，軽度又は中等度であった（資料番号 5.3.5.3-01：Table 114 参照）。

国内長期投与（339-14-001，339-14-002 併合）で，ナルメフェン投与群全体からの移行例での注目すべき有害事象はいずれも，339-14-001 試験の治療期と比較して 339-14-002 試験の治療期に発現割合が明らかに高くなる傾向はなかった（「2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析」参照）。

2.5.5.8　他の安全性評価項目

本項では，アルコール依存症の国内試験の結果を中心に評価した。海外試験の結果で，国内と異なる傾向は認められなかった。

2.5.5.8.1　臨床検査

アルコール依存症の国内短期投与（339-14-001）で，治療期 24 週の γ-GTP，ALT，AST は，ナルメフェン各投与群で，ベースラインと比較して低かった。その他の臨床検査項目で，ベースラインから治療期 24 週までの平均変化量は小さく，各投与群で大きく異ならなかった。

治験薬投与開始後に臨床的に重要な臨床検査値の変動が認められた被験者の割合は，いずれの臨床検査項目でも各投与群で大きく異ならなかった。

更に，薬物性肝障害に関連する臨床検査値の変動を検討し，いずれかの薬物性肝障害に関連する臨床検査値の変動が認められた被験者の割合は，各投与群で大きく異ならなかった。また，有害事象として報告された，薬剤に関連する肝障害及び明確にアルコール関連と報告された肝障害の発現割合も，各投与群で大きく異ならなかった（「2.5.5.7 注目すべき有害事象」参照）。

国内長期投与（339-14-001，339-14-002 併合）では，ナルメフェン投与群全体からの移行例で，臨床検査値にナルメフェンの長期投与に伴う安全性上の問題は認められなかった。

アルコール依存症の国内外の臨床試験では，スクリーニング時に ALT 又は AST が基準範囲上限の 3 倍を超える患者を対象から除外したことに留意する必要があるが，これらの試験でナルメフェンによる肝機能の悪化は認められなかった。

以上より，臨床検査でナルメフェンの投与による安全性上の問題は認められなかった。

2.5.5.8.2　バイタルサイン（血圧，脈拍数），体重，心電図

バイタルサイン，体重，心電図パラメータの平均変化量で，安全性上問題となる変化は認められなかった。

アルコール依存症の国内短期投与（339-14-001）で，臨床的に重要なバイタルサイン及び体重の変動が認められた被験者の割合は各投与群で大きく異ならなかった。

国内短期投与で，臨床的に重要な心電図パラメータの変動が認められた被験者の割合は，各投与群で大きく異ならなかった。この結果は，心臓再分極に対するナルメフェンの影響を検討した QTc 評価試験（BTT31-CD005）と同様であった。

国内長期投与（339-14-001，339-14-002 併合）では，ナルメフェン投与群全体からの移行例で，バイタルサイン，体重，心電図パラメータにナルメフェンの長期投与に伴う安全性上の問題は認められなかった。

2.5.5.9　特別な患者集団及び状況下での安全性

2.5.5.9.1　内因性要因

アルコール依存症の国内短期投与（339-14-001），長期投与（339-14-001，339-14-002 併合），及び海外試験併合で発現した有害事象を，性別，年齢別（65 歳未満，65 歳以上），及び BMI 別（25 未満，25 以上 30 未満，30 以上）でサブグループ解析し，各因子の影響を検討した。その結

果，有害事象の発現割合が明らかに高くなる因子は認められず，性別，年齢，BMI はナルメフェンの安全性に影響を及ぼさないと考えられた。

海外の腎機能障害患者での薬物動態試験 15084A では，軽度，中等度，又は高度の腎機能障害患者に，ナルメフェン塩酸塩 20 mg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価した。また，薬物動態試験 22 では，末期腎臓病患者に，ナルメフェン塩酸塩 1.0 mg/回を 2 回，1～2 週間隔で静脈内投与したときの安全性及び忍容性を評価した。いずれの試験でも，腎機能障害患者でのナルメフェンの忍容性は良好であった。

海外の肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験 12417A では, Child-Pugh 分類に基づく軽度又は中等度の肝機能障害患者に，ナルメフェン塩酸塩 20 mg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価した。また，薬物動態試験 21 では，Child-Pugh 分類に基づく軽度，中等度，又は高度の肝機能障害患者に，ナルメフェン塩酸塩 2.0 mg を単回静脈内投与したときの安全性を評価した。いずれの試験でも，肝機能障害患者でのナルメフェンの忍容性は良好であり，肝機能が正常な被験者での安全性と同様であった。

臨床試験で，腎機能障害患者及び肝機能障害患者でのナルメフェンの安全性に問題は認められなかったが，ナルメフェンは肝臓で広範囲に代謝され，主に尿中に排泄されることから，これらの患者に投与する場合には注意する必要があると考える。

2.5.5.9.2　妊娠及び授乳時の使用

本申請に際し，妊婦，授乳婦を対象とする試験は実施していない。国内試験では，妊婦，授乳中の女性，妊娠している可能性のある女性は対象から除外しており，治験期間中に被験者の妊娠の報告はなかった。海外試験のナルメフェン投与群では，アルコール依存症の試験で 1 例，関節リウマチの試験で 1 例の妊娠が報告された。アルコール依存症試験の 1 例で，妊娠，出産に関連する有害事象はなかった。関節リウマチ試験の 1 例の詳細は不明である。

妊婦への使用の安全性は確立されておらず，妊娠中のナルメフェンの投与は推奨されない。また，ヒトの乳汁中に移行するかは不明である。授乳中は，治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与されるべきであると考える。

2.5.5.9.3　過量投与

アルコール依存症の国内試験では，プラセボ対照二重盲検試験（339-14-001）で，20 mg/日を超える過量投与として，偶発的過量投与がナルメフェン 20 mg 群で 2 例に発現し（1 例は 60 mg/日を 1 日，更に 40 mg/日を 1 日服用，他の 1 例は 40 mg/日を 2 日服用），過量投与に伴う有害事象の発現は認められなかった。企図的過量投与の発現はなかった。また, 継続長期試験（339-14-002）で過量投与の発現はなかった。

アルコール依存症の海外試験併合のナルメフェン 20 mg 群で, 服薬量が最も多かった被験者は, ナルメフェン塩酸塩 20 mg 錠を 1 日に 14 錠服用した。過量投与に関連する有害事象として悪心が認められた。

アルコール使用障害の海外試験併合で，ナルメフェン塩酸塩 40 mg を投与された 118 例で発現した有害事象の種類や発現割合に，20 mg 以下を投与された被験者と比較して異なるパターンは認められなかった。

アルコール依存症及びアルコール使用障害以外の適応症を対象とした試験で，40 mg/日を超えるナルメフェン塩酸塩が投与された。

- 病的賭博患者を対象とした試験（CPH-101-0600）で，52 例に 100 mg/日を最大 16 週間投与した。
- 間質性膀胱炎患者を対象とした試験（IX-318-003-EXT）で，20 例に 120 mg/日を 2 年以上投与した。
- ニコチン依存症患者を対象とした試験（SP-N0408）で，12 例に 2 週間の漸増投与の後，80 mg/日を最大 5 週間投与した。

これらの高用量を投与した被験者で認められた有害事象の種類は，アルコール依存症及びアルコール使用障害の試験で認められた有害事象と同様であった。

単回経口投与された最も高い用量は 1 例の被験者（オピオイド乱用歴を有する被験者を対象とした単回投与試験）に対する 500 mg であった。この被験者で，血圧，心拍数，呼吸数，及び体温に変化は認められなかった[48]。

以上より，ナルメフェン塩酸塩 20 mg/日を超える用量を投与された被験者で，20 mg を頓用したアルコール依存症の被験者と比較して，異なる有害事象の発現パターンは認められなかった。

2.5.5.9.4 薬物乱用

国内のアルコール依存症患者を対象とした継続長期試験（339-14-002）で，退薬期終了時に，依存性調査 A を用いてナルメフェンへの依存性を調査した結果，ナルメフェンに対する明らかな依存性は認められなかった。また，国内外のアルコール依存症患者を対象とした試験で，薬物使用障害関連有害事象を検討した結果，ナルメフェンに対する依存性の徴候は認められなかった（「2.7.4.5.6 薬物乱用」参照）。

2.5.5.9.5 離脱症状及び反跳現象

アルコール依存症患者を対象とした継続長期試験（339-14-002）で，退薬期終了の 4 週間後に，依存性調査 B を用いてナルメフェンの離脱症状を調査した結果，ナルメフェンによる明らかな離脱症状は認められなかった。

339-14-002 試験の退薬期での有害事象の発現割合は，プラセボ群 11.7%，ナルメフェン 20 mg 群 17.4%であった（表 2.7.4.7.1-29 参照）。また，海外プラセボ対照二重盲検試験（12014A, 12023A）の退薬期での有害事象の発現割合は，20 mg－プラセボ群 16.3%，20 mg－20 mg 群 11.7%であった（表 2.7.4.7.2-23 参照）。有害事象の発現パターン及び投与群間の比較から，ナルメフェンの投与終了に関連した離脱症状又は反跳現象は認められなかった（「2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象」参照）。

2.5.5.9.6 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

アルコール依存症の国内試験では，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は，対象から除外した。

事故及び損傷関連有害事象の発現割合は，アルコール依存症の国内短期投与（339-14-001）で，ナルメフェン 20 mg 群 2.8%，10 mg 群 3.3%，プラセボ群 6.5%であった（表 2.7.4.2.1-17 参照）。また，国内長期投与（339-14-001，339-14-002 併合）では，ナルメフェン投与群全体からの移行例で投与期間の延長に伴い発現割合が明らかに高くなる傾向はなかった（「2.7.4.2.1.5(1)(b) アルコール依存症の国内長期投与（339-14-001，339-14-002 併合）」参照）。

自動車運転及び機械操作に対して影響を与える可能性のある有害事象として，睡眠障害に関連する夜間の症状及び日中の症状，更に，個別有害事象として浮動性めまい，及び注意力障害に着目した。アルコール依存症の国内短期投与（339-14-001）で，睡眠障害に関連する夜間の症状の発現割合は 20 mg 群 14.5%，10 mg 群 14.1%，プラセボ群 3.7%，睡眠障害に関連する日中の症状の発現割合は 20 mg 群 19.4%，10 mg 群 13.0%，プラセボ群 9.4%であった。浮動性めまいの発現割合が 20 mg 群 20.6%，10 mg 群 10.9%，プラセボ群 4.1%，注意力障害の発現割合が 20 mg 群 1.6%，10 mg 群 0.5%，プラセボ群 0.0%であった（表 2.7.4.2.1-34，表 2.7.4.2.1-35，表 2.7.4.7.1-10 参照）。いずれも，ナルメフェン各投与群での発現割合がプラセボ群と比較して高かった。また，国内長期投与（339-14-001，339-14-002 併合）では，ナルメフェン投与群全体からの移行例で投与期間の延長に伴いこれらの有害事象の発現割合は低くなる傾向が認められた（「2.7.4.2.1.5(9)(b) アルコール依存症の国内長期投与（339-14-001，339-14-002 併合）」，表 2.7.4.7.1-12 参照）。

以上より，アルコール依存症の国内試験で，事故及び損傷関連有害事象の発現割合はナルメフェン投与群とプラセボ群とで大きく異ならなかった。しかし，自動車運転及び機械操作に対して影響を与える可能性のある有害事象の発現割合は，ナルメフェン各投与群でプラセボ群と比較して高く，本剤投与中に自動車の運転等危険を伴う機械を操作する場合には注意する必要があると考える。

2.5.5.10　外国での市販後使用経験

ナルメフェンの市販後データは，2016 年 4 月 21 日に発行された PSUR 第 5 版（集積期間 : 2015 年 2 月 25 日～2016 年 2 月 24 日）に基づいて記載した。

患者 1 人あたりナルメフェン塩酸塩 20 mg/日を 6 ヵ月投与され，服薬率 50%であったとすると，2013 年 2 月 25 日（国際誕生日）以降，累積で 375436 人の患者に投与されたと推定され，この曝露量は 92573 人・年に相当する。治験では，累積で 4492 人の被験者にナルメフェンが投与されたと推定された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に報告された重篤な副作用は，自発報告では 1207 件，市販後の非介入試験からの報告では 31 件であった。このうち，報告が多かった重篤な副作用は，自発報告では禁忌薬剤投与 52 件，悪心 48 件，浮動性めまい 40 件，市販後の非介入試験からの報告では入院 2 件であった。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　申請適応症に対する有効性

国内のアルコール依存症の治療はこれまで原則断酒のみであった。しかし，患者が断酒治療を受け入れずに依存症の治療が開始できないことや，断酒治療を開始しても断酒に至る前に治療を放棄してしまうことが問題となっていた。また，断酒に成功してもその継続は困難であり，断酒率は退院後の経過とともに低下し，退院後 24 ヵ月以降は約 20%と低かった（2.5.1.2.2 参照）。このように，断酒を唯一の目標としたこれまでのアルコール依存症の治療には限界があったことから，国内でも harm reduction の考えに基づき，断酒が困難な患者において，飲酒量の低減をアルコール依存症の治療目標に加えた考えが広まってきた。厚生労働省科学研究の平成 28 年度総括研究報告書（アルコール・薬物使用障害の診断治療ガイドライン）で，これまでの治療目標は原則断酒であったが，飲酒量低減という概念が新たに加えられた [22]。断酒が難しい患者や軽症のアルコール依存症の患者では飲酒量を低減し，継続するという選択肢が加わったことで，患者のニーズに応じた治療が可能になると期待される。

2.5.1.1.1 に記載したように多量飲酒日数（HDD 数）は事故，損傷，冠動脈性心疾患，及び脳卒中の急性リスク，飲酒量（TAC）は自殺，がん，高血圧，脳出血，脂質異常症などの飲酒に関連する多くの健康問題のリスクと関連性がある。また，WHO の 1 日の平均飲酒量に基づくリスクレベルを参考にした DRL の低下は，飲酒に関連する健康問題のリスクの低減及び QOL の改善に関連することが報告されている[49]。更に，厚生労働省科学研究の平成 28 年度総括研究報告書（アルコール・薬物使用障害の診断治療ガイドライン）では，男性で 1 日平均 40 g 以下，女性で 1 日平均 20 g 以下の飲酒（DRL が Low 以下）が飲酒量低減の目安とされた [22]。そのため，飲酒量低減に対する有効性を評価する際，HDD 数，TAC 及び DRL の低下を指標にすることは臨床的に意義があると考えられる。また，過度の飲酒は，肝酵素値を上昇させ，脂肪肝から肝炎，肝硬変，ついには肝臓がんを引き起こすことが知られている[50]ことから，肝酵素値を低下させることは重要である。以下にこれらの評価項目を中心とした本剤の有効性結果を記載した。

DSM-IV-TR に基づきアルコール依存症と診断された患者を対象とした国内プラセボ対照二重盲検試験（339-14-001）及び海外プラセボ対照二重盲検試験（12014A 及び 12023A）を実施した結果，いずれの試験でも一貫して，ナルメフェンの投与により HDD 数及び TAC が減少した。国内 339-14-001 試験の主要評価項目は，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）である。ナルメフェン 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ナルメフェン 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。海外 12014A 試験及び 12023A 試験の DRL が High 以上であった被験者で，HDD 数のベースラインから治療期 12 週へのナルメフェン 20 mg 群とプラセボ群の変化量の差（対応する 95%信頼区間）は，−2.51 日/月（−4.46, −0.57）及び−2.66 日/月（−4.89, −0.43）であり，国内 339-14-001 試験のナルメフェン投与群とプラセボ群の変化量の差は海外 2 試験より大きかった。国内 339-14-001 試験の重要な副次評価項目である TAC のベースラインから治療期 12 週への変化量で，ナルメフェン 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

−12.47 g/日（−17.81，−7.13）及び−12.94 g/日（−18.72，−7.15）であった。海外 12014A 試験及び 12023A 試験の DRL が High 以上であった被験者で，TAC のベースラインから治療期 12 週へのナルメフェン 20 mg 群とプラセボ群の変化量の差（対応する 95%信頼区間）は，−15.22 g/日（−23.18, −7.25）及び−13.56 g/日（−22.63, −4.49）であり，国内 339-14-001 試験のナルメフェン投与群とプラセボ群の変化量の差は海外 12014A 試験より小さかったが, 海外 12023A 試験と同程度であった。また，国内外のいずれの試験でも投与開始早期（治療期 4 週）にナルメフェン投与群で HDD 数及び TAC の減少が認められ，24 週間の治療期を通して飲酒量の低減効果が維持された（2.5.4.3.2.1 参照）。国内継続長期試験（339-14-002）及び海外プラセボ対照二重盲検長期試験（12013A）の結果, ナルメフェンの最大 52 週間の長期投与により飲酒量の低減効果が維持された（2.5.4.5 参照）。レスポンダーの評価では，国内 339-14-001 試験，海外 12014A 試験及び 12023A 試験のいずれの試験でも，RSDRL（ベースライン時から DRL が 2 段階以上低下）の割合及び RLDRL（DRL が Low 以下に低下）の被験者の割合がナルメフェン投与群でプラセボ群と比較して高かった。TAC がベースライン時から 70%以上低下した被験者の割合, HDD 数が 4 日以下となった被験者の割合も国内外のいずれの試験でもナルメフェン投与群でプラセボ群と比較して高かった。また，飲酒しなかった日数は，国内外のいずれの試験でもナルメフェン投与群でプラセボ群よりも増加した（2.5.4.3.2.2 参照）。

CGI-S 及び CGI-I は，国内外のいずれの試験でもナルメフェン投与群でプラセボ群よりも改善が認められ，アルコール依存症患者の全般的な臨床状態を改善することが示唆された。肝酵素値は，国内外いずれの試験でもナルメフェン投与群でプラセボ群より低下し，肝機能への改善効果が示唆された。更に，国内 339-14-001 試験で評価した AQoLS では，ナルメフェン投与群でプラセボ群よりも改善が認められ，アルコール依存症患者の生活の質を向上させることが示唆された（2.5.4.3.2.2 参照）。

以上，国内外の臨床試験より，一貫してナルメフェンは HDD 数及び TAC を減少，DRL を低下させ，飲酒量の低減効果を示した。また，CGI，AQoLs，肝酵素値に対する効果が認められ，アルコールに関連する健康問題や生活の質を改善させることが示された。

2.5.6.2　安全性に関する所見

国内プラセボ対照二重盲検試験（339-14-001）で，ナルメフェン 20 mg 群又は 10 mg 群で 5%以上に発現した有害事象のうち，発現割合がプラセボ群の 2 倍以上であった有害事象は，悪心，浮動性めまい，傾眠，嘔吐，倦怠感，不眠症，食欲減退，便秘，動悸であった（表 2.7.4.2.1-6 参照）。発現した有害事象の多くは軽度又は中等度であった（2.5.5.3.1 参照）。重篤な有害事象の発現割合はナルメフェン 20 mg 群及び 10 mg 群でプラセボ群と同程度であり，種類に特定の傾向はなかった（2.5.5.5 参照）。

傾眠及び不眠症を含む睡眠障害に関連する夜間又は日中の症状，浮動性めまい，及び注意力障害は自動車運転及び機械操作に対して影響を与える可能性があると考える。これらの発現割合は，ナルメフェン各投与群でプラセボ群と比較して高く，本剤投与中には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する場合には注意する必要があると考える（2.5.5.7，2.5.5.9.6 参照）。

自殺関連有害事象及びうつ病関連有害事象の発現割合は，いずれも各投与群で大きく異ならず，ナルメフェンが自殺行動のリスク増加を示唆する結果は認められなかった（2.5.5.7 参照）。

錯乱状態，幻覚，解離などの精神系有害事象は，国内 339-14-001 試験では発現が認められなかったが，国内継続長期試験（339-14-002）で 1 例に軽度の幻聴が認められた。また，海外試験のナルメフェン投与例でも精神系有害事象の発現が認められたが，発現した事象の多くは，軽度又は中等度であった（2.5.5.7 参照）。

国内 339-14-002 試験で，ナルメフェンによる明らかな依存性や離脱症状は認められなかった（2.5.5.9.4，2.5.5.9.5 参照）。また，投与期間の延長に伴って発現割合が明らかに高くなる有害事象はなく，長期投与時に特に注意すべき安全性上の懸念はなかった（2.5.5.3.2.1 参照）。

臨床検査，バイタルサイン，体重，心電図の結果，安全性上の懸念はなかった（2.5.5.8 参照）。

2.5.6.3 ベネフィット・リスク評価

アルコール依存症の治療は断酒の達成とその継続が原則であるが，アルコール依存症患者によっては達成困難と感じて断酒を受け入れずに依存症の治療そのものを拒否してしまうこと，また断酒に至る前に治療を放棄してしまうことが臨床的に問題となっている。このため，断酒が困難な患者には飲酒量の低減を目標とした治療が世界的に広まっており，厚生労働省科学研究の平成 28 年度総括研究報告書（アルコール・薬物使用障害の診断治療ガイドライン）でも，断酒治療に加えて飲酒量低減が治療目標として新たに加えられた [22]。これまで飲酒は多くの健康問題のリスクと関連することが報告されており，多量飲酒日数（HDD 数）は事故，損傷，冠動脈性心疾患，及び脳卒中などの急性のリスク，飲酒量（TAC）は自殺，がん，高血圧，脳出血，脂質異常症などのリスクと関連することが報告されていることから（2.5.1.1.1 参照），これらの指標を改善することは臨床的に意義がある。また，DRL の低下は，飲酒に関連する健康問題のリスクの低減及び QOL の改善に関連することが報告されていること [49]，及び厚生労働省科学研究の平成 28 年度総括研究報告書（アルコール・薬物使用障害の診断治療ガイドライン）で DRL が Low 以下の飲酒は飲酒量低減の目安とされたことから [22]，DRL の低下を反映する RSDRL や RLDRL などのレスポンダーの指標も重要である。

国内臨床試験の結果，ナルメフェンは HDD 数及び TAC を減少させ，飲酒量低減に対する有効性が確認された。RSDRL や RLDRL の被験者の割合はプラセボと比較して高く，ナルメフェンの飲酒量低減に対する効果は臨床的に意義があると考えられた。また，全般的な臨床状態（CGI-S や CGI-I）や肝機能（肝酵素値），アルコールが患者の生活の質に及ぼした影響（AQoLS）でも改善が認められ，飲酒以外の指標でもナルメフェンの臨床的な意義が確認された。一方，安全性に大きな問題は認められず，想定されるリスクは添付文書で注意喚起することで軽減又は回避することができると考えられたことから，ベネフィットはリスクを大きく上回ると判断した。

国内で承認されているアルコール依存症の治療薬は抗酒薬及び断酒の補助薬のみであり，飲酒量低減に対して効果を示す薬剤は承認されていない。したがって，ナルメフェンがアルコール依存症の新たな薬物治療の選択肢として加わることにより，飲酒量低減を治療目標としたアルコール依存症治療に大きく貢献することが期待できる。

2.5.6.4　推奨用量及び用法

2.5.6.4.1　推奨用量

国内 339-14-001 試験の有効性は 2.5.6.1 に記載したとおり，主要評価項目である HDD 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群と比較してナルメフェン 20 mg 群及び 10 mg 群で統計学的に有意であり，ナルメフェン 20 mg 群と 10 mg 群のプラセボ群との群間差は同程度であった。重要な副次的評価項目である TAC のベースラインから治療期 12 週への変化量もプラセボ群と比較してナルメフェン 20 mg 群及び 10 mg 群で大きく，ナルメフェン 20 mg 群と 10 mg 群のプラセボ群との群間差は同程度であった。また，HDD 数及び TAC は，治療期 4 週にナルメフェン 20 mg 群及び 10 mg 群で減少が認められ，治療期 24 週まで効果が持続した。副次的評価項目であるレスポンダー，飲酒しなかった日数，CGI，患者に対するアルコールの影響，肝機能のそれぞれの評価でも，ナルメフェン 20 mg 群及び 10 mg 群はプラセボ群より改善を示した。

国内 339-14-001 試験の有害事象の発現割合はプラセボ群に比較してナルメフェン 20 mg 群及び 10 mg 群で高かったが，有害事象の多くは軽度又は中等度であった。ナルメフェンを頓用したときの服薬遵守率は高く，安全性に大きな問題もなく，忍容性が良好であることが示された（2.7.6.5.1.3 (5)参照）。また，ナルメフェン 20 mg 群と 10 mg 群を比較すると，有害事象の発現割合，重症度，初回発現時期の傾向は大きく異ならなかった（表 2.7.4.7.1-10，表 2.7.6.5.1-31，表 2.7.4.7.1-14 参照）。ただし，事象ごとでみると，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，20 mg 群での発現割合が 10 mg 群と比較して 5%以上高かった（表 2.7.4.7.1-10 参照）。

以上，ナルメフェン 20 mg 群及び 10 mg 群で同様の有効性が認められた。安全性では大きな問題がなく，忍容性も良好であったが，浮動性めまい，傾眠，嘔吐，倦怠感の発現割合はナルメフェン 20 mg 群よりも 10 mg 群で低かった。したがって，ナルメフェン塩酸塩の推奨用量は 10 mg と設定した。

国内 339-14-001 試験の 24 週間投与を完了した被験者は，継続長期試験である国内 339-14-002 試験に移行し，24 週間の治療期にナルメフェン塩酸塩 20 mg を投与された。ナルメフェン 10 mg 群からの移行例は 94 例であり，そのうち 33 例は治療期 24 週（国内 339-14-001 試験の治療期終了時）に DRL が High 以上であり，効果が十分に認められなかったと考えられた。そこで，ナルメフェン 10 mg 群からの移行例のうち，国内 339-14-001 試験の治療期 24 週に DRL が High 以上の被験者にナルメフェン塩酸塩 20 mg を投与したときの有効性を確認し，20 mg 投与の必要性を検討した。当該被験者のベースラインの HDD 数は，27.00 ± 1.82 日/月（平均値 ± 標準偏差，以下同様）であった。HDD 数のベースラインからの変化量は治療期 24 週で−4.87 ± 7.16 日/月で，20 mg へ増量後の治療期 28 週（国内 339-14-002 試験の治療期 4 週）で−9.82 ± 9.30 日/月，治療期 36 週（国内 339-14-002 試験の治療期 12 週）で−10.85 ± 11.26 日/月，治療期 48 週（国内 339-14-002 試験の治療期 24 週）で−12.90 ± 10.82 日/月であった（表 2.7.3.4.2-1）。また，ベースラインの TAC は 109.63 ± 27.56 g/日であり，TAC のベースラインからの変化量は治療期 24 週で−21.44 ± 24.42 日/月で，20 mg へ増量後の治療期 28 週で−33.03 ± 24.53 g/日，治療期 36 週で−36.51 ± 28.97 g/日，治療期 48 週で−44.01 ± 26.96 g/日であった（表 2.7.3.4.2-2）。また，当該被験者でナルメフェン塩酸

塩 20 mg へ増量したときの安全性を検討した。当該被験者の有害事象の発現割合は，ナルメフェン塩酸塩 10 mg の投与時に 75.8%，20 mg へ増量後に 66.7%であった。有害事象の発現割合は，ナルメフェン塩酸塩 10 mg から 20 mg への増量後に高くなることはなく，増量したときの安全性に大きな問題は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-01：Table 2.3-3 参照）

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。

2.5.6.4.2 推奨用法

日本人の薬物動態を検討した試験（339-102-00003 及び 13505A）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（2.7.3.4.1 参照）。

アルコール依存症患者を対象とした国内 339-14-001 試験及び 339-14-002 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。本用法は本剤の服用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 339-14-001 試験及び 339-14-002 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（2.5.4.3.1.2，2.7.3.5.1 参照），多くの被験者は本用法を理解したと考えられた。

以上のように，本剤は服用後速やかな効果発現が期待され，国内臨床試験で用いた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，飲酒のおそれがある場合に 1 日 1 回を限度とし，飲酒の 1～2 時間前に経口投与すると設定した。

2.5.7　参考文献

1 高橋 三郎，大野 裕，染矢 俊幸 訳．DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル 新訂版．東京：医学書院；2004．（資料番号 5.4-01）

2 白倉 克之，丸山 勝也，真先 敏弘．各論 I アルコール 6．身体合併症の診断と治療．In：白倉 克之，樋口 進，和田 清 編．アルコール・薬物関連障害の診断・治療ガイドライン．東京：じほう；2002．p.109-16．（資料番号 5.4-02）

3 澁谷 治男，牧野 賢二，洲脇 寛．各論 I アルコール 4．精神科合併症の診断と治療．In：白倉 克之，樋口 進，和田 清 編．アルコール・薬物関連障害の診断・治療ガイドライン．東京：じほう；2002．p.93-100．（資料番号 5.4-03）

4 Rehm J, Room R, Graham K, Monteiro M, Gmel G, Sempos CT. The relationship of average volume of alcohol consumption and patterns of drinking to burden of disease: an overview. Addiction. 2003;98:1209-28.（資料番号 5.4-04）

5 Guiraud V, Amor MB, Mas JL, Touzé E. Triggers of ischemic stroke: a systematic review. Stroke. 2010;41:2669-77.（資料番号 5.4-05）

6 Rehm J, Baliunas D, Borges GL.G, Graham K. lrving H, Kehoe T, et al. The relation between different dimensions of alcohol consumption and burden of disease - an overview. Addiction. 2010;105(5):817-43.（資料番号 5.4-06）

7 European Medicines Agency (EMA). Guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence. EMA/CHMP/EWP/20097/2008. 2010.（資料番号 5.4-07）

8 Klatsky AL, Armstrong MA. Alcohol use, other traits, and risk of unnatural death: a prospective study. Alcohol Clin Exp Res. 1993;17(6):1156-62.（資料番号 5.4-08）

9 Mukamal KJ, Kawachi I, Miller M, Rimm EB. Drinking frequency and quantity and risk of suicide among men. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2007;42:153-60.（資料番号 5.4-09）

10 Inoue M, Tsugane S. Impact of alcohol drinking on total cancer risk: data from a large-scale population-based cohort study in Japan. Br J Cancer. 2005;92(1):182-7.（資料番号 5.4-10）

11 Nakanishi N, Makino K, Nishina K, Suzuki K, Tatara K. Relationship of light to moderate alcohol consumption and risk of hypertension in Japanese male office workers. Alcohol Clin Exp Res. 2002;26(7):988-94.（資料番号 5.4-11）

12 Ohmori S, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Tanizaki Y, Iwamoto H, et al. Alcohol intake and future incidence of hypertension in a general Japanese population: the Hisayama study. Alcohol Clin Exp Res. 2002;26(7):1010-6.（資料番号 5.4-12）

13 Nakashita Y, Nakamura M, Kitamura A, Kiyama M, Ishikawa Y, Mikami H. Relationships of cigarette smoking and alcohol consumption to metabolic syndrome in Japanese men. J Epidemiol. 2010;20(5):391-7.（資料番号 5.4-13）

14 Iso H, Baba S, Mannami T, Sasaki S, Okada K, Konishi M, et al. Alcohol consumption and risk of stroke among middle-aged men: the JPHC Study cohort I. Stroke. 2004;35:1124-9.（資料番号 5.4-14）

15 Ikehara S, Iso H, Toyoshima H, Date C, Yamamoto A, Kikuchi S, et al. Alcohol consumption and mortality from stroke and coronary heart disease among Japanese men and women: the Japan collaborative cohort study. Stroke. 2008;39:2936-42.（資料番号 5.4-15）

[16] Ikehara S, Iso H, Yamagishi K, Yamamoto S, Inoue M, Tsugane S. Alcohol consumption, social support, and risk of stroke and coronary heart disease among Japanese men: the JPHC Study. Alcohol Clin Exp Res. 2009;33(6):1025-32.（資料番号 5.4-16）

[17] Iso H, Kitamura A, Shimamoto T, Sankai T, Naito Y, Sato S, et al. Alcohol intake and the risk of cardiovascular disease in middle-aged Japanese men. Stroke. 1995;26:767-73.（資料番号 5.4-17）

[18] Marugame T, Yamamoto S, Yoshimi I, Sobue T, Inoue M, Tsugane S. Patterns of alcohol drinking and all-cause mortality: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. Am J Epidemiol. 2007;165(9):1039-46.（資料番号 5.4-18）

[19] Rehm J, Gmel G. Patterns of alcohol consumption and social consequences. Results from an 8-year follow-up study in Switzerland. Addiction. 1999;94(6):899-912.（資料番号 5.4-19）

[20] 加藤 元一郎，吉野 相英．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．In：白倉 克之，樋口 進，和田 清 編．アルコール・薬物関連障害の診断・治療ガイドライン．東京：じほう；2002．p.3-24．（資料番号 5.4-20）

[21] 宮田 久嗣，齋藤 利和．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．In：神庭 重信 編．DSM-5 を読み解く 2．東京：中山書店；2014．p.129-133.（資料番号 5.4-21）

[22] 厚生労働科学研究費補助金 障害者対策総合研究事業（障害者政策総合研究事業（精神障害分野））．アルコール依存症に対する総合的な医療の提供に関する研究．平成 28 年度 総括研究報告書．東京．2017．アルコール・薬物使用障害の診断治療ガイドライン；p.235-370（資料番号 5.4-22）

[23] National institute for health and care excellence. Alcohol-use disorders: diagnosis, assessment and management of harmful drinking and alcohol dependence. 2011.（資料番号 5.4-23）

[24] Osaki Y, Kinjo A, Higuchi S, Matsumoto H, Yuzuriha T, Horie Y, et al. Prevalence and trends in alcohol dependence and alcohol use disorders in Japanese adults; results from periodical nationwide surveys. Alcohol Alcohol, 2016; 1-9.（資料番号 5.4-24）

[25] 厚生労働省大臣官房統計情報部．平成 26 年 患者調査（傷病分類編）．東京．2014．II 結果の概要；p.39．（資料番号 5.4-25）

[26] 厚生労働省健康局がん対策・健康増進課 栄養指導室．平成 26 年 国民健康・栄養調査報告．東京．2016．第 78 表（参考表）生活習慣病のリスクを高める量を飲酒している者の割合の年次比較－年齢階級別，人数，割合－男性・女性，20 歳以上；p.175．（資料番号 5.4-26）

[27] World Health Organization (WHO). Global status report on alcohol and health. 2011.（資料番号 5.4-27）

[28] 洲脇 寛，小沼 杏坪．総論 II 治療総論．In：白倉 克之，樋口 進，和田 清 編．アルコール・薬物関連障害の診断・治療ガイドライン．東京：じほう；2002．p.25-31．（資料番号 5.4-28）

[29] American Psychiatric Association (APA). Practice guideline for the treatment of patients with substance use disorders second Edition. 2006.（資料番号 5.4-29）

[30] 斎藤 利和，尾崎 茂．総論 III 薬物療法総論．In：白倉 克之，樋口 進，和田 清 編．アルコール・薬物関連障害の診断・治療ガイドライン．東京：じほう；2002．p.33-9．（資料番号 5.4-30）

[31] 鈴木 康夫. アルコール症者の予後に関する多面的研究. 精神神経学雑誌. 1982；84(4)：243-61.（資料番号 5.4-31）

[32] 樋口 進，齋藤 利和．飲酒量低減：アルコール依存症の治療ゴール．Jpn. J.Alcohol & Drug Dependence．2013．48(1)：p.17-31．（資料番号 5.4-32）

[33] Dawe S, Richmond R. Controlled drinking as a treatment goal in Australian alcohol treatment agencies. J Subst Abuse Treat. 1997;14(1):81-6.（資料番号 5.4-33）

[34] Klingemann H, Rosenberg H. Acceptance and therapeutic practice of controlled drinking as an outcome goal by Swiss alcohol treatment programmes. Eur Addict Res. 2009;15:121-7.（資料番号 5.4-34）

[35] Rosenberg H, Melville J, Levell D, Hodge JE. A 10-year follow-up survey of acceptability of controlled drinking in Britain. J Stud Alcohol. 1992;53:441-6.（資料番号 5.4-35）

[36] Rolland B, Paille F, Gillet C, Rigaud A, Moirand R, Dano C, et al. Pharmacotherapy for alcohol dependence: the 2015 recommendations of the French alcohol society, issued in partnership with the European federation of addiction societies. CNS Neurosci ther. 2016;22:25-37.（資料番号 5.4-36）

[37] 藤田 尚巳，岩佐 元雄，長 徹二，坂 保寛，原田 雅典，竹井 謙之．アルコール性肝障害患者における肝機能等身体に及ぼす飲酒量低減の効果．Jpn. J.Alcohol & Drug Dependence. 2013；48（1）：32-8．（資料番号 5.4-37）

[38] 村上 優，小沼 杏坪，小田 晶彦，杠 岳文，比江島 誠人．総論 IV 心理社会的治療．In：白倉 克之，樋口 進，和田 清 編．アルコール・薬物関連障害の診断・治療ガイドライン．東京：じほう；2002．p.41-56．（資料番号 5.4-38）

[39] 武藤 岳夫，角南 隆史，長 祥子，宮下 彩，鶴丸 藍子，杠 岳文．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－Jpn. J.Alcohol & Drug Dependence．2013．48(1)：p.47-57．（資料番号 5.4-39）

[40] Herz A. Endogenous opioid systems and alcohol addiction. Psychopharmacology. 1997;129(2):99-111.（資料番号 5.4-40）

[41] Koob GF, Roberts AJ, Schulteis G, Parsons LH, Heyser CJ, Hyytiä P, et al. Neurocircuitry targets in ethanol reward and dependence. Alcohol Clin Exp Res. 1998;22(1):3-9.（資料番号 5.4-41）

[42] Congiu M, Mashford ML, Slavin JL, Desmond PV. UDP Glucuronosyltransferase mRNA Levels in Human Liver Disease. Drug Metab Dispos. 2002;30:129-34.（資料番号 5.4-42）

[43] Chu XY, Liang Y, Cai X, Cuevas-Licea K, Rippley RK, Kassahun K, et al. Metabolism and Renal Elimination of Gaboxadol in Humans: Role of UDP-Glucuronosyltransferases and Transporters. Pharm Res. 2009;26:459-68.（資料番号 5.4-43）

[44] Kyhl LE, Li S, Faerch KU, Soegaard B, Larsen F , Areberg J. Population Pharmacokinetics of Nalmefene in Healthy Subjects and Its Relation to μ-Opioid Receptor Occupancy. Br J Clin Pharmacol. 2016;81:290-300.（資料番号 5.4-44）

[45] Volpicelli JR, Pettinati HM, McLellan AT, O'Brian CP. Combining medication and psychosocial treatments for addictions; the BRENDA Approach. New York (NY): The Guildford Press; 2001:1-32.（資料番号 5.4-45）

[46] Starosta AN, Leeman RF, Volpicelli JR. The BRENDA Model: integrating psychosocial treatment and pharmacotherapy for the treatment of alcohol use disorders. J Psyschiatr Pract. 2006;12:80-9.（資料番号 5.4-46）

[47] Sobell LC, Sobell MB. Timeline followback (TLFB). In: Rush AJ, First MB, Blacker D, editors. Handbook of psychiatric measures. 2nd ed. Arlington (VA): American Psychiatric Publishing Inc.; 2008; p.466-8（資料番号 5.4-47）

[48] Fudala PJ, Johnson RE, Heishman SJ, Cone EJ, Henningfield JE. A dose run-up and safety evaluation of nalmefene HCl in human volunteers. NIDA Res Monogr. 1989; 95: 451-2.（資料番号 5.4-48）

[49] Witkiewitz K, Hallgren KA, Kranzler HR, Mann KF, Hasin DS, Falk DE, et al. Clinical validation of reduced alcohol consumption after treatment for alcohol dependence using the World Health Organization Risk Drinking Levels. Alcohol Clin Exp Res. 2017;41:179-86.（資料番号 5.4-49）

[50] 竹井 謙之．アルコール性消化器疾患：肝障害を中心として．JJOMT．2015；63：321-3．（資料番号 5.4-50）