セリンクロ錠　10mg

第 2 部(モジュール 2) : CTD の概要(サマリー)

2.7.3 臨床的有効性

大塚製薬株式会社

目次

略号一覧 4

2.7.3 臨床的有効性 6

2.7.3.1 背景及び概観 6

2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験 6

2.7.3.1.2 臨床試験の概略 7

2.7.3.1.2.1 国内試験（アルコール依存症患者を対象とした試験） 11

2.7.3.1.2.2 海外試験（アルコール依存症患者を対象とした試験） 16

2.7.3.1.2.3 海外試験（アルコール使用障害患者を対象とした試験） 20

2.7.3.2 個々の試験結果の要約 24

2.7.3.2.1 国内試験（アルコール依存症患者を対象とした試験） 24

2.7.3.2.1.1 プラセボ対照二重盲検試験（339-14-001：資料番号 5.3.5.1-01，評価資料） 24

2.7.3.2.1.2 継続長期試験（339-14-002：資料番号 5.3.5.2-01，評価資料） 24

2.7.3.2.2 海外試験（アルコール依存症患者を対象とした試験） 25

2.7.3.2.2.1 プラセボ対照二重盲検試験（12014A：資料番号 5.3.5.1-02，参考資料） 25

2.7.3.2.2.2 プラセボ対照二重盲検試験（12023A：資料番号 5.3.5.1-03，参考資料） 26

2.7.3.2.2.3 プラセボ対照二重盲検長期試験（12013A：資料番号 5.3.5.1-04，参考資料） 27

2.7.3.2.3 海外試験（アルコール使用障害患者を対象とした試験） 27

2.7.3.2.3.1 可変用量でのプラセボ対照二重盲検試験（CPH-101-0801：資料番号 5.3.5.1-05） 27

2.7.3.2.3.2 可変用量でのプラセボ対照二重盲検試験（CPH-101-0701：資料番号 5.3.5.1-06） 28

2.7.3.2.3.3 プラセボ対照二重盲検試験（CPH-101-0299：資料番号 5.3.5.1-07） 29

2.7.3.2.3.4 プラセボ対照二重盲検試験（CPH-101-0399：資料番号 5.3.5.1-08） 29

2.7.3.2.3.5 可変用量での長期試験（CPH-101-0400：資料番号 5.3.5.2-02） 30

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 31

2.7.3.3.1 試験対象集団 31

2.7.3.3.1.1 人口統計学的特性及び他の基準値の特性 31

2.7.3.3.1.2 曝露 34

2.7.3.3.1.3 被験者の内訳 35

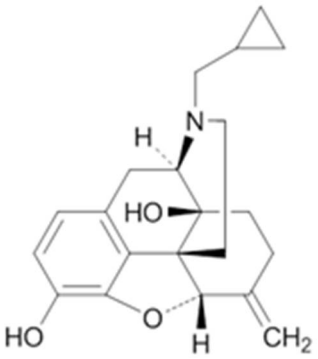
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 38

2.7.3.3.2.1 HDD 数 38
2.7.3.3.2.2 TAC 41
2.7.3.3.2.3 他の副次的評価項目 44
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 60
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 62
2.7.3.4.1 用法 62
2.7.3.4.2 用量 62
2.7.3.4.3 海外の状況 65
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 66
2.7.3.5.1 国内継続長期試験（339-14-002） 66
2.7.3.5.2 海外プラセボ対照二重盲検長期試験（12013A） 67
2.7.3.6 付録 69
2.7.3.7 文献 96

略号一覧

略号	省略していない表現
ADS	alcohol dependence scale
AIC	Akaike's information criterion
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
AST	aspartate aminotransferase　アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AQ_OLS	alcohol quality of life scale
BAC	blood alcohol concentration　血中アルコール濃度
BMI	body mass index　体格指数（肥満指数）
BMRCQ	brief measure of readiness to change questionnaire
BRENDA	biopsychosocial evaluation report to the patient on assessment empathic understanding of the patient's situation needs collaboratively identified by the patient and treatment provider direct advice to the patient on how to meet those needs assess reaction of the patient to advice and adjust as necessary for best care
%CDT	percentage carbohydrate-deficient transferrin　炭水化物欠失トランスフェリンの割合
CGI	clinical global impression　臨床全般印象度
CGI-I	clinical global impression - global improvement　臨床全般印象度－改善度
CGI-S	clinical global impression - severity of illness　臨床全般印象度－重症度
CI	confidence interval　信頼区間
CIWA-Ar	revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol　アルコール離脱症状評価尺度 改訂版
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
C-SSRS	Columbia-suicide severity rating scale　コロンビア自殺評価スケール
DrInC-2R	drinker inventory of consequences
DRL	drinking risk level　飲酒量に基づくリスクレベル
DSM	diagnostic and statistical manual of mental disorders　精神疾患の診断・統計マニュアル
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
eGFR	estimated glomerular filtration rate　推算糸球体濾過量
EMA	European medicines agency　欧州医薬品庁
EQ-5D	EuroQol 5 dimension
FAS	full-analysis set　最大解析対象集団
GCP	good clinical practice　医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
γ-GTP	gamma-glutamyl transpeptidase　γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
HBs	hepatitis B surface
HCV	hepatitis C virus　C 型肝炎ウィルス
HDD	heavy drinking day　多量飲酒日
HIV	human immunodeficiency virus　ヒト免疫不全ウィルス
IMP	investigational medicinal product　治験薬
LS	least square　最小二乗

略号	省略していない表現
LREG	logistic regression
MCV	mean corpuscular volume　平均赤血球容積
M.I.N.I	mini-international neuropsychiatric interview　精神疾患簡易構造化面接法
MMRM	mixed model for repeated measures approach
NMF	nalmefene　ナルメフェン
NDD	non-drinking day
NYHA	New York heart association　ニューヨーク心臓協会
OC	observed case　観察された症例
OR	odds ratio　オッズ比
PBO	placebo　プラセボ
PET	positron emission tomography　陽電子放出断層撮影
POMS	profile of mood states
QOL	quality of life　生活の質
RLDRL	Response Low Drinking Risk Level
RSDRL	Response Shift Drinking Risk Level
RUMQ-ADP	resource use measurement questionnaire - alcohol dependence
SD	standard deviation　標準偏差
SE	standard error　標準誤差
SF-36	36-item short-form health survey　SF-36 健康調査票
SS	safety set　安全性解析対象集団
SSRI	selective serotonin reuptake inhibitors　選択的セロトニン再取り込み阻害薬
TAC	total alcohol consumption　総飲酒量
TLFB	timeline followback
VAS	visual analogue scale　視覚的アナログ尺度
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	・HCl・$2H_2O$

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

2.7.3.1.1　有効性評価に用いた臨床試験

本剤の有効性を評価した試験は国内外で 10 試験であり，これらの試験概要を表 2.7.3.1.1-1 及び表 2.7.3.1.1-2 に示した。

国内では，DSM-IV-TR 分類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，これらを本申請の評価資料とした。海外では，DSM-IV-TR 分類に基づきアルコール依存症と診断された患者及びアルコール使用障害患者を対象とした試験を実施した。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（12014A，12023A）及びプラセボ対照二重盲検長期試験（12013A）の 3 試験，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（CPH-101-0801，CPH-101-0701），プラセボ対照二重盲検試験（CPH-101-0299，CPH-101-0399），可変用量での長期試験（CPH-101-0400）の 5 試験，計 8 試験を参考資料とした。

有効性評価試験の試験一覧を表 2.7.3.6-1 に示した。

表 2.7.3.1.1-1　国内で実施した有効性評価試験の試験概要

評価/参考資料番号	対象患者	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
評価資料 5.3.5.1-01	アルコール依存症患者	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	アルコール依存症患者	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

表 2.7.3.1.1-2　　海外で実施した有効性評価試験の試験概要

評価/参考資料番号	対象患者	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
参考資料 5.3.5.1-02	アルコール依存症患者	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	アルコール依存症患者	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	アルコール依存症患者	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
参考資料 5.3.5.1-05	アルコール使用障害患者	可変用量でのプラセボ対照二重盲検試験（CPH-101-0801）	頓用 10 mg 20 mg 40 mg	治療期28週間 退薬期24週間	ナルメフェン群：238例 プラセボ群：159例
参考資料 5.3.5.1-06	アルコール使用障害患者	可変用量でのプラセボ対照二重盲検試験（CPH-101-0701）	頓用 10 mg 20 mg 40 mg	28週間	ナルメフェン群：85例 プラセボ群：82例
参考資料 5.3.5.1-07	アルコール使用障害患者	プラセボ対照二重盲検試験（CPH-101-0299）	連日投与期：1日1回 継続投与期：頓用 5 mg 20 mg 40 mg	連日投与期 12週間 継続投与期 40週間	ナルメフェン5 mg群：61例 ナルメフェン20 mg群：59例 ナルメフェン40 mg群：59例 プラセボ群：58例
参考資料 5.3.5.1-08	アルコール使用障害患者	プラセボ対照二重盲検試験（CPH-101-0399）	1日1回 10 mg 40 mg	16週間	ナルメフェン10 mg群：50例 ナルメフェン40 mg群：50例 プラセボ群：50例
参考資料 5.3.5.2-02	アルコール使用障害患者	可変用量での長期試験（CPH-101-0400）	頓用 10 mg 20 mg 40 mg	52週間	60例

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）

2.7.3.1.2　　臨床試験の概略

国内 339-14-001 試験は 24 週間（6 ヵ月間）のプラセボ対照二重盲検試験であり，国内 339-14-002 試験は国内 339-14-001 試験からの継続長期試験で，投与期間は治療期と退薬期を併せて 28 週間（7 ヵ月間），国内 339-14-001 試験と国内 339-14-002 試験の合計は 52 週間（1 年間）であった。これらの試験概要を表 2.7.3.6-2 及び表 2.7.3.6-3 に示した。

これらの試験は，米国精神医学会による診断基準である DSM-IV-TR 分類[1]でアルコール依存症と診断された患者を対象とした。DSM-IV-TR では，アルコール依存は 7 項目の物質依存の症状のうち，3 項目以上が同じ 12 ヵ月の期間に出現することと定義されている。この 7 項目には耐性，禁酒又は減酒時の離脱症状，飲酒のために膨大な時間が費やされ，機能的な生活に支障をきたす可能性がある，精神的又は身体的問題があるにもかかわらず，飲酒を継続しているなどの項目が含まれている。

これらの試験では被験者の飲酒量の推定値を得るために TLFB 法を用いた。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[2]。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。

これらの試験では，ベースライン時（スクリーニング来院時）及び無作為化時の双方で DRL が High 又は Very high である被験者を対象とした。各被験者のスクリーニング来院時及び無作為化来院時の DRL は，各期間の TLFB データから算出した 1 日平均の飲酒量より評価された。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）を参考に設定した（表 2.7.3.1.2-1）。スクリーニング来院時はスクリーニング来院前の 4 週間（28 日間），無作為化来院時はスクリーニング来院日から無作為化来院日前日までの期間とした。

表 2.7.3.1.2-1　　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。

国内 339-14-001 試験では，ナルメフェン塩酸塩の用量として 20 mg 及び 10 mg を用いた。ナルメフェン塩酸塩 20 mg は，海外試験（12014A，12023A），健康な白人男性を対象とした PET 試験（CPH-101-0902），健康な日本人を対象とした第 I 相試験（13505A）の結果から設定した。ナルメフェン塩酸塩 10 mg は，日本人における用量反応性が検討されていないことから設定した。なお, ナルメフェン塩酸塩 20 mg は欧州での承認用量である。ナルメフェン塩酸塩 10 mg 錠, 20 mg 錠又はプラセボ錠のいずれか 1 錠を飲酒のおそれのある場合，飲酒の 1～2 時間前に頓用し，1 日 1 錠を限度とした。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。飲酒のおそれがない場合，被験者は治験薬を服薬しなかった。国内 339-14-002 試験では，国内 339-14-001 試験の最大用量であるナルメフェン塩酸塩 20 mg 錠 1 錠を投与し，退薬期ではナルメフェン塩酸塩 20 mg 錠又はプラセボ錠のいずれか 1 錠を投与した。用法は国内 339-14-001 試験と同様であった。

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。これらの試験では，心理社会的治療として BRENDA 法[3,4]をプラセボに割付けられた被験者を含むすべての被験者に治験期間を通して実施した。BRENDA 法は，治療への動機付けを与え，服薬遵守を向上するため薬物療法と組合わせて使用するよう開発された。BRENDA 法は，治療内容を説明するだけでなく，会話により個々の患者の医学的及び精神的なニーズを理解し，遵守障害の解決のためにポジティブなフィードバックと援助を行うことで，服薬遵守の重要性を患者に理解さ

せ[5]，適切な治療内容を患者に管理させる手法である[4]。BRENDA 法はマニュアルに従い各来院時に，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。

国内 339-14-001 試験の有効性主要評価項目は，EMA の Guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence[6]及び海外試験（12014A，12023A，12013A）を参考に HDD 数を主要評価項目，TAC を重要な副次的評価項目とした。HDD は，EMA のガイドライン[6]より，アルコール消費量が男性で 60 g，女性で 40 g を超える日と定義した。海外試験では 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。ただし，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時期は投与後 12 週と設定した。

一方，海外 12014A 試験及び 12023A 試験は 24 週間（6 ヵ月間）のプラセボ対照二重盲検試験であり，海外 12013A 試験は 52 週間（1 年間）のプラセボ対照二重盲検長期試験であった。いずれも，DSM-IV-TR 分類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。これらの試験概要を表 2.7.3.6-2 及び表 2.7.3.6-3 に示した。

国内 339-14-001 試験及び 339-14-002 試験，海外 3 試験（12014A，12023A，12013A）の主な試験デザインを表 2.7.3.1.2-2 に示した。海外 12014A 試験及び 12023A 試験，国内 339-14-002 試験では，治療期にナルメフェン塩酸塩 20 mg を 24 週間頓用した後，離脱症状を評価するため 4 週間の退薬期を設定した。

各試験の主な選択基準（一部除外基準）を表 2.7.3.1.2-3，すべての選択除外基準を表 2.7.3.6-4 及び表 2.7.3.6-5 に示した。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。EMA のガイドライン[6]では，飲酒量低減に関する試験には DRL が High 又は Very high に分類された患者を組入れることが推奨されている。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 の被験者を対象とした。一方，海外 12014A 試験及び 12023A 試験ではスクリーニング来院時 DRL が Medium 以上の被験者を対象とした。これらの海外試験では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 のガイドライン[6]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（以下，DRL が High 以上であった被験者）」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。なお，海外 12013A 試験では，スクリーニング来院時の DRL が Low の被験者も含まれた。

表 2.7.3.1.2-2　　アルコール依存症患者を対象とした試験の主な試験デザイン

試験略名 （試験番号）	国内プラセボ対照 二重盲検試験 （339-14-001）	海外プラセボ対照二重盲検試験 （12014A）	海外プラセボ対照 二重盲検試験 （12023A）	国内継続長期試験 （339-14-002）	海外プラセボ対照 二重盲検長期試験 （12013A）
デザイン	プラセボ対照二重盲検	プラセボ対照二重盲検		非盲検（治療期）	プラセボ対照二重盲検
投与期間 *：二重盲検期	24週間（治療期）*	24週間（治療期）* 4週間（退薬期）*		339-14-001試験と併せて48週間（治療期） 4週間（退薬期）*	52週間（治療期）*
用量（治療期）	ナルメフェン塩酸塩20 mg ナルメフェン塩酸塩10 mg プラセボ	ナルメフェン塩酸塩20 mg プラセボ		ナルメフェン塩酸塩20 mg	ナルメフェン塩酸塩20 mg プラセボ
用量（退薬期）	—	ナルメフェン塩酸塩20 mg プラセボ		ナルメフェン塩酸塩20 mg プラセボ	—
心理社会的治療	BRENDA	BRENDA		BRENDA	BRENDA
主要評価項目	HDD数のベースラインから治療期12週への変化量	HDD数及びTACのベースラインから治療期24週への変化量		—	52週間の安全性及び忍容性，HDD数及びTACのベースラインから治療期24週への変化量
重要な副次的評価項目	TACのベースラインから治療期12週への変化量	RSDRL		—	RSDRL

表 2.7.3.1.2-3　　アルコール依存症患者を対象とした試験の主な選択基準

試験略名 （試験番号）	国内プラセボ対照 二重盲検試験 （339-14-001）	海外プラセボ対照 二重盲検試験 （12014A）	海外プラセボ対照 二重盲検試験 （12023A）	国内継続長期試験 （339-14-002）	海外プラセボ対照 二重盲検長期試験 （12013A）
年齢，性別	20歳以上の男女	18歳以上の男女			18歳以上の男女
対象（診断基準）	アルコール依存症（DSM-Ⅳ-TR）				アルコール依存症（DSM-Ⅳ-TR）
スクリーニング来院時のDRL	High以上 （無作為化来院時もHigh以上）	Medium以上			—
治療	外来			339-14-001試験を完了した患者	外来
スクリーニング来院時の呼気中アルコール濃度	0.1 mg/L未満	0.02%未満			0.02%未満
スクリーニング来院前4週間のHDD数	6日未満 【除外基準】	6日未満【除外基準】			6日未満【除外基準】
スクリーニング来院前4週間の断酒日	5日を超える 【除外基準】	14日を超える【除外基準】			14日を超える 【除外基準】

アルコール使用障害患者を対象とした試験は，海外で実施した可変用量でのプラセボ対照二重盲検試験（CPH-101-0801，CPH-101-0701），プラセボ対照二重盲検試験（CPH-101-0299，CPH-101-0399），可変用量での長期試験（CPH-101-0400）であった。アルコール使用障害患者を多量飲酒者，飲酒のコントロールが困難な被験者（意図したよりも多量又は長時間に飲酒する）と定義した。CPH-101-0299 試験では，更に DSM-IV 分類でアルコール依存症と診断された被験者も対象とした。CPH-101-0400 試験以外はすべてプラセボ対照二重盲検試験であった。投与期間は 16 週間から 52 週間であった。

いずれの試験もアルコール消費量は TLFB 法を用いて評価した。CPH-101-0299 試験（連日投与期）及び CPH-101-0399 試験以外は頓用で行った試験で，アルコール依存症患者を対象とした試験と同様，ナルメフェン塩酸塩錠又はプラセボ錠 1 回 1～2 錠を飲酒のおそれのある場合，飲酒の 1～2 時間前に頓用し，1 日 1 回を限度とした。服薬せずに飲酒し始めた場合は，できる限り早く 1 回の用量を服薬することとした。HDD 数の定義は 2.7.3.1.2.3(1)(c)～2.7.3.1.2.3(5)(c)に記載した。

いずれの試験も有効性の主要評価項目は HDD 数とした。

2.7.3.1.2.1　国内試験（アルコール依存症患者を対象とした試験）

(1)　プラセボ対照二重盲検試験（339-14-001）

(a)　デザイン

本試験は，アルコール依存症患者を対象として，ナルメフェン塩酸塩 10 mg 又は 20 mg の有効性，安全性及び用量反応性を検討し，ナルメフェン塩酸塩 20 mg のプラセボに対する飲酒量低減効果の優越性を検証する多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行 3 群間比較試験である。試験デザインの概略を図 2.7.3.1.2-1 に示した。

本試験は 2 週間のスクリーニング期，24 週間の治療期，4 週間の追跡期間より構成された。

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。治験薬は飲酒のおそれがある場合に，飲酒の 1～2 時間前に頓用することとした。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。治験薬は 1 日（午前 0 時から翌日の午前 0 時まで）1 錠を限度とし，治療期に治験薬の用量変更が必要となった場合は中止することとした。

なお，追跡期間は本試験終了後に実施された継続長期試験（339-14-002）に移行しなかった治療期完了例にのみ設定した。

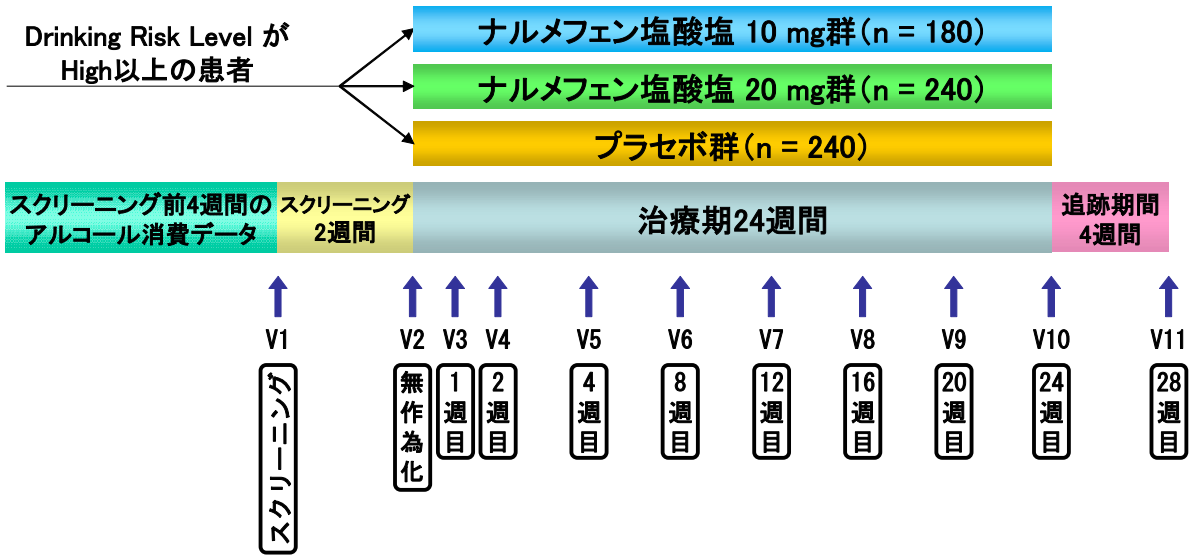


図 2.7.3.1.2-1　　339-14-001 試験の試験デザインの概略

無作為化以降の各来院時に BRENDA を実施。

＜資料番号 5.3.5.1-01：図 3.1-1＞

(b)　対象患者

20 歳以上の日本人男女で，DSM-IV-TR に基づきアルコール依存症と診断され，スクリーニ

ング来院時及び無作為化来院時でともに DRL が High 以上（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，DRL の定義は表 2.7.3.1.2-1）の患者とした。主な選択基準を表 2.7.3.1.2-3，すべての選択除外基準を表 2.7.3.6-4 に示した。

(c) 評価項目

i) 主要評価項目

HDD 数のベースラインから治療期 12 週への変化量 : 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 ヵ月当たりの日数（日/月）と定義した。

ii) 重要な副次的評価項目

TAC のベースラインから治療期 12 週への変化量 : TAC は 1 ヵ月当たりの平均アルコール消費量（g/日）と定義した。

iii) 他の副次的評価項目

レスポンダーの割合を評価するために以下の項目を設定した。

- RSDRL の被験者の割合：DRL が 2 段階以上低下した被験者の割合
- RLDRL の被験者の割合：DRL が Low 以下となった被験者の割合
- TAC の 70%有効率：TAC が 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

国内 339-14-001 試験では計画していなかったが，海外 12014A 試験及び 12023A 試験では飲酒しなかった日を評価していたので，同様に評価した。

- 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（日/月）

医師の印象による評価のために以下の項目を設定した。

- CGI-S：臨床医が患者の現在の臨床状態に関する全般的な印象を評価。治験責任又は分担医師は，この患者集団についての自らの臨床経験を用いて，患者の臨床状態の重症度を 7 段階の尺度で評価した。
- CGI-I：臨床医が患者の改善（又は悪化）を評価。治験責任又は分担医師は，ベースラインと比較して，7 段階の尺度で患者の状態を評価した。いかなる場合でも，評価者は患者の改善が治験薬に関連するか否かを考慮せずにこの評価を行った。

薬剤経済学的評価，健康状態の評価のために以下の項目を設定した。

- SF-36：患者の主観による健康状態の一般的な評価基準。36 の質問からなる自己評価調査票で，8 つの健康概念［身体機能，日常役割機能（身体），体の痛み，全体的健康感，活力，心の健康，日常役割機能（精神），社会生活機能］を測定した。また，健康に関連した生活の質の包括的尺度として，身体的側面に焦点を当てたスコア（Physical コンポーネント・サマリー）と精神的側面に焦点を当てたスコア（Mental コンポーネント・サマリー）の 2 つのサマリースコアも測定した。
- EQ-5D : 健康状態の評価基準。5 項目（移動の程度，身の回りの管理，ふだんの活動，痛み/不快感，不安/ふさぎ込み）及び視覚的アナログ尺度（VAS）で構成される。こ

の 5 項目より効用指標のスコアを算出した。VAS は，0（想像できる最も悪い健康状態）～100（想像できる最もよい健康状態）の範囲である。

- AQoLS：過去 4 週間にアルコールが患者に及ぼした影響の評価指標である。34 項目の合計スコア（0～102）を計算した。
- RUMQ-ADP：最近 3 ヵ月間のアルコール依存症患者が利用した資源に関する以下の情報を収集した。
  - 入院，相談，訪問看護を含む，アルコール中毒症の管理に関するヘルスケア
  - 入院，相談，理学療法/運動療法，訪問看護を含む，併存疾患の管理に関するヘルスケア
  - 病気休暇：回数と期間

肝機能の評価のために以下の項目を設定した。

- γ-GTP
- ALT

(d) 統計解析方法

i) 主要評価項目

主要評価項目は HDD 数のベースラインから治療期 12 週への変化量とした。HDD 数におけるベースラインから治療期 4 週，8 週，12 週，16 週，20 週及び 24 週への変化量について，MMRM を用いて解析した。モデルには固定効果として投与群（ナルメフェン塩酸塩 10 mg，ナルメフェン塩酸塩 20 mg，プラセボ），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が含まれた。被験者内の共分散構造には unstructured を用いた。ただし，この共分散構造が収束条件を満たさない場合，first-order ante-dependence，heterogeneous compound symmetry，compound symmetry の共分散構造を用いて解析を行い，AIC が最もよい解析を主たる解析とすることとした。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の差を主たる比較とし，プラセボとの差，対応する 95%信頼区間と p 値を示した。

ii) 重要な副次的評価項目

重要な副次的評価項目は TAC のベースラインから治療期 12 週への変化量とした。主要評価項目の解析と同様の方法で MMRM 解析を行った。

iii) 多重性の調整

本試験では HDD 数を主要評価項目としており，TAC は重要な副次的評価項目であることから項目間の多重性は考慮しなかった。

本試験ではナルメフェン塩酸塩 20 mg のプラセボに対する優越性の検証を目的としており，ナルメフェン塩酸塩 10 mg は用量反応情報を収集するために設定した。そこで，閉手順を用いて，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）が検証された場合，両側有意水準 5%で 10 mg の検定を実施することとした。

iv)　他の副次的評価項目

治療期 12 週における RSDRL に対して，性別及びベースラインの DRL で調整した Cochran-Mantel-Haenszel の検定を用いてナルメフェン各投与群とプラセボを比較した。解析は欠測値の補完を行わず OC データを対象に行った。

RLDRL，TAC の 70%有効率，及び HDD 数の有効率は，RSDRL と同様に，各時期において Cochran-Mantel-Haenszel の検定を行った。

NDD 数は，主要評価項目の解析と同様の方法で MMRM 解析を行った。

CGI-S 及び CGI-I は，主要評価項目の解析と同様の方法で MMRM 解析を行った。ただし，CGI-I は評価自体がベースラインからの変化なので，各時期のスコアを用いて MMRM 解析を行った。なお，ベースラインにおける CGI-S をベースラインとして MMRM 解析に用いた。

SF-36 の健康概念［身体機能，日常役割機能（身体），体の痛み，全体的健康感，活力，心の健康，日常役割機能（精神），社会生活機能］，コンポーネント・サマリー （Physical コンポーネント・サマリー，Mental コンポーネント・サマリー），EQ-5D 効用指標のスコア及び EQ-5D VAS による健康状態のスコア，AQoLS 合計スコアは，主要評価項目と同様の方法で MMRM 解析を行った。RUMQ-ADP は, 各投与群において, 各時期の Sociodemographic, Resource consumption 及び Sick leaves における各項目について，頻度集計を行った。

γ-GTP は，対数変換した γ-GTP について MMRM を用いて解析した。モデルには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，対数変換したベースライン，対数変換したベースラインと時期の交互作用を含めた。ALT も対数変換した ALT について γ-GTP と同様の方法で MMRM 解析を行った。

(2)　継続長期試験（339-14-002）

(a)　デザイン

本試験は，339-14-001 試験を完了したアルコール依存症患者を対象とし，ナルメフェン塩酸塩 20 mg の長期の安全性と有効性を検討することを目的とする多施設共同，非盲検，非対照，継続長期試験である。試験デザインの概略を図 2.7.3.1.2-2 に示した。

本試験は 24 週間の治療期（非盲検，非対照），4 週間の退薬期（二重盲検，プラセボ対照），4 週間の後観察より構成された。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。治験薬は飲酒のおそれがある場合に，飲酒の 1～2 時間前に頓用することとした。治験薬は 1 日（午前 0 時から翌日の午前 0 時まで）1 錠を限度とし，治療期に治験薬の用量変更が必要となった場合は中止することとした。

離脱症状を評価するために退薬期を設定し，退薬期では，被験者はナルメフェン塩酸塩 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。投与方法は治療期と同様とした。

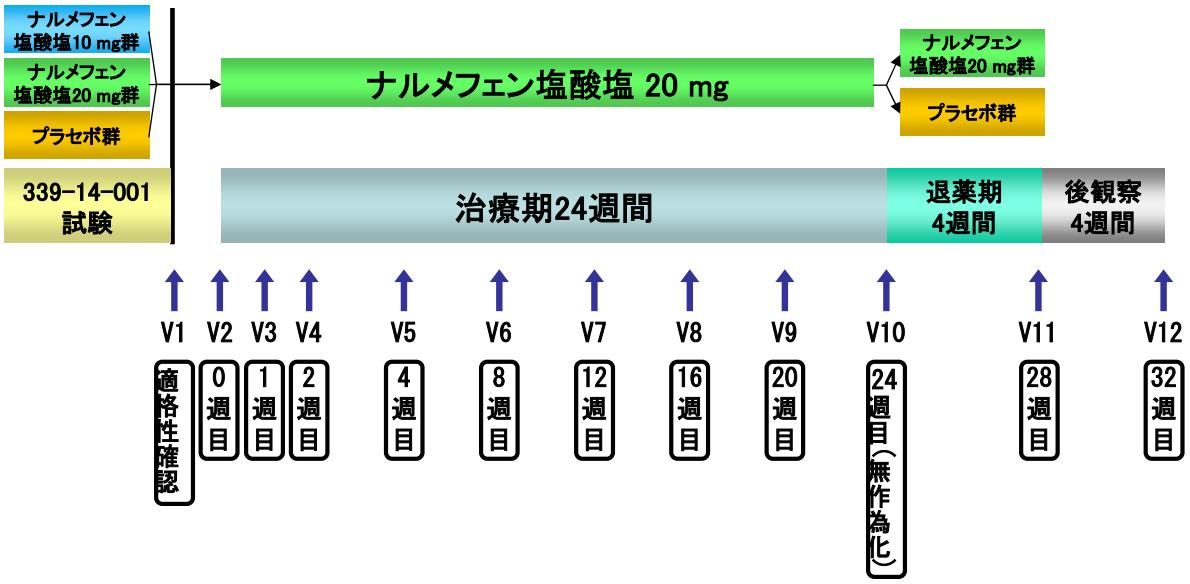


図 2.7.3.1.2-2　　339-14-002 試験の試験デザインの概略

0 週（V2 の来院）以降の各来院時に BRENDA を実施。
＜資料番号 5.3.5.2-01：図 3.1-1＞

(b)　対象患者

対象は 339-14-001 試験を完了した被験者とした。主な選択基準を表 2.7.3.1.2-3，すべての選択除外基準を表 2.7.3.6-5 に示した。

(c)　評価項目

各評価項目のベースラインは 339-14-001 試験のベースラインとし，退薬期のベースラインは 339-14-002 試験の治療期 24 週とした。

飲酒量の低減効果を評価するために以下の項目を設定した。

- HDD 数のベースラインからの変化量: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 ヵ月当たりの日数（日/月）と定義した。
- TAC のベースラインからの変化量:TAC は 1 ヵ月当たりの平均アルコール消費量(g/日)と定義した。

レスポンダーの割合を評価するために以下の項目を設定した。

- RSDRL の被験者の割合：DRL が 2 段階以上低下した被験者の割合
- RLDRL の被験者の割合：DRL が Low 以下となった被験者の割合
- TAC の 70%有効率：TAC が 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

医師の印象による評価のために以下の項目を設定した。

- CGI-S
- CGI-I

薬剤経済学的評価，健康状態の評価のために以下の項目を設定した。

- SF-36
- EQ-5D
- AQoLS
- RUMQ-ADP

肝機能の評価のために以下の項目を設定した。

- γ-GTP
- ALT

(d) 統計解析方法

339-14-001 試験及び本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，推移図（平均値 ± 標準偏差）を作成した。

FAS のうち本試験の退薬期に移行した被験者を対象に，本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，本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，記述統計量を求めた。

探索的な解析として，339-14-001 試験及び本試験の治療期の各時期の HDD 数におけるベースラインからの変化量について，MMRM を用いて解析した。ベースラインは，339-14-001 試験のベースラインとした。モデルには固定効果として，339-14-001 試験の投与群，性別及び時期（339-14-001 試験の 4 週，8 週，12 週，16 週，20 週及び 24 週並びに本試験の 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。また，339-14-001 試験の投与群をナルメフェン投与群全体及びプラセボ群として，同様に MMRM を用いて解析し，推移図（最小二乗平均値 ± 標準誤差）を作成した。

更に探索的な解析として，FAS のうち本試験の退薬期に移行した被験者を対象に，本試験の退薬期における HDD 数の退薬期のベースラインからの変化量について，本試験の退薬期の投与群及び性別を固定効果，退薬期のベースラインの HDD 数を共変量とする共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した。

TAC も HDD 数と同様の解析を行った。

2.7.3.1.2.2 海外試験（アルコール依存症患者を対象とした試験）

(1) プラセボ対照二重盲検試験（12014A 及び 12023A）

(a) デザイン

海外 12014A 試験及び 12023A 試験は同じデザインで実施された。アルコール依存症患者にナルメフェン塩酸塩 20 mg を 24 週間，頓用したときの飲酒量に対する効果を HDD 数及び TAC

を指標として評価する多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験である。12014A 試験は，オーストリア，フィンランド，ドイツ，スウェーデンで，12023A 試験はベルギー，チェコ，フランス，イタリア，ポーランド，ポルトガル，スペインで実施された。試験デザインの概略を図 2.7.3.1.2-3 に示した。

本試験は 2 週間のスクリーニング期，24 週間の治療期（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群又はプラセボ群のいずれかに 1 : 1 で無作為割付けした。退薬期では，治療期でナルメフェン群であった被験者をナルメフェン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。ナルメフェン塩酸塩 20 mg 錠又はプラセボ錠 1 錠を，治療期及び退薬期で飲酒のおそれがある場合に，飲酒の 1～2 時間前に頓用した。なお，服薬せずに飲酒し始めた場合は，できる限り早く 1 錠服薬した。1 日 1 錠を限度とした。錠剤の分割投与はしないこととした。

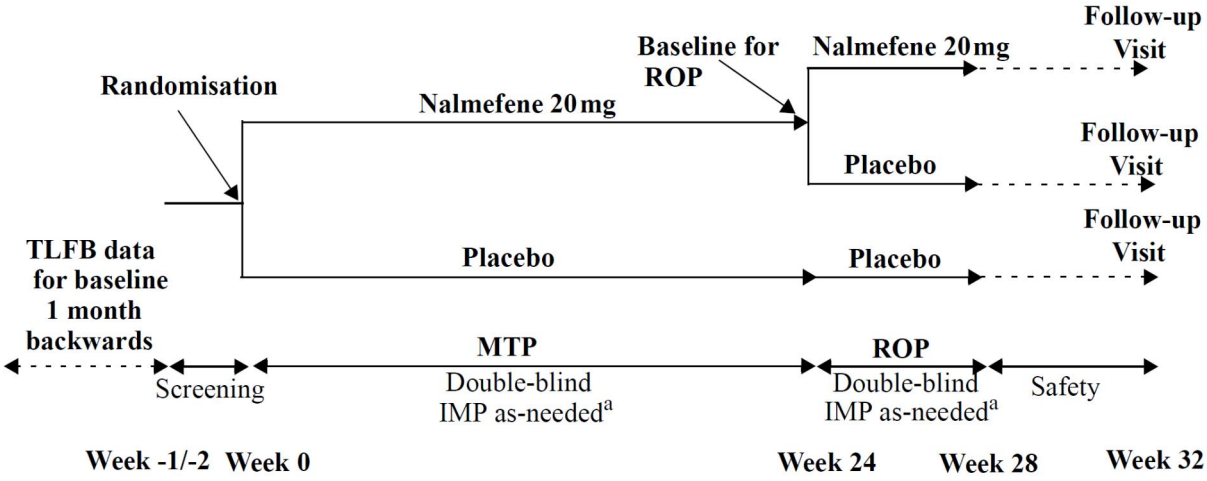


図 2.7.3.1.2-3　　12014A 試験及び 12023A 試験の試験デザインの概略

MTP：治療期，ROP：退薬期

[a]：BRENDA was provided at Weeks 0, 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, and 28.

＜資料番号 5.3.5.3-02：Panel 4＞

(b)　対象患者

18 歳以上の外来患者で，DSM-IV-TR 分類に基づきアルコール依存症と診断された患者で，スクリーニング来院前 4 週間に以下の条件を満たした患者を対象とした。主な選択基準を表 2.7.3.1.2-3，すべての選択除外基準を表 2.7.3.6-4 に示した。

- HDD 数が 6 日以上（HDD 数の定義は 2.7.3.1.2.2(1)(c)i)）
- DRL が Medium 以上（DRL の定義は表 2.7.3.1.2-1）
- 連続した断酒日が 14 日以下

(c) 評価項目

i) 主要評価項目

HDD 数及び TAC のベースラインから治療期 24 週への変化量 : HDD 数は 1 日のアルコール消費量が男性で 60 g 以上，女性で 40 g 以上の日の 1 ヵ月当たりの日数（日/月）と定義した。TAC は，1 ヵ月当たりの平均アルコール消費量（g/日）と定義した。

ii) 重要な副次的評価項目

RSDRL：ベースラインで DRL が Very high に分類された被験者が Medium 以下になること，ベースラインで High 又は Medium に分類された被験者が Low 以下になることと定義した。

iii) その他の副次的評価項目

- TAC の有効率：TAC が 30%以上，50%以上，又は 70%以上低下した被験者の割合
- RLDRL：DRL が Low 以下となった被験者の割合
- NDD 数
- CGI-S
- CGI-I
- CGI-I スコアが 2 点以下となった被験者の割合（事後解析として追加）
- ADS
- DrInC-2R
- BMRCQ
- γ-GTP，ALT，MCV
- %CDT
- SF-36，EQ-5D，RUMQ-ADP

(d) 統計解析方法

有効性主要評価項目である HDD 数及び TAC の変化量は，MMRM モデルを用いて，ベースラインでのスコアを共変量，施設，性別，評価時点（治療期 4 週～24 週），及び治療を固定効果として OC で解析を行い，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) プラセボ対照二重盲検長期試験（12013A）

(a) デザイン

アルコール依存症患者にナルメフェン塩酸塩 20 mg を 52 週間, 頓用したときの長期の安全性及び忍容性をプラセボと比較し，24 週間，頓用したときの飲酒量に対する効果を評価する多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験である。12013A 試験は，チェコ，エストニア，ハンガリー，ラトビア，リトアニア，ポーランド，ロシア，スロバキア，ウクライナ，英国で実施された。試験デザインの概略を図 2.7.3.1.2-4 に示した。

本試験は 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群又はプラセボ群のいずれかに 3 : 1 で無作為割付けした。ナルメフェン塩酸塩 20 mg 錠又はプラセボ錠 1 錠を，治療期で飲酒のおそれがある場合に，飲酒の 1～2 時間前に頓用した。なお，服薬せずに飲酒し始めた場合は，できる限り早く 1 錠服薬した。1 日 1 錠を限度とした。錠剤の分割投与はしないこととした。

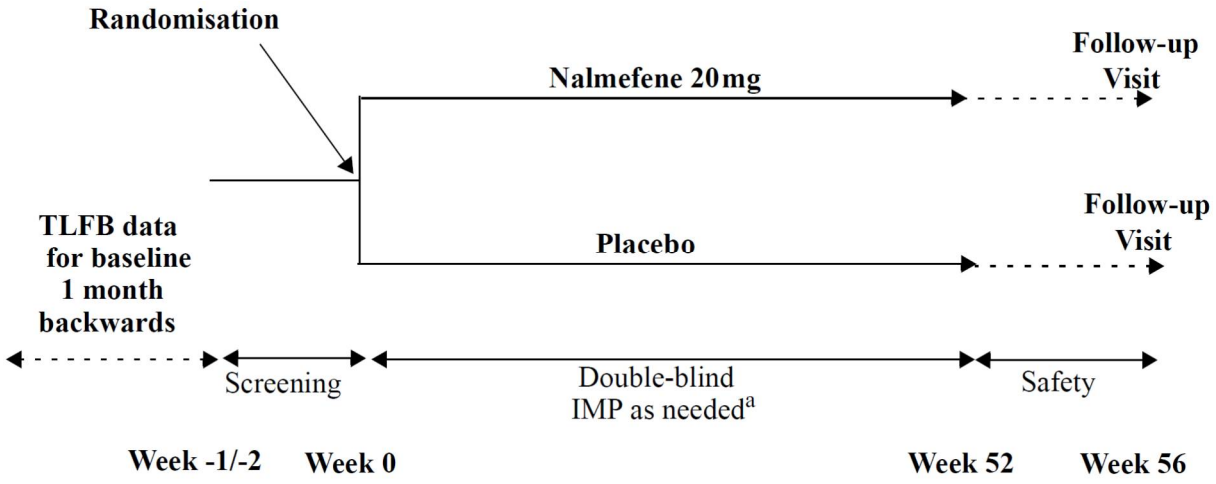


図 2.7.3.1.2-4　　12013A 試験の試験デザインの概略

[a]：BRENDA provided at Weeks 0, 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, and 52.
＜資料番号 5.3.5.3-02：Panel 7＞

(b)　対象患者

本試験の対象は 12014A 試験及び 12023A 試験と同様であった。ただし，スクリーニング来院前 4 週間の DRL が Low の被験者及びいくつかの精神疾患を合併している被験者（抗精神病薬や特定の抗うつ薬の一定用量を服薬している被験者）も対象集団に含まれた。

主な選択基準を表 2.7.3.1.2-3，すべての選択除外基準を表 2.7.3.6-5 に示した。

(c)　評価項目

評価項目は 12014A 試験及び 12023A 試験と同様であった。

i)　主要評価項目

HDD 数及び TAC（g/日）のベースラインから治療期 24 週への変化量：HDD 数は，1 日のアルコール消費量が男性で 60 g 以上，女性で 40 g 以上の日の 1 ヵ月当たりの日数（日/月）と定義した。TAC は，1 ヵ月当たりの平均アルコール消費量（g/日）と定義した。

ii)　重要な副次的評価項目

RSDRL：ベースラインで DRL が Very high に分類された被験者が Medium 以下になること，ベースラインで High 又は Medium に分類された被験者が Low 以下になることと定義した。

iii) その他の副次的評価項目

- TAC の有効率：TAC が 30%以上，50%以上，又は 70%以上低下した被験者の割合
- RLDRL：DRL が Low 以下となった被験者の割合
- NDD 数
- CGI-S
- CGI-I
- CGI-I スコアが 2 点以下となった被験者の割合（事後解析として追加）
- DrInC-2R
- BMRCQ
- γ-GTP，ALT，MCV
- %CDT
- SF-36，EQ-5D，RUMQ-ADP

(d) 統計解析方法

有効性主要評価項目である HDD 数及び TAC の変化量は，MMRM モデルを用いて，ベースラインでのスコアを共変量，施設，性別，評価時点（治療期 4 週～52 週），及び治療を固定効果として OC で解析を行い，有意水準 5%で検定した。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。

2.7.3.1.2.3 海外試験（アルコール使用障害患者を対象とした試験）

(1) 可変用量でのプラセボ対照二重盲検試験（CPH-101-0801）

(a) デザイン

多施設共同，無作為化，二重盲検，並行群間，プラセボ対照，頓用試験であり，フィンランドで実施された。

被験者はナルメフェン塩酸塩 20 mg 又はプラセボに 3 : 2 の割合で無作為割付けされた。用量は，組入れから 2 週間後以降，治験責任医師の判断で忍容性及び臨床反応により 10 mg 又は 40 mg に増減することができた。治療期 28 週にナルメフェン群で治療効果を示した被験者［治験責任医師が評価した CGI-I スコアが 2（中等度改善）又は 1（著明改善）］は 24 週間の退薬期へ移行でき，ナルメフェン又はプラセボに再度無作為割付けされた。

被験者は正式な心理社会的治療を受けなかったが，治験薬を正しく使用することを目的として，動機付け及び服薬遵守を向上させるための介入である BRENDA 法の要素の一部が実施された。

(b) 対象患者

本試験では，18 歳以上で，以下のように飲酒をコントロールすることが難しい外来患者を対象とした。

- 意図したよりも多量又は長時間飲酒することが多い患者
- 飲酒量の低減又はコントロールを常に望んでいる，又は努力しているが実現できていな

い患者

更にスクリーニング来院前 12 週間に以下の条件を満たした患者とした。

- HDD が 18 日以上
- 連続した断酒日が 14 日間以下

飲酒問題の治療より優先して治療が必要な他の精神障害を有する患者，重大な病的状態である患者は除外された。アルコール以外の物質使用問題がある患者も除外された。

(c) 主要評価項目

主要評価項目は HDD 数とした。HDD 数は 1 日のアルコール消費量が男性で 5 ドリンク以上，女性で 4 ドリンク以上の日の 1 ヵ月当たりの日数（日/月）と定義した（1 ドリンクはエタノールとして 12 g を含む）。

(2) 可変用量でのプラセボ対照二重盲検試験（CPH-101-0701）

(a) デザイン

多施設共同，無作為化，二重盲検，並行群間，プラセボ対照，頓用試験であり，英国で実施された。

被験者はナルメフェン塩酸塩 20 mg 又はプラセボに 1 : 1 の割合で無作為割付けされた。用量は，組入れから 2 週間後以降，治験責任医師の判断で忍容性及び臨床反応により 10 mg 又は 40 mg に増減することができた。28 週間の治療期及び 12 週間のフォローアップ期を設定した。

試験の手順に生物心理社会的評価，フィードバック，アルコール消費量低減のアドバイスを含めたが，特定の心理社会的治療は実施しなかった。

(b) 対象患者

CPH-101-0801 試験の主な選択除外基準（2.7.3.1.2.3(1)(b)）に加え，以下の選択基準にも合致する患者を対象とした。

- 飲酒量の低減又はコントロールを望んでいる患者
- アルコール関連問題の家族歴を有する患者

(c) 主要評価項目

主要評価項目は HDD 数とした。HDD 数は 1 日のアルコール消費量が男性で 8 ドリンク以上，女性で 6 ドリンク以上の日の 1 ヵ月当たりの日数（日/月）と定義した（1 ドリンクは英国の基準を用いた）。

(3) プラセボ対照二重盲検試験（CPH-101-0299）

(a) デザイン

多施設共同，無作為化，二重盲検，並行群間，プラセボ対照，固定用量，用量反応性試験であり，米国で実施された。

本試験は連日投与期 12 週間と頓用の継続投与期 40 週間で構成された。

3 日間断酒の後に，ナルメフェン塩酸塩 5 mg，20 mg，40 mg，又はプラセボに 1 : 1 : 1 : 1 の割合で無作為割付けされた。ナルメフェン 20 mg 群及び 40 mg 群に無作為化された被験者は，連日投与期の最初の 7 日間に目標の用量まで漸増することとした。40 週間の継続投与期では無作為化された用量を頓用した。

すべての被験者はマニュアルに従い動機付け強化療法を受けた。

(b) 対象患者

本試験では, 21 歳以上で, DSM-IV の分類でアルコール依存症と診断され, 以下の基準に 1 つ以上該当した患者とした。

- 意図したよりも多量又は長時間飲酒することが多い患者
- 飲酒量の低減又はコントロールを常に望んでいる患者

更に以下に該当する患者とした。

- スクリーニング来院前 6 週間に，HDD が 8 日以上の患者
- 無作為化時に CIWA-Ar が 8 未満の患者

治験での治療を妨げるような精神障害を有する患者，重大な病的状態である患者は除外された。アルコール以外の物質使用問題がある患者も除外された。

(c) 主要評価項目

主要評価項目は HDD 数とした。HDD 数は 1 日のアルコール消費量が男性で 5 ドリンク以上，女性で 4 ドリンク以上の日の 1 ヵ月当たりの日数（日/月）と定義した（1 ドリンクはエタノールとして約 12 g を含む）。

(4) プラセボ対照二重盲検試験（CPH-101-0399）

(a) デザイン

多施設共同，無作為化，二重盲検，並行群間，プラセボ対照，用量反応性，連日投与試験であり，フィンランドで実施された。

被験者はナルメフェン塩酸塩 10 mg，40 mg 又はプラセボに 1 : 1 : 1 の割合で無作為割付けされた。無作為割付け前に 2 週間のスクリーニング期間を設定し，治療期は 16 週間とした。

被験者は，心理社会的治療又は薬物療法を含むアルコール依存症の他の治療を受けなかったが，一般的なカウンセリングを受けることは許容された。

(b) 対象患者

本試験では，18 歳以上で，飲酒量の低減又はコントロールを望んでいる患者，飲酒をコントロールすることが難しい患者，すなわち意図したよりも多量又は長時間飲酒することが多い患者を対象とした。更にスクリーニング来院前 4 週間に HDD が 8 日以上の患者とした。

治験での治療を妨げるような精神障害を有する患者，重大な病的状態である患者は除外された。アルコール以外の物質使用問題がある患者も除外された。

(c)　主要評価項目

主要評価項目はHDD数とした。HDD数は1日のアルコール消費量が男性で5ドリンク以上，女性で4ドリンク以上の日の1ヵ月当たりの日数（日/月）と定義した（1ドリンクはエタノールとして12 gを含む）。

(5)　可変用量での長期試験（CPH-101-0400）

(a)　デザイン

多施設共同，非盲検，頓用，非対照試験であり，フィンランドで実施された。

2週間のスクリーニング期に続き，52週間の治療期を設定した。

開始用量はナルメフェン塩酸塩20 mgであり，組入れから2週間後以降，治験責任医師の判断で忍容性及び臨床反応により10 mg又は40 mgに増減することができた。

(b)　対象患者

本試験では，18歳以上で，飲酒をコントロールすることが難しい患者，すなわち意図したよりも多量又は長時間飲酒することが多い患者を対象とした。更にスクリーニング来院前12週間に以下の条件を満たした患者とした。

- HDDが24日以上
- 連続した断酒日が14日間以下

飲酒問題の治療より優先して治療が必要な他の精神障害を有する患者，重大な病的状態である患者は除外された。アルコール以外の物質使用問題がある患者も除外された。

(c)　主要評価項目

主要評価項目はHDD数とした。HDD数は1日のアルコール消費量が男性で5ドリンク以上，女性で4ドリンク以上の日の1ヵ月当たりの日数（日/月）と定義した（1ドリンクはエタノールとして約12 gを含む）。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

アルコール依存症患者を対象とした国内 2 試験，海外 3 試験，及びアルコール使用障害患者を対象とした海外 5 試験の各試験結果の要約を本項に，詳細を 2.7.6 項に記載した。

2.7.3.2.1　国内試験（アルコール依存症患者を対象とした試験）

2.7.3.2.1.1　プラセボ対照二重盲検試験（339-14-001：資料番号 5.3.5.1-01，評価資料）

DSM-IV-TR によりアルコール依存症と診断された患者［目標症例数 660 例（ナルメフェン 20 mg 群 240 例，10 mg 群 180 例，プラセボ群 240 例）］を対象に，ナルメフェンの有効性，安全性及び用量反応性を検討するため，プラセボ対照，無作為化，二重盲検，並行 3 群間比較試験を実施した。

ナルメフェン塩酸塩 10 mg 錠，20 mg 錠又はプラセボ錠のいずれか 1 錠を飲酒のおそれがある場合に，飲酒の 1～2 時間前に頓用した。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。1 日 1 錠を限度とし，投与期間は 24 週間と設定した。

無作為化例は 678 例（ナルメフェン 20 mg 群 248 例，10 mg 群 185 例，プラセボ群 245 例）であった。有効性解析対象である FAS は，治験薬を 1 回以上投与され，ベースライン時及び治験薬投与後 1 回以上 HDD 数のデータを有する被験者とした。FAS は 666 例（ナルメフェン 20 mg 群 242 例，10 mg 群 180 例，プラセボ群 244 例）であった（資料番号 5.3.5.1-01，表 11.1-1 参照）。

主要評価項目である FAS における 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 ± 標準誤差，以下同様）は，ナルメフェン 20 mg 群−12.25 ± 0.64 日/月，10 mg 群−12.09 ± 0.74 日/月，プラセボ群−7.91 ± 0.61 日/月であった。プラセボ群と比較して 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（プラセボとの差［対応する 95%信頼区間］p 値，20 mg 群：−4.34［−6.05，−2.62］p < 0.0001，10 mg 群：−4.18［−6.05，−2.32］p < 0.0001，MMRM）。20 mg 群と 10 mg 群のプラセボ群との変化量の差は同程度であった（資料番号 5.3.5.1-01，表 11.4.1.1.1-1 参照）。

重要な副次的評価項目である FAS における TAC のベースラインから治療期 12 週への変化量は，ナルメフェン 20 mg 群−44.90 ± 2.01 g/日，10 mg 群−45.36 ± 2.32 g/日，プラセボ群−32.43 ± 1.91 g/日であった。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 TAC の減少が認められた（20 mg 群：−12.47［−17.81，−7.13］p < 0.0001，10 mg 群：−12.94［−18.72，−7.15］p < 0.0001，MMRM）。20 mg 群と 10 mg 群のプラセボ群との変化量の差は同程度であった（資料番号 5.3.5.1-01，表 11.4.1.2.1-1 参照）。

2.7.3.2.1.2　継続長期試験（339-14-002：資料番号 5.3.5.2-01，評価資料）

339-14-001 試験を完了した被験者［目標症例数 約 400 例（339-14-001 試験からの移行例として）］を対象に，ナルメフェンの長期投与時の安全性及び有効性を検討するため，継続長期試験を実施した。

ナルメフェン塩酸塩 20 mg 錠を飲酒のおそれがある場合に，飲酒の 1～2 時間前に頓用した。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。1 日 1 錠を限度とし，

339-14-001 試験と併せて投与期間は最大 52 週間と設定した。

339-14-001 試験から 405 例（339-14-001 試験の投与群：ナルメフェン 20 mg 群 139 例，10 mg 群 94 例，プラセボ群 172 例）が 339-14-002 試験へ移行した。有効性解析対象である FAS は，治験薬を 1 回以上投与され，339-14-001 試験のベースライン時及び本試験の治験薬投与後 1 回以上 HDD 数のデータを有する被験者とした。FAS は 400 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 169 例）であった（資料番号 5.3.5.2-01，表 11.1-1 参照）。

339-14-002 試験の HDD 数及び TAC の変化量及び時期は，339-14-001 試験のベースラインを起点とした。

339-14-001 試験（治療期 24 週まで）及び本試験（治療期 24 週から 48 週まで）の HDD 数のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差，以下同様）は，ナルメフェン 20 mg 群及び 10 mg 群からの移行例（ナルメフェン投与群全体からの移行例）で治療期 4 週に−8.94 ± 8.84 日/月，治療期 24 週に−12.62 ± 9.66 日/月，治療期 48 週に−15.46 ± 9.47 日/月であり，治療期 4 週に HDD 数が減少し，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では治療期 24 週に−8.39 ± 9.97 日/月，治療期 28 週に−13.88 ± 10.07 日/月，治療期 48 週に−16.18 ± 10.31 日/月であり，本試験でナルメフェン投与開始後，HDD 数が減少し，その効果は治療期 48 週まで持続した。なお，ナルメフェン 20 mg 群からの移行例と 10 mg 群からの移行例の HDD 数の推移に大きな違いはなかった（資料番号 5.3.5.2-01，表 11.4.1.1-1 参照）。

339-14-001 試験及び本試験の治療期での TAC のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差，以下同様）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−28.45 ± 28.26 g/日，治療期 24 週に−41.64 ± 33.30 g/日，治療期 48 週に−52.06 ± 31.93 g/日であり，治療期 4 週に 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では治療期 24 週に−31.62 ± 37.35 g/日，治療期 28 週に−47.79 ± 39.55 g/日，治療期 48 週に−52.87 ± 41.44 g/日であり，本試験でナルメフェン投与開始後，TAC が減少し，その効果は治療期 48 週まで持続した。なお，ナルメフェン 20 mg 群からの移行例と 10 mg 群からの移行例の TAC の推移に大きな違いはなかった（資料番号 5.3.5.2-01，表 11.4.1.2-1 参照）。

2.7.3.2.2　海外試験（アルコール依存症患者を対象とした試験）

2.7.3.2.2.1　プラセボ対照二重盲検試験（12014A：資料番号 5.3.5.1-02，参考資料）

DSM-IV-TR によりアルコール依存症と診断された患者［目標症例数 600 例（ナルメフェン群 300 例，プラセボ群 300 例）］を対象に，ナルメフェンの有効性，安全性及び忍容性を検討するため，プラセボ対照，無作為化，二重盲検，並行群間比較試験が実施された。

ナルメフェン塩酸塩 20 mg 錠又はプラセボ錠 1 錠を飲酒のおそれがある場合に，飲酒の 1～2 時間前に頓用した。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。1 日 1 錠を限度とし，投与期間は 24 週間と設定した。

無作為化例は 604 例（ナルメフェン群 306 例，プラセボ群 298 例）であった。有効性解析対象である FAS は，治験薬を 1 回以上投与され，ベースライン時に DRL が Medium 以上で，かつ有効性主要評価項目（HDD 数及び TAC）を 1 回以上評価された被験者とした。FAS は 579 例（ナ

ルメフェン群 290 例，プラセボ群 289 例）であった（資料番号 5.3.5.1-02，Panel 11 参照）。

FAS における HDD 数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 ± 標準誤差，以下同様）は，ナルメフェン群−11.2 ± 0.6 日/月，プラセボ群−8.9 ± 0.6 日/月であった。プラセボ群と比較してナルメフェン群では統計学的に有意な減少が認められた（プラセボ群との差，対応する 95%信頼区間, p 値 : −2.3［−3.8, −0.8］p = 0.002, MMRM, 以下同様）（資料番号 5.3.5.1-02，Panel 28 参照）。

FAS における TAC のベースラインから治療期 24 週への変化量は, ナルメフェン群−50.7 ± 2.4 g/日，プラセボ群−39.7 ± 2.2 g/日であった。プラセボ群と比較してナルメフェン群では統計学的に有意な減少が認められた（プラセボ群との差，対応する 95%信頼区間，p 値 : −11.0［−16.8，−5.1］p < 0.001，MMRM）（資料番号 5.3.5.1-02，Panel 28 参照）。

本試験ではベースライン時から無作為化来院時の間に飲酒量が大きく減少し，治験薬を服薬する前に DRL が改善した患者が多く認められたこと，及び EMA のガイドライン [6] では，飲酒量低減に関する試験には DRL が High 又は Very high に分類された患者を組入れることが推奨されていることより，FAS のうちベースライン時及び無作為化来院時に DRL が High 以上であった被験者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 の変化量の群間差はそれぞれ−3.7 日/月及び−18.3 g/日であり, FAS の結果よりも群間差が大きかった（HDD 数 : p = 0.001，TAC : p < 0.001，MMRM）（資料番号 5.3.5.3-02，Panel 92，95 参照）。

2.7.3.2.2.2　プラセボ対照二重盲検試験（12023A : 資料番号 5.3.5.1-03，参考資料）

DSM-IV-TR によりアルコール依存症と診断された患者［目標症例数 700 例（ナルメフェン群 350 例，プラセボ群 350 例）］を対象に，ナルメフェンの有効性，安全性及び忍容性を検討するため，プラセボ対照，無作為化，二重盲検，並行群間比較試験が実施された。

ナルメフェン塩酸塩 20 mg 錠又はプラセボ錠 1 錠を飲酒のおそれがある場合に, 飲酒の 1〜2 時間前に頓用した。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。1 日 1 錠を限度とし，投与期間は 24 週間と設定した。

無作為化例は 718 例（ナルメフェン群 358 例，プラセボ群 360 例）であった。有効性解析対象である FAS は，治験薬を 1 回以上投与され，ベースライン時に DRL が Medium 以上で，かつ有効性主要評価項目（HDD 数及び TAC）を 1 回以上評価された被験者とした。FAS は 655 例（ナルメフェン群 329 例，プラセボ群 326 例）であった（資料番号 5.3.5.1-03，Panel 11 参照）。

FAS における HDD 数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 ± 標準誤差，以下同様）は，ナルメフェン群−12.3 ± 0.5 日/月，プラセボ群−10.6 ± 0.5 日/月であった。プラセボ群と比較してナルメフェン群では統計学的に有意な減少が認められた（プラセボ群との差，対応する 95%信頼区間，p 値 : −1.7［−3.1，−0.4］p = 0.012，MMRM）（資料番号 5.3.5.1-03，Panel 28 参照）。

FAS における TAC のベースラインから治療期 24 週への変化量は, ナルメフェン群−59.0 ± 2.3 g/日，プラセボ群−54.1 ± 2.2 g/日であった。プラセボ群と比較してナルメフェン群では統計学的に有意な減少は認められなかった（プラセボ群との差，対応する 95%信頼区間，p 値 : −5.0［−10.6，0.7］p = 0.088，MMRM）（資料番号 5.3.5.1-03，Panel 28 参照）。

本試験も海外 12014A 試験と同様に，FAS のうちベースライン時及び無作為化来院時に DRL が

High 以上であった被験者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 の変化量の群間差はそれぞれ−2.7 日/月及び−10.3 g/日であり，FAS の結果よりも群間差が大きかった（HDD 数 : p = 0.025，TAC : p = 0.040，MMRM）（資料番号 5.3.5.3-02，Panel 92，95 参照）。

2.7.3.2.2.3　プラセボ対照二重盲検長期試験（12013A：資料番号 5.3.5.1-04，参考資料）

DSM-IV-TR によりアルコール依存症と診断された患者［目標症例数 668 例（ナルメフェン群 501 例，プラセボ群 167 例）］を対象に，ナルメフェンの長期投与時の安全性，有効性及び忍容性を検討するため，プラセボ対照，無作為化，二重盲検，並行群間比較，長期試験が実施された。

ナルメフェン塩酸塩 20 mg 錠又はプラセボ錠 1 錠を飲酒のおそれがある場合に, 飲酒の 1～2 時間前に頓用した。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。1 日 1 錠を限度とし，投与期間は 52 週間と設定した。

無作為化例は 675 例（ナルメフェン群 509 例，プラセボ群 166 例）であった。有効性解析対象である FAS は，治験薬を 1 回以上投与され，ベースライン時に DRL が Medium 以上で，かつ有効性主要評価項目（HDD 数及び TAC）を 1 回以上評価された被験者とした。FAS は 552 例（ナルメフェン群 415 例，プラセボ群 137 例）であった（資料番号 5.3.5.1-04，Panel 10 参照）。

FAS における HDD 数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 ± 標準誤差，以下同様）は，ナルメフェン群−9.8 ± 0.4 日/月，プラセボ群−8.9 ± 0.6 日/月であった。プラセボ群と比較してナルメフェン群では統計学的に有意な減少は認められなかった（プラセボ群との差，対応する 95%信頼区間，p 値 : −0.9［−2.1，0.4］p = 0.160，MMRM）（資料番号 5.3.5.1-04，Panel 27 参照）。

FAS における TAC のベースラインから治療期 24 週への変化量は, ナルメフェン群−49.0 ± 1.6 g/日，プラセボ群−45.6 ± 2.6 g/日であった。プラセボ群と比較してナルメフェン群では統計学的に有意な減少は認められなかった（プラセボ群との差, 対応する 95%信頼区間，p 値 : −3.5［−9.2，2.2］p = 0.232，MMRM）（資料番号 5.3.5.1-04，Panel 27 参照）。

本試験も海外 12014A 試験及び 12023A 試験と同様に，ベースライン時及び無作為化来院時に DRL が High 以上であった被験者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 の変化量の群間差はそれぞれ−2.6 日/月及び−15.3 g/日であり，FAS の結果よりも群間差が大きかった（HDD 数 : p = 0.0714，TAC : p = 0.0306，MMRM）（資料番号 5.3.5.3-02，Table 21，Table 22 参照）。

2.7.3.2.3　海外試験（アルコール使用障害患者を対象とした試験）

2.7.3.2.3.1　可変用量でのプラセボ対照二重盲検試験（CPH-101-0801 : 資料番号 5.3.5.1-05）

アルコール使用障害患者［目標症例数 400 例（ナルメフェン群 240 例，プラセボ群 160 例）］を対象に，ナルメフェンの有効性及び安全性を検討し，28 週間を超えてナルメフェンを継続投与したときの改善効果と，投与中止したときの再発の可能性を評価するため，プラセボ対照，無作為化，二重盲検，並行群間比較試験が実施された。

治療期及び退薬期では，ナルメフェン塩酸塩 20 mg 錠又はプラセボ錠 1 錠を飲酒の直前，可能であれば飲酒の 1～2 時間前に頓用した。1 日 1 回までの服薬とし，治療効果がみられない［被験

者が評価した CGI-I スコアが 3（軽度改善）～7（重度悪化）］場合は，組入れから 2 週間後以降に 40 mg に増量できることとした。忍容できない有害事象が発現した場合は，治験責任医師の判断で，一時的に又は治験期間終了まで，20 mg から 10 mg に，又は 40 mg から 20 mg に用量を減量できることとした。退薬期では，治療期でナルメフェン群であった被験者のうち，治療効果を示した被験者［治験責任医師が評価した CGI-I スコアが 2（中等度改善）又は 1（著明改善）］をナルメフェン群又はプラセボ群のいずれかに再度無作為割付けした。投与期間は治療期 28 週間，退薬期 24 週間と設定した。

解析に用いた無作為化例は 403 例（ナルメフェン群 242 例，プラセボ群 161 例）であり，有効性解析対象は継続した GCP 違反が認められた 6 例を除く 397 例（ナルメフェン群 238 例，プラセボ群 159 例）であった。治療期を完了したナルメフェン群 145 例のうち，治療有効例であった 57 例が退薬期に移行し，ナルメフェン群又はプラセボ群に再度無作為割付けされた（ナルメフェン群 30 例，プラセボ群 27 例）（資料番号 5.3.5.1-05，Text Figure 1，14.4.3.1 参照）。

治療期の HDD 数は，ナルメフェン群でプラセボ群より有意に減少した（p = 0.0065，反復測定による分散分析，投与群と時間の交互作用）。治療期の HDD 数の中央値は，ナルメフェン群でベースラインの 13 日/月から 7～8 日/月に減少し，プラセボ群でベースラインの 15 日/月から 8～11 日/月に減少した。ベースラインからの減少の割合の中央値は，ナルメフェン群で 42.1%～50.0%，プラセボ群で 20.0%～33.3%であった（資料番号 5.3.5.1-05，Text Table 34，35 参照）。

退薬期では，再無作為化によってプラセボ群に割付けられた被験者で再発の徴候が認められ，再無作為化後最初の 1 ヵ月間に HDD 数が一時的に増加した。退薬期における HDD 数の割合の中央値は，ナルメフェン群 14.9%，プラセボ群 31.0%であり，その差は統計学的に有意であった（p = 0.0242，分散分析）（資料番号 5.3.5.1-05，14.6.1.1 参照）。

2.7.3.2.3.2　可変用量でのプラセボ対照二重盲検試験（CPH-101-0701 : 資料番号 5.3.5.1-06）

アルコール使用障害患者［目標症例数 150 例（ナルメフェン群 75 例，プラセボ群 75 例）］を対象に，ナルメフェンの有効性及び安全性を検討するため，プラセボ対照，無作為化，二重盲検，並行群間比較試験が実施された。

ナルメフェン塩酸塩 20 mg 錠又はプラセボ錠 1 錠を飲酒の直前，可能であれば飲酒の 1～2 時間前に頓用した。1 日 1 回までの服薬とし，治療効果がみられない［被験者が評価した CGI-I スコアが 3（軽度改善）～7（重度悪化）］場合は，組入れから 2 週間後以降に 40 mg に増量できることとした。忍容できない有害事象が発現した場合は，治験責任医師の判断で，一時的に又は治験期間終了まで，20 mg から 10 mg に，又は 40 mg から 20 mg に用量を減量できることとした。投与期間は 28 週間と設定した。

無作為化例は 167 例（ナルメフェン群 85 例，プラセボ群 82 例）であり，有効性解析対象は 167 例全例であった（資料番号 5.3.5.1-06，Text Table 6 参照）。

治療期 8 週以降，HDD 数の中央値は，ナルメフェン群でベースラインの 24.5 日/月から 7.5～9 日/月に減少し，プラセボ群でベースラインの 24 日/月から 11～13.5 日/月に減少した。ベースラインからの減少割合の中央値は，ナルメフェン群で 53.6%～67.7%，プラセボ群で 32.1%～46.4%であった（資料番号 5.3.5.1-06，Text Table 29，30 参照）。

2.7.3.2.3.3　プラセボ対照二重盲検試験（CPH-101-0299：資料番号 5.3.5.1-07）

アルコール使用障害患者［目標症例数 272 例（ナルメフェン 5 mg 群 68 例, 20 mg 群 68 例, 40 mg 群 68 例，プラセボ群 68 例）］を対象に，ナルメフェンの有効性及び用量反応性を検討し安全性を評価するため，プラセボ対照，無作為化，二重盲検，並行群間比較試験が実施された。

被験者はナルメフェン 5 mg 群，20 mg 群，40 mg 群，又はプラセボ群に無作為割付けされた。12 週間の連日投与期では, ナルメフェン塩酸塩錠又はプラセボ錠を 1 回 2 錠, 1 日 1 回服薬した。40 週間の継続投与期では，飲酒のおそれがある場合に，飲酒の約 30～60 分前に連日投与期と同量を頓用した。1 日 1 回までの服薬とした。飲酒のおそれがない日は，治験薬の服薬を不要とした。

無作為化例は 270 例（ナルメフェン 5 mg 群 68 例，20 mg 群 66 例，40 mg 群 68 例，プラセボ群 68 例）であった。有効性解析対象は，治験薬を 1 回以上投与され，HDD 数のベースラインからの変化量を評価できる（無作為化後の HDD 数の測定値が 1 つ以上ある）被験者とし，237 例（ナルメフェン 5 mg 群：61 例，20 mg 群：59 例，40 mg 群：59 例，プラセボ群：58 例）であった（資料番号 5.3.5.1-07，Text Figure 3，14.2.1 参照）。

ベースラインの HDD 数の平均値は，全投与群で 19.1～21.2 日であった（資料番号 5.3.5.1-07，11.4.1.1 参照）。連日投与期で，HDD 数（平均値）はベースラインから約 13～15 日/月減少し，5.0～8.1 日/月となった。投与群（ナルメフェン 5 mg 群，20 mg 群，40 mg 群，プラセボ群）の間で差は認められなかった（ポアソン回帰 p = 0.4564）（資料番号 5.3.5.1-07, Text Figure 4, Text Table 31，14.2.1 参照）。

継続投与期で, HDD 数は連日投与期 12 週とほぼ同様の値で推移し, 投与群（ナルメフェン 5 mg 群，20 mg 群，40 mg 群，プラセボ群）の間で差は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-07，Text Figure 5，Text Table 32 参照）。

2.7.3.2.3.4　プラセボ対照二重盲検試験（CPH-101-0399：資料番号 5.3.5.1-08）

アルコール使用障害患者［目標症例数 150 例（ナルメフェン 10 mg 群:50 例, ナルメフェン 40 mg 群：50 例，プラセボ群：50 例）］を対象に，ナルメフェンの有効性及び用量反応性を検討し安全性及び忍容性を評価するため，プラセボ対照，無作為化，二重盲検，並行群間比較試験が実施された。

被験者は治験薬を 1 日 1 回服薬した。最初の 1 週間は，ナルメフェン塩酸塩 5 mg 錠又はプラセボ錠 1 錠を 1 日 1 回服薬した。残りの 15 週間は，ナルメフェン塩酸塩 5 mg 錠，20 mg 錠又はプラセボ錠 2 錠を 1 日 1 回服薬した。投与期間は 16 週間とした。

無作為化例は 150 例（ナルメフェン 10 mg 群 50 例，ナルメフェン 40 mg 群 50 例，プラセボ群 50 例）であり，有効性解析対象は 150 例全例であった（資料番号 5.3.5.1-08，Table 1，13.2 参照）。

HDD 数は，ナルメフェン 40 mg 群でプラセボ群に対し統計学的に有意に減少した（p = 0.01，反復測定による分散分析）（資料番号 5.3.5.1-08，Table 18.b.2.2 参照）。最初の 1 ヵ月で飲酒量への効果が認められ，その後試験期間を通してベースラインより 29.2%～38.7%低い HDD 数を維持した。ナルメフェン 10 mg 群では，HDD 数が最初の 1 ヵ月で 29.5%減少したが，ベースラインからの減少の割合は 3 ヵ月目に低下した。ナルメフェン 10 mg 群のプラセボ群に対する優越性は示

されなかった。プラセボ群では，HDD 数はゆるやかに減少し，治験終了時にはベースラインを24.0%下回った（資料番号 5.3.5.1-08，Table 17，Table 18，Figure 1 参照）。

2.7.3.2.3.5　可変用量での長期試験（CPH-101-0400：資料番号 5.3.5.2-02）

アルコール使用障害患者（目標症例数 60 例）を対象に，ナルメフェンの有効性及び安全性を検討するため，非盲検試験が実施された。

ナルメフェン塩酸塩 20 mg 錠を飲酒の直前，可能であれば飲酒の 1 時間以上前に頓用した。1 日 1 回までの服薬とした。治療効果がみられない［被験者が評価した CGI-I スコアが 3（軽度改善）以上］場合は，組入れから 2 週間後以降に 40 mg に増量できることとした。忍容できない有害事象が発現した場合は，治験責任医師の判断で，一時的に又は治験期間終了まで，20 mg から 10 mg に，又は 40 mg から 20 mg に用量を減量できることとした。投与期間は 52 週間と設定した。

60 例が組入れられ，有効性解析対象は 60 例全例であった（資料番号 5.3.5.2-02，Text Figure 1，11.1 参照）。

HDD 数の中央値は，24 週以降，ベースラインの 17 日/月から 3～6 日/月に減少し，ベースラインからの減少の割合の中央値は 66.7%～79.4%であった（資料番号 5.3.5.2-02, Text Table 16 参照）。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本項では，本剤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。海外 12014A 試験及び 12023A 試験は，国内 339-14-001 試験と同じ対象である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）の成績を示した。

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　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, 海外 12014A 試験及び 12023A 試験の DRL が High 以上であった被験者の人口統計学的特性及び他の基準値の特性は，各試験の投与群間で比較すると，国内 339-14-001 試験の性別を除いて，大きく異ならなかった（資料番号 5.3.5.1-01，Table 14.1.1.1-5，資料番号 5.3.5.3-02，Table 49～64 参照）。

国内 339-14-001 試験と海外 12014A 試験及び 12023A 試験の DRL が High 以上であった被験者の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 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 に示し，比較した。

平均年齢は 45～52 歳，いずれも男性（63%～69%）が女性より多かった。BMI の平均値は国内 339-14-001 試験（23 kg/m^2）で海外 2 試験（27 kg/m^2 及び 25 kg/m^2）より低く，喫煙者の割合も国内 339-14-001 試験（32%）で海外 2 試験（47%及び 75%）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（19 歳）で海外 2 試験（16 歳及び 17 歳）よりやや高く，その分布をみると国内 339-14-001 試験は約 80%の被験者が 18 歳以上で，海外 2 試験は 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国内 339-14-001 試験（14%）で海外 2 試験（65%及び 60%）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（97%）で海外 2 試験（65%及び 56%）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 53%と高く，海外 2 試験は Very high が 59%及び 63%と高かった。ベースライン時の HDD 数の平均値では，国内 339-14-001 試験（23 日/月）は海外 2 試験（23 日/月及び 22 日/月）と同程度であった。ベースライン時の TAC の平均値も国内 339-14-001 試験（95 g/日）は海外 2 試験（101 g/日及び 111 g/日）と大きく異ならなかった。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。

表 2.7.3.3.1-1　人口統計学的特性及び他の基準値：国内 339-14-001 試験（FAS），海外 12014A 試験及び 12023A 試験（無作為化された被験者のうち DRL が High 以上であった被験者）

Characteristics		339-14-001 Total (N=666)	12014A Total (N=350)	12023A Total (N=317)
Age (years)	n	666	350	317
	Mean	48.7	51.9	44.8
	SD	11.8	9.4	10.3
	Min	20	27.0	20.0
	Median	49.0	52.0	45.0
	Max	80	75.0	72.0
Age categorization (n [%])	< 65	589 (88.4)	317 (90.6)	309 (97.5)
	65 <=	77 (11.6)	33 (9.4)	8 (2.5)
Sex (n [%])	Female	208 (31.2)	131 (37.4)	97 (30.6)
	Male	458 (68.8)	219 (62.6)	220 (69.4)
Body weight (kg)	n	666	350	316
	Mean	64.52	80.6	75.0
	SD	12.41	16.0	15.8
	Min	37.6	42.0	39.2
	Median	64.00	80.2	73.0
	Max	115.0	141.0	130.0
Height (cm)	n	666	350	316
	Mean	166.50	173.1	172.2
	SD	8.48	8.9	9.0
	Min	140.6	150.0	150.0
	Median	167.40	173.0	173.0
	Max	189.5	201.1	193.0
BMI (kg/m^2)[a]	n	666	350	315
	Mean	23.14	26.8	25.2
	SD	3.36	4.4	4.7
	Min	16.1	16.9	16.3
	Median	22.74	26.6	24.5
	Max	38.2	43.8	49.1
BMI categorization (n [%])	< 18.5	41 (6.2)	8 (2.3)	9 (2.8)
	18.5 <= - < 25	443 (66.5)	113 (32.3)	161 (50.8)
	25 <= - < 30	158 (23.7)	155 (44.3)	102 (32.2)
	30 <= - < 40	24 (3.6)	71 (20.3)	39 (12.3)
	40 <=	0 (0.0)	3 (0.9)	4 (1.3)
	Unknown	-	-	2 (0.6)
Smoking history (n [%])	Current smoker	193 (29.0)	150 (42.9)	226 (71.3)
	Occasional smoker	18 (2.7)	14 (4.0)	13 (4.1)
	Past smoker	293 (44.0)	108 (30.9)	33 (10.4)
	Never smoked	162 (24.3)	78 (22.3)	45 (14.2)

[a] : Calculated from height at screening and weight at randomized.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 14.1.1.1-5，資料番号 5.3.5.3-02：Table 49，52，53，57，60，61 より作成＞

表 2.7.3.3.1-2　飲酒歴：国内 339-14-001 試験（FAS），海外 12014A 試験及び 12023A 試験（無作為化された被験者のうち DRL が High 以上であった被験者）

Characteristics		339-14-001 Total (N=666)	12014A Total (N=350)	12023A Total (N=317)
Age at first drinking experience (years)	n	666	350	317
	Mean	18.7	15.6	16.9
	SD	2.6	3.2	5.4
	Min	5	5.0	4.0
	Median	19.0	15.0	16.0
	Max	42	35.0	52.0
Age categorization at first drinking experience (n [%])	< 15	20 (3.0)	117 (33.4)	84 (26.5)
	15 - 18	121 (18.2)	179 (51.1)	120 (37.9)
	>=18	525 (78.8)	54 (15.4)	113 (35.6)
Age at the onset of drinking problem (years)	n	666	350	316
	Mean	36.9	38.1	32.2
	SD	12.7	12.7	10.2
	Min	15	12.0	12.0
	Median	35.0	38.0	30.0
	Max	80	72.0	63.0
Age categorization at the onset of drinking problem (n [%])	< 20	26 (3.9)	27 (7.7)	24 (7.6)
	20 <=	640 (96.1)	323 (92.3)	292 (92.1)
	unknown	-	-	1 (0.3)
Problems of alcohol drinking history of family (n [%])	Yes	96 (14.4)	229 (65.4)	191 (60.3)
	No	570 (85.6)	121 (34.6)	126 (39.7)

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 14.1.1.1-7，資料番号 5.3.5.3-02：Table 50，58 より作成＞

表 2.7.3.3.1-3　飲酒関連の治療歴：国内 339-14-001 試験（FAS），海外 12014A 試験及び 12023A 試験（無作為化された被験者のうち DRL が High 以上であった被験者）

Characteristics		339-14-001 Total (N=666)	12014A Total (N=350)	12023A Total (N=317)
Treated for alcohol dependence (n [%])	Yes	17 (2.6)	91 (26.0)	126 (39.7)
	No	649 (97.4)	259 (74.0)	191 (60.3)
Treated for alcohol withdrawal symptoms (n [%])	Yes	0 (0.0)	62 (17.7)	46 (14.5)
	No	666 (100.0)	288 (82.3)	271 (85.5)
Treated for alcohol dependence or alcohol withdrawal symptoms (n [%])	Yes	17 (2.6)	122 (34.9)	139 (43.8)
	No	649 (97.4)	228 (65.1)	178 (56.2)

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 14.1.1.1-9，資料番号 5.3.5.3-02：Table 51，59 より作成＞

表 2.7.3.3.1-4　有効性評価項目のベースライン値：国内 339-14-001 試験（FAS），海外 12014A 試験及び 12023A 試験（無作為化された被験者のうち DRL が High 以上であった被験者）

Characteristics		339-14-001 Total (N=666)	12014A Total (N=350)	12023A Total (N=317)
DRL (n [%])	Low	0 (0.0)	-	-
	Medium	1 (0.2)	-	-
	High	355 (53.3)	145 (41.4)	118 (37.2)
	Very high	310 (46.5)	205 (58.6)	199 (62.8)
Number of HDD (days)	n	666	350	317
	Mean	22.99	23.0	22.2
	SD	6.32	5.7	6.2
	Min	2.0	6.0	8.0
	Median	26.00	25.0	24.0
	Max	28.0	28.0	28.0
TAC (g)	n	666	350	317
	Mean	94.58	100.5	111.1
	SD	42.79	41.7	47.9
	Min	40.0	43.0	41.0
	Median	84.57	91.0	100.0
	Max	458.1	328.0	380.0
CGI-S	n	666	350	316
	Mean	3.43	4.2	4.4
	SD	1.09	1.4	1.4
	Min	1.0	1.0	1.0
	Median	4.00	5.0	5.0
	Max	7.0	7.0	6.0
Gamma-GTP (U/L, IU/L)	n	666	350	315
	Mean	78.5	91.9	98.3
	SD	96.1	112.0	154.9
	Min	3	6.0	7.0
	Median	46.0	54.0	53.0
	Max	1037	962.0	1764.0
ALT (U/L, IU/L)	n	666	349	315
	Mean	24.0	34.3	35.5
	SD	14.6	20.6	26.4
	Min	7	5.0	6.0
	Median	19.0	29.0	27.0
	Max	128	126.0	208.0

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 14.1.1.1-11，資料番号 5.3.5.3-02：Table 55，63 より作成＞

2.7.3.3.1.2　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）。国内 339-14-001 試験では，海外 2 試験よりも治験薬服薬日数の割合が高かった。

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 試験では，海外 2 試験よりも頓用方法を遵守した日数の割合が高かった。

2.7.3.3.1.3　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）。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）。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。

Kaplan-Meier 法を用いて，中止までの時間の累積中止率を示した。国内 339-14-001 試験では，ナルメフェン 20 mg 群及び 10 mg 群でプラセボ群よりも早期に中止していた（図 2.7.3.3.1-1）。海外 12014A 試験もナルメフェン 20 mg 群でプラセボ群よりも早期に中止していた。海外 12023A 試験では，ナルメフェン 20 mg 群及びプラセボ群の中止時期は類似していた（図 2.7.3.3.1-2）。

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%，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）。

表 2.7.3.3.1-5　被験者の内訳及び中止理由（無作為化例）：国内 339-14-001 試験

	Placebo	Nalmefene			Total
		20 mg	10 mg	Total	
Subjects	N (%)[a]	N (%)[a]	N (%)[a]	N (%)[a]	N (%)[a]
Randomized	245	248	185	433	678
Treated (SS)	245	248	184	432	677
Completed	219 (89.4)	189 (76.2)	139 (75.5)	328 (75.9)	547 (80.8)
Discontinued	26 (10.6)	59 (23.8)	45 (24.5)	104 (24.1)	130 (19.2)
Subject requested to be withdrawn from the study	9 (3.7)	10 (4.0)	8 (4.3)	18 (4.2)	27 (4.0)
Occurrence of an adverse event making continuation of trial difficult	11 (4.5)	45 (18.1)	34 (18.5)	79 (18.3)	90 (13.3)
Psychosocial therapy other than BRENDA is needed	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Change in the dose of the investigational medicinal product is needed	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Use of a prohibited concomitant drug and therapy	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
Discovery that the subject was enrolled in the trial despite a violation of the inclusion or exclusion criteria	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.3)
Suspected pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Judgment by the investigator or subinvestigator that subject withdrawal is necessary for other reasons	5 (2.0)	3 (1.2)	2 (1.1)	5 (1.2)	10 (1.5)

[a] : Percentages calculated vs number of subjects treated

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 14.1.1.1-2＞

表 2.7.3.3.1-6　被験者の内訳及び中止理由（無作為化例）：海外 12014A 試験，12023A 試験（DRL が High 以上であった被験者）

	12014A			12023A		
	Placebo	Nalmefene	Total	Placebo	Nalmefene	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Patients randomised	170	180	350	162	155	317
Patients treated	169 (100)	179 (100)	348 (100)	158 (100)	152 (100)	310 (100)
Patients completed	107 (63)	77 (43)	184 (53)	101 (64)	97 (64)	198 (64)
Patients withdrawn	62 (37)	102 (57)	164 (47)	57 (36)	55 (36)	112 (36)
FAS	167 (100)	171 (100)		155 (100)	148 (100)	
Patients completed[a]	114 (68)	85 (50)		111 (72)	103 (70)	
Patients withdrawn	53 (32)	86 (50)		44 (28)	45 (30)	
Primary Reason						
Adverse events	11 (7)	41 (24)		3 (2)	4 (3)	
Lack of efficacy	15 (9)	12 (7)		8 (5)	4 (3)	
Non-compliance		5 (3)		1 (1)	1 (1)	
Protocol violation	2 (1)	5 (3)		8 (5)	10 (7)	
Withdrawal of consent	17 (10)	16 (9)		15 (10)	15 (10)	
Lost to follow-up	5 (3)	5 (3)		4 (3)	3 (2)	
Other	3 (2)	2 (1)		5 (3)	8 (5)	

[a] : Patients with TLFB data at Month 6

＜資料番号 5.3.5.3-02：Panel 88，Panel 89 より作成＞

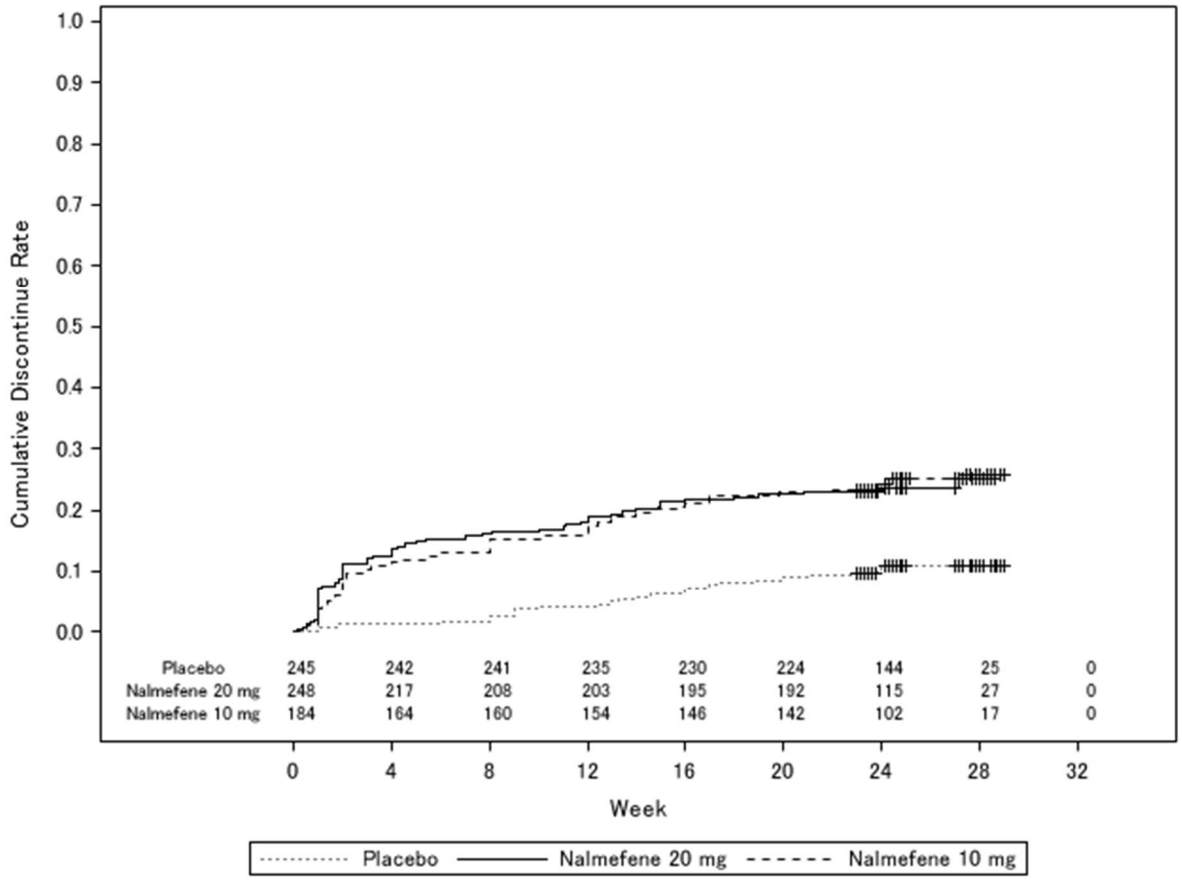


図 2.7.3.3.1-1　　中止までの時間の累積中止率（安全性解析対象例）：国内 339-14-001 試験

＜資料番号 5.3.5.1-01：Figure 14.2.1.1-1＞

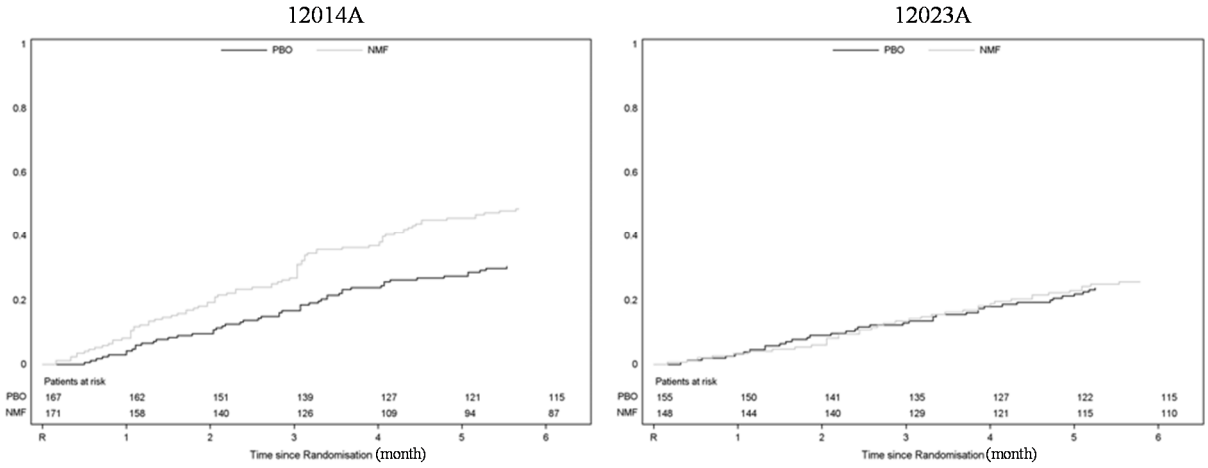


図 2.7.3.3.1-2　　中止までの時間の累積中止率（FAS）：海外 12014A 試験，12023A 試験（DRL が High 以上であった被験者）

＜資料番号 5.3.5.3-02：Panel 90＞

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1　HDD 数

国内 339-14-001 試験では，HDD 数を主要評価項目とし，海外 12014A 試験及び 12023A 試験では co-primary endpoint の 1 つとして設定した。本項では国内外試験の HDD 数を比較した。

国内 339-14-001 試験では，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 ± 標準誤差，以下同様）は，ナルメフェン 20 mg 群−12.25 ± 0.64 日/月，10 mg 群−12.09 ± 0.74 日/月，プラセボ群−7.91 ± 0.61 日/月であった。治療期 12 週に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 HDD 数の減少が認められた（プラセボとの差［対応する 95%信頼区間］p 値，ナルメフェン 20 mg 群：−4.34［−6.05，−2.62］p < 0.0001，10 mg 群：−4.18［−6.05，−2.32］p < 0.0001，MMRM）。HDD 数のベースラインから治療期 24 週への変化量は，ナルメフェン 20 mg 群−13.25 ± 0.66 日/月，10 mg 群−13.88 ± 0.77 日/月，プラセボ群−9.33 ± 0.63 日/月であった。治療期 24 週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 HDD 数の減少が認められた（ナルメフェン 20 mg 群：−3.92［−5.69, −2.16］p < 0.0001, 10 mg 群：−4.54［−6.46, −2.63］p < 0.0001, MMRM）（表 2.7.3.3.2-1）。治療期 4 週にナルメフェン 20 mg 群及び 10 mg 群で HDD 数の減少が認められ，治療期を通じて効果が持続した（図 2.7.3.3.2-1）。

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 12 週にプラセボ群と比較してナルメフェン 20 mg 群で HDD 数の減少が認められた（12014A 試験：−2.51［−4.46, −0.57］p = 0.0116，12023A 試験：−2.66［−4.89, −0.43］p = 0.0193，MMRM）。治療期 24 週もプラセボ群と比較してナルメフェン 20 mg 群で HDD 数の減少が認められた（12014A 試験：−3.68［−5.86, −1.51］p = 0.0010, 12023A 試験：−2.66［−4.98, −0.33］p = 0.0253, MMRM）（表 2.7.3.3.2-2）。いずれの試験も治療期 4 週に HDD 数の減少が認められ，治療期を通じて効果が持続した（図 2.7.3.3.2-2）。

HDD 数の治療期 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−4.34 日/月（−6.05, −2.62）及び−4.18 日/月（−6.05, −2.32），海外 12014A 試験及び 12023A 試験のナルメフェン 20 mg 群とプラセボ群の変化量の差は−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 試験では海外 2 試験より大きかった。治療期 24 週も国内 339-14-001 試験は海外 2 試験より大きかった。

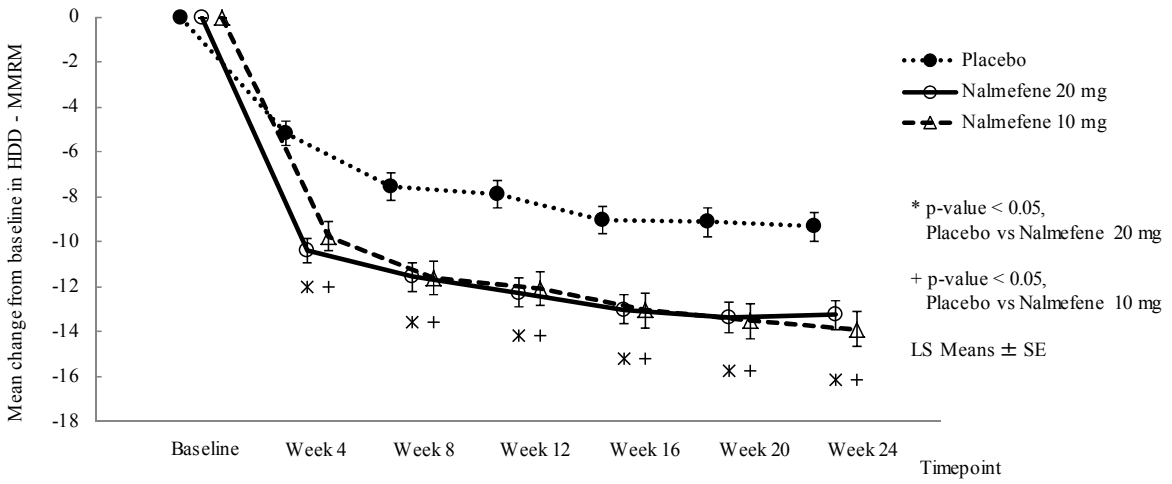
以上，HDD 数は国内外のいずれの試験でも一貫してナルメフェン投与群のプラセボ群に優る効果が認められた。

表 2.7.3.3.2-1　　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

						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	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.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 14.1.1.2-1 より作成＞



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 2.7.3.3.2-1　　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

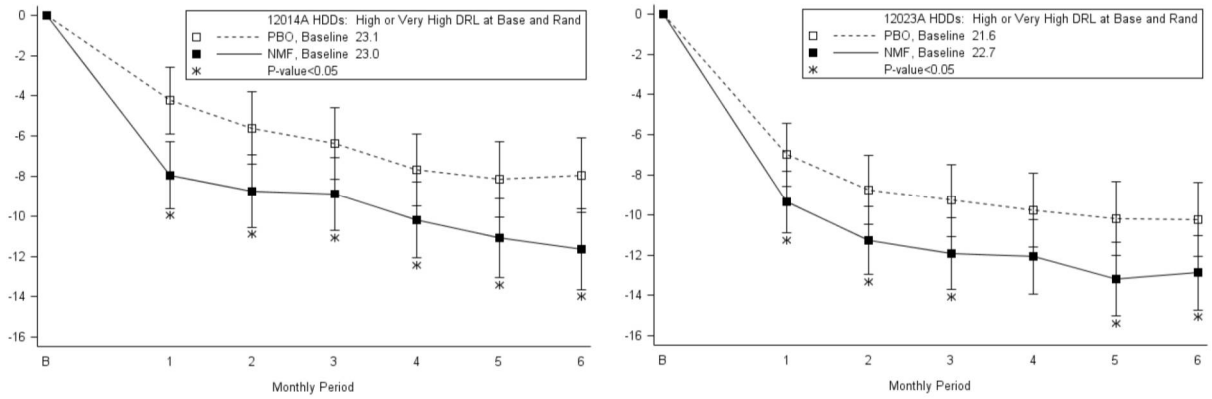
＜資料番号 5.3.5.1-01：Figure 14.2.1.2-2，Table 14.1.1.2-2＞

表 2.7.3.3.2-2　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

＜資料番号 5.3.5.3-02：Table 9，Table 14 より作成＞



Placebo (n)

B	1	2	3	4	5	6	B	1	2	3	4	5	6
167	167	150	140	129	118	114	155	155	139	128	126	118	111

Nalmefene (n)

B	1	2	3	4	5	6	B	1	2	3	4	5	6
171	171	144	123	107	94	85	148	148	136	123	112	104	103

LS Mean ± SE

図 2.7.3.3.2-2　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

＜資料番号 5.3.5.3-02：Panel 91，Table 9，Table 14 より作成＞

2.7.3.3.2.2　TAC

国内 339-14-001 試験では 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 co-primary endpoint の 1 つとして設定した。本項では国内外試験の TAC を比較した。

国内 339-14-001 試験では，TAC 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 ± 標準誤差，以下同様）は，ナルメフェン 20 mg 群−44.90 ± 2.01 g/日，10 mg 群−45.36 ± 2.32 g/日，プラセボ群−32.43 ± 1.91 g/日であった。治療期 12 週に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 TAC の減少が認められた（プラセボとの差［対応する 95%信頼区間］p 値，20 mg 群：−12.47［−17.81，−7.13］$p < 0.0001$，10 mg 群：−12.94［−18.72，−7.15］$p < 0.0001$，MMRM）。TAC のベースラインから治療期 24 週への変化量は，ナルメフェン 20 mg 群−49.43 ± 2.13 g/日，10 mg 群−49.55 ± 2.45 g/日，プラセボ群−38.28 ± 1.99 g/日であった。治療期 24 週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 TAC の減少が認められた（ナルメフェン 20 mg 群：−11.15［−16.77, −5.53］$p = 0.0001$，10 mg 群：−11.27［−17.37, −5.17］$p = 0.0003$，MMRM）（表 2.7.3.3.2-3）。治療期 4 週にナルメフェン 20 mg 群及び 10 mg 群で TAC の減少が認められ，治療期を通じて効果が持続した（図 2.7.3.3.2-3）。

海外 12014A 試験及び 12023A 試験の DRL が High 以上であった被験者でも，治療期 12 週にプラセボ群と比較してナルメフェン 20 mg 群で TAC の減少が認められた（12014A 試験：−15.22［−23.18, −7.25］$p = 0.0002$，12023A 試験：−13.56［−22.63, −4.49］$p = 0.0035$，MMRM）。治療期 24 週もプラセボ群と比較してナルメフェン 20 mg 群で TAC の減少が認められた（12014A 試験：−18.32［−26.91, −9.73］$p < 0.0001$，12023A 試験：−10.31［−20.16, −0.46］$p = 0.0404$，MMRM）（表 2.7.3.3.2-4）。いずれの試験も治療期 4 週に TAC の減少が認められ，治療期を通じて効果が持続した（図 2.7.3.3.2-4）。

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 試験では，ナルメフェン 20 mg 群とプラセボ群の変化量の差は−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 週も国内 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。

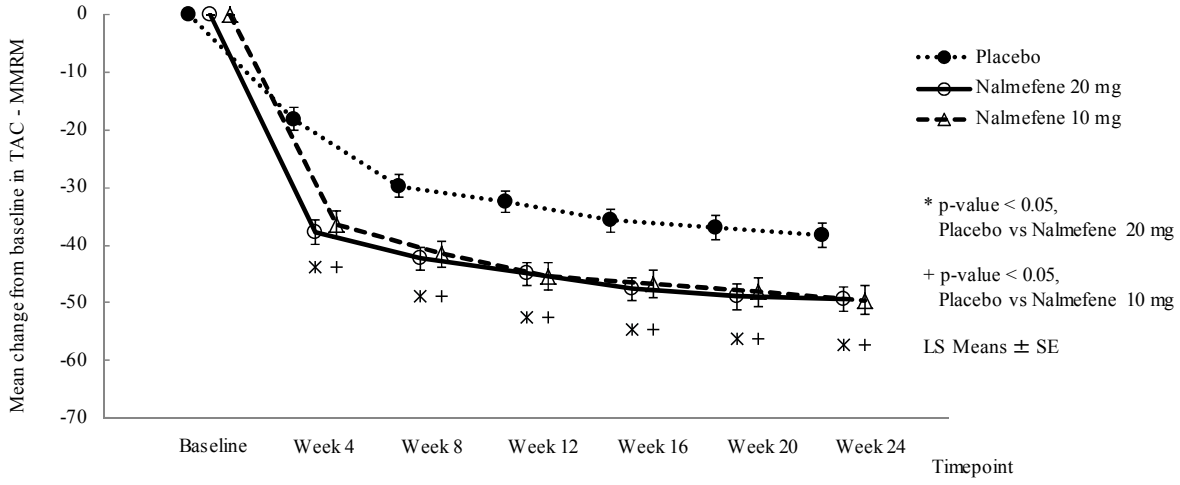
以上，TAC は国内外のいずれの試験でも一貫してナルメフェン投与群のプラセボ群に優る効果が認められた。

表 2.7.3.3.2-3　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.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 14.1.1.2-1 より作成＞



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 2.7.3.3.2-3　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

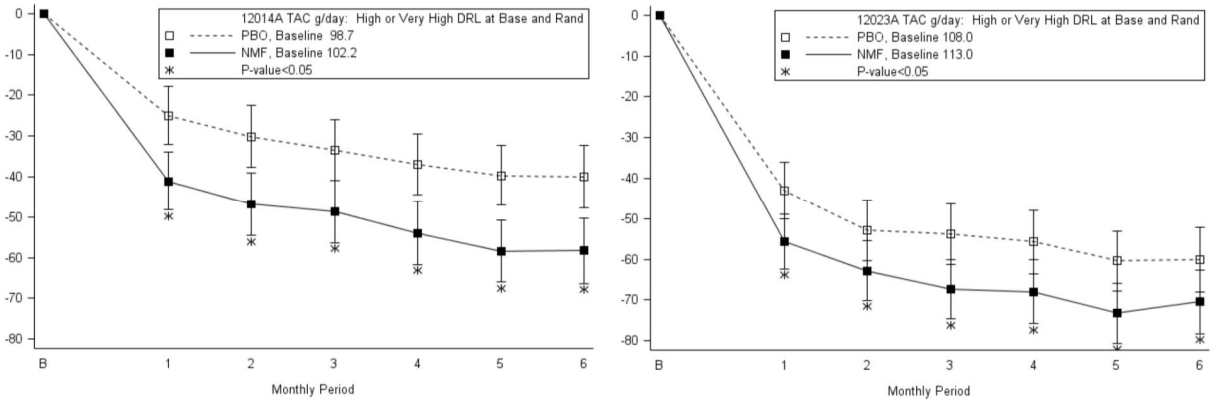
＜資料番号 5.3.5.1-01：Figure 14.2.1.2-4，Table 14.1.1.2-5＞

表 2.7.3.3.2-4　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

＜資料番号 5.3.5.3-02：Table 10，Table 15 より作成＞



Placebo (n)

B	1	2	3	4	5	6	B	1	2	3	4	5	6
167	167	150	140	129	118	114	155	155	139	128	126	118	111

Nalmefene (n)

B	1	2	3	4	5	6	B	1	2	3	4	5	6
171	171	144	123	107	94	85	148	148	136	123	112	104	103

LS Mean ± SE

図 2.7.3.3.2-4　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

＜資料番号 5.3.5.3-02：Panel 94，Table 10，Table 15 より作成＞

2.7.3.3.2.3　他の副次的評価項目

本項では飲酒に関連するレスポンダーの評価（RSDRL，RLDRL，TAC の 70%有効率，HDD 数の有効率），NDD 数，CGI の評価（CGI-S，CGI-I），健康関連 QOL（SF-36，EQ-5D，AQoLS）及び肝機能パラメータ（γ-GTP, ALT）の評価を国内 339-14-001 試験, 海外 12014A 試験及び 12023A 試験の結果より記載した。ただし，HDD 数の有効率及び AQoLS は国内 339-14-001 試験の結果のみ記載した。また，退薬期の HDD 数及び TAC の評価には，退薬期を設定した海外 12014A 試験，海外 12023A 試験，及び国内継続長期試験（339-14-002）の結果を記載した。

(1)　RSDRL

ベースライン時から DRL が 2 段階以上低下することを RSDRL とし，その被験者の割合を算出した。

国内 339-14-001 試験の RSDRL の被験者の割合は, 治療期 12 週にナルメフェン 20 mg 群 41.3%, 10 mg 群 35.7%，プラセボ群 20.1%であり，治療期 24 週にナルメフェン 20 mg 群 44.4%，10 mg 群 47.5%，プラセボ群 27.5%であった（表 2.7.3.3.2-5）。

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 試験でナルメフェン 20 mg 群 60.0%，プラセボ群 43.0%，12023A 試験でナルメフェン 20 mg 群 56.3%，プラセボ群 47.7%であった（表 2.7.3.3.2-6）。

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 2.7.3.3.2-5　　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
＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 14.1.1.2-8 より作成＞

表 2.7.3.3.2-6　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

＜資料番号 5.3.5.3-02：Panel 97 より作成＞

(2)　RLDRL

DRL が Low 以下に低下することを RLDRL とし，その被験者の割合を算出した。

国内 339-14-001 試験の RLDRL の被験者の割合は，治療期 12 週にナルメフェン 20 mg 群 29.6%，10 mg 群 25.3%，プラセボ群 10.7%であり，治療期 24 週にナルメフェン 20 mg 群 29.6%，10 mg 群 32.6%，プラセボ群 17.6%であった（表 2.7.3.3.2-7）。

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 試験でナルメフェン 20 mg 群 47.1%，プラセボ群 29.8%，12023A 試験でナルメフェン 20 mg 群 44.7%，プラセボ群 39.6%であった（表 2.7.3.3.2-8）。

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 2.7.3.3.2-7　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

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 14.1.1.2-10 より作成＞

表 2.7.3.3.2-8　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

＜資料番号 5.3.5.3-02：Panel 98 より作成＞

(3)　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を TAC の 70%有効率とした。

国内 339-14-001 試験の TAC の 70%有効率は，治療期 12 週にナルメフェン 20 mg 群 18.0%，10 mg 群 19.5%，プラセボ群 8.5%であり，治療期 24 週にナルメフェン 20 mg 群 23.8%，10 mg 群 23.4%，プラセボ群 10.8%であった（表 2.7.3.3.2-9）。

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 TAC の 70%有効率は，12014A 試験でナルメフェン 20 mg 群 38.8%，プラセボ群 21.9%，12023A 試験でナルメフェン 20 mg 群 46.6%，プラセボ群 35.1%であった（表 2.7.3.3.2-10）。

ナルメフェン投与群の TAC の 70%有効率は，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 2.7.3.3.2-9　治療期 12 週及び 24 週の TAC の 70%有効率（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	20	8.5		
	Nalmefene 20 mg	206	37	18.0	0.0022	9.9 [3.5, 16.3]
	Nalmefene 10 mg	154	30	19.5	0.0016	11.1 [3.8, 18.3]
Week 24	Placebo	222	24	10.8		
	Nalmefene 20 mg	189	45	23.8	0.0003	13.6 [6.2, 20.9]
	Nalmefene 10 mg	141	33	23.4	0.0013	12.8 [4.6, 21.0]

[a] : Response was defined as a >= 70% reduction in TAC from baseline

[b] : Cochran–Mantel–Haenszel (CMH) test adjusting for sex and Baseline DRL

[c] : Common Risk Difference provided Mantel-Haenszel Estimate

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 14.1.1.2-12 より作成＞

表 2.7.3.3.2-10　治療期 24 週の TAC の 70%有効率（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	21.9			
Nalmefene	85	38.8	2.44	[1.24, 4.86]	0.009
Study 12023A					
Placebo	111	35.1			
Nalmefene	103	46.6	1.64	[0.90, 3.00]	0.106

＜資料番号 5.3.5.3-02：Panel 99 より作成＞

(4)　HDD 数の有効率

HDD 数が 4 日以下となった被験者の割合を HDD 数の有効率とした。

国内 339-14-001 試験の HDD 数の有効率は, 治療期 12 週にナルメフェン 20 mg 群 35.0%, 10 mg 群 36.4%, プラセボ群 19.2%であり , 治療期 24 週にナルメフェン 20 mg 群 33.9%, 10 mg 群 44.0%, プラセボ群 25.2%であり , ナルメフェン 20 mg 群及び 10 mg 群はプラセボ群と比較して高かった（表 2.7.3.3.2-11）。

表 2.7.3.3.2-11　治療期 12 週及び 24 週の HDD 数の有効率（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	45	19.2		
	Nalmefene 20 mg	206	72	35.0	0.0002	15.2 [7.1, 23.3]
	Nalmefene 10 mg	154	56	36.4	0.0001	17.9 [8.9, 26.9]
Week 24	Placebo	222	56	25.2		
	Nalmefene 20 mg	189	64	33.9	0.0724	8.0 [-0.7, 16.7]
	Nalmefene 10 mg	141	62	44.0	0.0001	19.6 [9.9, 29.2]

[a] : Response was defined as HDD <= 4 days

[b] : Cochran–Mantel–Haenszel (CMH) test adjusting for sex and Baseline DRL

[c] : Common Risk Difference provided Mantel-Haenszel Estimate

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 14.1.1.2-14 より作成＞

(5)　NDD 数

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）とした。

国内 339-14-001 試験の NDD 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 ± 標準誤差，以下同様）は，ナルメフェン 20 mg 群 4.62 ± 0.43 日/月，10 mg 群 4.25 ± 0.50 日/月，プラセボ群 2.45 ± 0.42 日/月であり，治療期 24 週への変化量は，ナルメフェン 20 mg 群 5.54

± 0.50 日/月，10 mg 群 5.30 ± 0.58 日/月，プラセボ群 3.15 ± 0.48 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）。

海外 12014A 試験及び 12023A 試験の DRL が High 以上であった被験者で NDD 数のベースラインから治療期 24 週への変化量は，12014A 試験ではナルメフェン 20 mg 群 6.8 ± 0.9 日/月，プラセボ群 4.4 ± 0.8 日/月，12023A 試験では，ナルメフェン 20 mg 群 8.2 ± 0.8 日/月，プラセボ群 6.6 ± 0.8 日/月であった（表 2.7.3.3.2-13）。

NDD 数の治療期 24 週のプラセボ群との変化量の差は，国内 339-14-001 試験でナルメフェン 20 mg 群 2.39 日/月及び 10 mg 群 2.15 日/月，海外 12014A 試験及び 12023A 試験で 2.4 日/月及び 1.5 日/月であり，同程度であった。ナルメフェン投与群の NDD 数は，国内外のいずれの試験でもプラセボ群よりも増加した。

表 2.7.3.3.2-12　NDD 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

						Change from Baseline								
	Treatment	Value								Difference to Placebo[a]				
Timepoint	Group	n	Mean	±	SD	n	LSMean[a]	±	SE[a]	Diff	±	SE	95% CI	p-value
Baseline	Placebo	244	1.52	±	3.08									
	Nalmefene 20 mg	242	1.73	±	3.07									
	Nalmefene 10 mg	180	1.50	±	2.65									
Week 12	Placebo	234	3.53	±	5.39	234	2.45	±	0.42					
	Nalmefene 20 mg	206	5.42	±	7.37	206	4.62	±	0.43	2.18	±	0.59	1.01, 3.34	0.0003
	Nalmefene 10 mg	154	5.11	±	7.07	154	4.25	±	0.50	1.81	±	0.64	0.54, 3.07	0.0051
Week 24	Placebo	222	4.23	±	6.59	222	3.15	±	0.48					
	Nalmefene 20 mg	189	6.06	±	8.00	189	5.54	±	0.50	2.39	±	0.68	1.04, 3.73	0.0005
	Nalmefene 10 mg	141	6.30	±	8.26	141	5.30	±	0.58	2.15	±	0.74	0.69, 3.61	0.0039

[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.

＜資料番号 5.3.5.3-01：Table 1.1-1 より作成＞

表 2.7.3.3.2-13　NDD 数（日/月）のベースラインから治療期 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 Treatment Group	Baseline		Adjusted Change from Baseline to Week 24		Difference to Placebo		
	N	Mean ± SD	N	Mean ± SE	Mean ± SE	95% CI	p-value
Study 12014A							
Placebo	167	3.1 ± 4.3	114	4.4 ± 0.8			
Nalmefene	171	3.3 ± 5.1	85	6.8 ± 0.9	2.4 ± 1.0	[0.5, 4.3]	0.014
Study 12023A							
Placebo	155	4.2 ± 5.5	111	6.6 ± 0.8			
Nalmefene	148	3.6 ± 5.1	103	8.2 ± 0.8	1.5 ± 1.1	[-0.6, 3.7]	0.163

＜資料番号 5.3.5.3-02：Panel 100 より作成＞

(6) CGI-S

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 週への変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差，以下同様）は，ナルメフェン 20 mg 群−0.60 ± 0.05，10 mg 群−0.63 ± 0.06，プラセボ群−0.34 ± 0.05 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 CGI-S スコアの改善が認められた。治療期 24 週への変化量は，ナルメフェン 20 mg 群−0.75 ± 0.06，10 mg 群−0.77 ± 0.07，プラセボ群−0.41 ± 0.05 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 CGI-S スコアの改善が認められた（表 2.7.3.3.2-14）。ベースラインの評価が「1. Normal, not at all ill」被験者を除外した解析も同じ結果であった。治療期 1 週から治療期を通してナルメフェン 20 mg 群及び 10 mg 群でプラセボ群よりも CGI-S 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 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 試験でナルメフェン 20 mg 群−1.1，プラセボ群−0.7，海外 12023A 試験でナルメフェン 20 mg 群−1.3，プラセボ群−0.9 であった（表 2.7.3.3.2-15）。海外 12014A 試験及び 12023A 試験でも治療期 1 週から治療期を通してナルメフェン 20 mg 群ではプラセボ群よりも CGI-S スコアの改善が認められた（資料番号 5.3.5.3-02，Panel 101）。

ナルメフェン投与群の CGI-S スコアは，国内外のいずれの試験でもプラセボ群と比較して改善が認められた。

表 2.7.3.3.2-14　CGI-S 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
CGI-S	Baseline	Placebo	244	3.45	±	1.09								
		Nalmefene 20 mg	242	3.38	±	1.06								
		Nalmefene 10 mg	180	3.48	±	1.15								
	Week 12	Placebo	233	3.13	±	1.07	-0.34	±	0.05					
		Nalmefene 20 mg	202	2.88	±	1.06	-0.60	±	0.05	-0.27	±	0.07	-0.40, -0.13	0.0002
		Nalmefene 10 mg	153	2.90	±	1.08	-0.63	±	0.06	-0.30	±	0.08	-0.45, -0.15	0.0001
	Week 24	Placebo	222	3.04	±	1.10	-0.41	±	0.05					
		Nalmefene 20 mg	189	2.77	±	1.06	-0.75	±	0.06	-0.33	±	0.08	-0.48, -0.18	0.0000
		Nalmefene 10 mg	140	2.76	±	1.08	-0.77	±	0.07	-0.35	±	0.08	-0.51, -0.19	0.0000
CGI-S[b]	Baseline	Placebo	217	3.76	±	0.69								
		Nalmefene 20 mg	218	3.64	±	0.74								
		Nalmefene 10 mg	161	3.77	±	0.81								
	Week 12	Placebo	207	3.39	±	0.83	-0.38	±	0.05					
		Nalmefene 20 mg	187	3.02	±	0.97	-0.69	±	0.06	-0.31	±	0.08	-0.46, -0.16	0.0001
		Nalmefene 10 mg	137	3.12	±	0.92	-0.71	±	0.07	-0.33	±	0.08	-0.50, -0.17	0.0001
	Week 24	Placebo	197	3.29	±	0.89	-0.46	±	0.06					
		Nalmefene 20 mg	175	2.90	±	0.97	-0.85	±	0.06	-0.39	±	0.08	-0.55, -0.22	0.0000
		Nalmefene 10 mg	126	2.95	±	0.95	-0.85	±	0.07	-0.39	±	0.09	-0.57, -0.21	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.

[b] : Excluding patients with CGI-S = 1 at Baseline

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 14.1.1.2-1 より作成＞

表 2.7.3.3.2-15　CGI-S のベースラインから治療期 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，海外 12023A 試験

Study Treatment Group	Baseline		Adjusted Change from Baseline to Week 24			Difference to Placebo		
	N	Mean ± SD	N	Mean	95% CI	Mean	95% CI	p-value
Study 12014A								
Placebo	167	4.2 ± 1.4	111	−0.7	[−0.9, −0.4]			
Nalmefene	171	4.1 ± 1.4	83	−1.1	[−1.3, −0.8]	−0.4	[−0.7, −0.1]	0.0051
Study 12023A								
Placebo	154	4.3 ± 1.3	110	−0.9	[−1.1, −0.6]			
Nalmefene	148	4.4 ± 1.3	99	−1.3	[−1.6, −1.1]	−0.5	[−0.8, −0.1]	0.0050

＜資料番号 5.3.5.3-02：Table 84 より作成＞

(7)　CGI-I

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 週にナルメフェン 20 mg 群 2.62 ± 0.07，10 mg 群 2.65 ± 0.08，プラセボ群 3.13 ± 0.06 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 CGI-I スコアの改善が認められた。治療期 24 週もナルメフェン 20 mg 群 2.49 ± 0.07，10 mg 群 2.44 ± 0.09，プラセボ群 2.99 ± 0.07 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 CGI-I スコアの改善が認められた（表 2.7.3.3.2-16）。治療期 1 週から治療期を通してナルメフェン 20 mg 群及び 10 mg 群でプラセボ群よりも CGI-I スコアの改善が認められた（資料番号 5.3.5.1-01，Figure 14.2.1.2-7 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 試験でナルメフェン 20 mg 群 2.4，プラセボ群 3.0，海外 12023A 試験でナルメフェン 20 mg 群 2.5, プラセボ群 2.9 であった（表 2.7.3.3.2-17）。海外 12014A 試験及び 12023A 試験でも治療期 1 週から治療期を通してナルメフェン 20 mg 群ではプラセボ群よりも CGI-I スコアの改善が認められた（資料番号 5.3.5.3-02，Panel 102 参照）。

ナルメフェン投与群の CGI-I スコアは，国内外のいずれの試験でもプラセボ群と比較して改善が認められた。

表 2.7.3.3.2-16　治療期 12 週及び 24 週の CGI-I（MMRM，FAS，OC）：国内 339-14-001 試験

			Value						Adjusted Value[a]					
									Difference to Placebo					
	Timepoint	Treatment Group	n	Mean	±	SD	LSMean	± SE	Diff	±	SE	95% CI	p-value
CGI-I[b]	Week 12	Placebo	233	3.17	±	0.94	3.13	± 0.06					
		Nalmefene 20 mg	202	2.67	±	0.99	2.62	± 0.07	-0.51	±	0.09	-0.69, -0.33	0.0000
		Nalmefene 10 mg	153	2.71	±	1.08	2.65	± 0.08	-0.47	±	0.10	-0.67, -0.27	0.0000
	Week 24	Placebo	222	3.02	±	1.00	2.99	± 0.07					
		Nalmefene 20 mg	189	2.54	±	1.10	2.49	± 0.07	-0.51	±	0.10	-0.70, -0.31	0.0000
		Nalmefene 10 mg	140	2.44	±	1.10	2.44	± 0.09	-0.55	±	0.11	-0.77, -0.33	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.

[b] : Baseline CGI-S value is used as baseline value in MMRM.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 14.1.1.2-1 より作成＞

表 2.7.3.3.2-17　治療期 24 週の CGI-I（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 Treatment Group	Adjusted Value at Week 24			Difference to Placebo		
	N	Mean	95% CI	Mean	95% CI	p-value
Study 12014A						
Placebo	111	3.0	[2.8, 3.2]			
Nalmefene	83	2.4	[2.2, 2.7]	−0.6	[−0.8, −0.3]	＜0.0001
Study 12023A						
Placebo	110	2.9	[2.6, 3.1]			
Nalmefene	99	2.5	[2.3, 2.8]	−0.3	[−0.6, −0.0]	0.0425

＜資料番号 5.3.5.3-02：Table 84 より作成＞

(8) SF-36

国内 339-14-001 試験の Physical コンポーネント・サマリースコア及び Mental コンポーネント・サマリースコアは，治療期 12 週及び 24 週にナルメフェン 20 mg 群及び 10 mg 群でプラセボ群と比較し同程度であった（表 2.7.3.3.2-18）。

海外 12014A 試験及び 12023A 試験の DRL が High 以上であった被験者で，海外 12014A 試験の Physical コンポーネント・サマリースコアは，治療期 24 週にナルメフェン 20 mg 群でプラセボ群と比較し同程度であった。海外 12014A 試験の Mental コンポーネント・サマリースコア，海外 12023A 試験の Physical コンポーネント・サマリースコア及び Mental コンポーネント・サマリースコアは，ベースラインから治療期 24 週でナルメフェン 20 mg 群がプラセボ群より増加した（表 2.7.3.3.2-19）。

国内外の試験で一貫した傾向はみられなかった。

表 2.7.3.3.2-18　SF-36 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			Change from Baseline							
									Difference to Placebo[a]				
											95% CI		
	Timepoint	Treatment Group	n	Mean	SD	n	LSMean[a]	SE[a]	Diff	SE	Lower	Upper	p-value
Physical Component Summary	Baseline	Placebo	244	52.07	8.33								
		Nalmefene 20 mg	242	52.06	8.18								
		Nalmefene 10 mg	180	52.68	7.75								
	Week 12	Placebo	239	53.51	6.56	239	1.30	0.38					
		Nalmefene 20 mg	238	53.75	7.37	238	1.53	0.39	0.23	0.53	-0.82	1.28	0.6685
		Nalmefene 10 mg	176	54.09	6.30	176	1.55	0.45	0.25	0.58	-0.89	1.39	0.6648
	Week 24	Placebo	224	53.63	7.02	224	1.33	0.39					
		Nalmefene 20 mg	190	54.51	5.21	190	1.85	0.43	0.52	0.58	-0.61	1.65	0.3670
		Nalmefene 10 mg	141	54.82	6.44	141	2.35	0.50	1.02	0.63	-0.21	2.25	0.1036
Mental Component Summary	Baseline	Placebo	244	51.66	8.27								
		Nalmefene 20 mg	242	51.70	8.51								
		Nalmefene 10 mg	180	51.43	8.10								
	Week 12	Placebo	239	52.49	8.59	239	0.87	0.39					
		Nalmefene 20 mg	238	52.11	8.22	238	0.43	0.40	-0.44	0.55	-1.52	0.63	0.4202
		Nalmefene 10 mg	176	51.94	8.00	176	0.47	0.46	-0.40	0.60	-1.57	0.77	0.4999
	Week 24	Placebo	224	53.08	7.69	224	1.26	0.39					
		Nalmefene 20 mg	190	53.80	7.87	190	1.75	0.43	0.49	0.57	-0.62	1.61	0.3864
		Nalmefene 10 mg	141	52.47	8.03	141	0.70	0.49	-0.56	0.62	-1.78	0.66	0.3703

[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.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 14.1.1.2-21 より作成＞

表 2.7.3.3.2-19　SF-36 のベースラインから治療期 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 Variable	Baseline		Adjusted Change from Baseline to Week 24		Difference to Placebo		
Treatment Group	N	Mean ± SD	N	Mean ± SE	Mean ± SE	95% CI	p-value
Study 12014A							
Physical Component Summary							
Placebo	166	50.2 ± 8.1	112	1.6 ± 0.7			
Nalmefene	167	50.8 ± 8.6	83	2.1 ± 0.8	0.5 ± 0.8	[−1.1, 2.1]	0.522
Mental Component Summary							
Placebo	166	45.1 ± 11.3	112	1.4 ± 1.1			
Nalmefene	167	44.8 ± 11.0	83	3.6 ± 1.2	2.1 ± 1.2	[−0.2, 4.5]	0.074
Study 12023A							
Physical Component Summary							
Placebo	148	50.1 ± 7.9	105	0.4 ± 0.6			
Nalmefene	146	50.8 ± 7.3	101	2.5 ± 0.6	2.1 ± 0.8	[0.6, 3.6]	0.007
Mental Component Summary							
Placebo	148	36.1 ± 12.2	105	3.9 ± 1.1			
Nalmefene	146	36.5 ± 11.4	101	8.1 ± 1.1	4.3 ± 1.4	[1.6, 6.9]	0.002

＜資料番号 5.3.5.3-02：Panel 106＞

(9)　EQ-5D

国内 339-14-001 試験の効用指標のスコア及び VAS による健康状態のスコアは，ベースラインから治療期 12 週及び 24 週でナルメフェン 20 mg 群及び 10 mg 群でプラセボ群と比較し同程度であった（表 2.7.3.3.2-20）。

海外 12014A 試験及び 12023A 試験の DRL が High 以上であった被験者で，海外 12014A 試験の効用指標のスコアは治療期 24 週にナルメフェン 20 mg 群でプラセボ群と比較し同程度であった。海外 12014A 試験の VAS による健康状態のスコア，海外 12023A 試験の効用指標のスコア及び VAS による健康状態のスコアは，ベースラインから治療期 24 週にナルメフェン 20 mg 群でプラセボ群より増加した（表 2.7.3.3.2-21）。

国内外の試験で一貫した傾向はみられなかった。

表 2.7.3.3.2-20　EQ-5D 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			Change from Baseline							
									Difference to Placebo[a]				
											95% CI		
	Timepoint	Treatment Group	n	Mean	SD	n	LSMean[a]	SE[a]	Diff	SE	Lower	Upper	p-value
EQ-5D Utility score	Baseline	Placebo	244	0.9392	0.1101								
		Nalmefene 20 mg	242	0.9368	0.1125								
		Nalmefene 10 mg	180	0.9447	0.1079								
	Week 12	Placebo	239	0.9449	0.1118	239	0.0036	0.0063					
		Nalmefene 20 mg	238	0.9393	0.1145	238	-0.0022	0.0064	-0.0059	0.0089	-0.0233	0.0116	0.5094
		Nalmefene 10 mg	176	0.9514	0.1030	176	0.0056	0.0075	0.0020	0.0096	-0.0169	0.0209	0.8373
	Week 24	Placebo	224	0.9328	0.1170	224	-0.0108	0.0069					
		Nalmefene 20 mg	190	0.9398	0.1093	190	-0.0071	0.0075	0.0037	0.0101	-0.0160	0.0235	0.7110
		Nalmefene 10 mg	141	0.9570	0.1077	141	0.0096	0.0087	0.0204	0.0110	-0.0011	0.0419	0.0629
EQ-5D VAS	Baseline	Placebo	244	78.1	13.5								
		Nalmefene 20 mg	242	77.7	14.4								
		Nalmefene 10 mg	180	77.9	13.1								
	Week 12	Placebo	239	80.3	13.6	239	2.4	0.8					
		Nalmefene 20 mg	238	78.8	14.4	238	1.1	0.8	-1.3	1.1	-3.4	0.8	0.2306
		Nalmefene 10 mg	176	79.1	13.7	176	1.4	0.9	-0.9	1.2	-3.2	1.4	0.4224
	Week 24	Placebo	224	79.4	14.8	224	1.2	0.9					
		Nalmefene 20 mg	190	80.9	14.5	190	2.2	1.0	1.0	1.3	-1.7	3.6	0.4725
		Nalmefene 10 mg	141	81.1	14.5	141	3.0	1.2	1.7	1.5	-1.1	4.6	0.2346

[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.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 14.1.1.2-22 より作成＞

表 2.7.3.3.2-21　EQ-5D のベースラインから治療期 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 Variable	Baseline		Adjusted Change from Baseline to Week 24		Difference to Placebo		
Treatment Group	N	Mean ± SD	N	Mean ± SE	Mean ± SE	95% CI	p-value
Study 12014A							
EQ-5D Utility score							
Placebo	166	0.85 ± 0.2	111	0.01 ± 0.02			
Nalmefene	170	0.82 ± 0.2	85	0.03 ± 0.02	0.02 ± 0.02	[−0.0, 0.1]	0.225
EQ-5D VAS							
Placebo	164	71.0 ± 17.6	111	1.0 ± 1.8			
Nalmefene	170	71.1 ± 17.5	86	4.8 ± 1.8	3.8 ± 1.8	[0.1, 7.4]	0.043
Study 12023A							
EQ-5D Utility score							
Placebo	152	0.72 ± 0.2	111	0.04 ± 0.02			
Nalmefene	147	0.77 ± 0.2	103	0.08 ± 0.02	0.05 ± 0.02	[−0.0, 0.1]	0.058
EQ-5D VAS							
Placebo	151	64.5 ± 16.2	110	4.8 ± 1.6			
Nalmefene	147	66.3 ± 17.5	103	8.3 ± 1.6	3.5 ± 2.0	[−0.5, 7.5]	0.084

＜資料番号 5.3.5.3-02：Panel 107 より作成＞

(10) AQoLS

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）。

表 2.7.3.3.2-22　AQoLS 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

					Change from Baseline							
								Difference to Placebo[a]				
		Value								95% CI		
Timepoint	Treatment Group	n	Mean	SD	n	LSMean[a]	SE[a]	Diff	SE	Lower	Upper	p-value
Baseline	Placebo	244	14.1	12.3								
	Nalmefene 20 mg	242	15.1	13.9								
	Nalmefene 10 mg	180	14.0	13.6								
Week 12	Placebo	239	8.4	10.4	239	-5.8	0.5					
	Nalmefene 20 mg	238	7.4	8.9	238	-7.2	0.5	-1.4	0.7	-2.8	-0.1	0.0389
	Nalmefene 10 mg	176	6.9	9.1	176	-7.3	0.6	-1.5	0.8	-3.0	0.0	0.0476
Week 24	Placebo	224	7.3	9.5	224	-6.6	0.5					
	Nalmefene 20 mg	190	6.6	9.4	190	-7.7	0.6	-1.1	0.8	-2.6	0.4	0.1428
	Nalmefene 10 mg	141	5.6	10.8	141	-7.9	0.7	-1.3	0.8	-2.9	0.3	0.1084

[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.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 14.1.1.2-23 より作成＞

(11) γ-GTP

国内 339-14-001 試験の 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）。

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 は，ベースラインから治療期 24 週にナルメフェン 20 mg 群でプラセボ群より低下した（表 2.7.3.3.2-24）。

ナルメフェン投与群の γ-GTP 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。

表 2.7.3.3.2-23　治療期 12 週及び 24 週の γ-GTP（U/L）の対数変換の逆変換（MMRM，FAS，OC）：国内 339-14-001 試験

		Measured Value		Adjusted Value[a]				
					Ratio to Placebo			
			Geometric	Geometric		95% CI		
Timepoint	Treatment Group	n	Mean	Mean	Ratio	Lower	Upper	p-value
Baseline	Placebo	244	45.5					
	Nalmefene 20 mg	242	51.8					
	Nalmefene 10 mg	180	51.2					
Week 12	Placebo	230	44.9	47.36				
	Nalmefene 20 mg	195	41.5	39.10	0.826	0.769	0.886	0.0000
	Nalmefene 10 mg	149	43.3	40.52	0.856	0.793	0.923	0.0001
Week 24	Placebo	218	42.5	46.12				
	Nalmefene 20 mg	189	41.3	38.99	0.845	0.781	0.916	0.0000
	Nalmefene 10 mg	139	42.2	40.14	0.870	0.798	0.949	0.0017

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

＜資料番号 5.3.5.3-01：Table 1.2-1,Table 1.2-2 より作成＞

表 2.7.3.3.2-24　治療期 24 週の γ-GTP（IU/L）の対数変換の逆変換（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 Treatment Group	Geometric Mean at Baseline		Geometric Mean at Week 24		Ratio to Placebo		
	N	Mean	N	Mean	Ratio	95% CI	p-value
Study 12014A							
Placebo	167	60.1	112	53.9			
Nalmefene	171	55.7	87	39.5	0.73	[0.64, 0.84]	＜0.001
Study 12023A							
Placebo	153	54.9	108	52.4			
Nalmefene	148	55.9	100	47.3	0.90	[0.80, 1.07]	0.244

＜資料番号 5.3.5.3-02：Panel 103＞

(12) ALT

国内 339-14-001 試験の 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）。

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 は，ベースラインから治療期 24 週にナルメフェン 20 mg 群でプラセボ群より低下した（表 2.7.3.3.2-26）。

ナルメフェン投与群の 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。

表 2.7.3.3.2-25　治療期 12 週及び 24 週の ALT（U/L）の対数変換の逆変換（MMRM，FAS，OC）：国内 339-14-001 試験

		Measured Value		Adjusted Value[a]				
					Ratio to Placebo			
			Geometric	Geometric		95% CI		
Timepoint	Treatment Group	n	Mean	Mean	Ratio	Lower	Upper	p-value
Baseline	Placebo	244	20.1					
	Nalmefene 20 mg	242	21.6					
	Nalmefene 10 mg	180	21.0					
Week 12	Placebo	230	20.6	20.86				
	Nalmefene 20 mg	195	20.1	19.45	0.933	0.878	0.991	0.0234
	Nalmefene 10 mg	149	20.5	19.85	0.952	0.892	1.016	0.1374
Week 24	Placebo	218	20.2	20.83				
	Nalmefene 20 mg	189	20.1	19.51	0.936	0.881	0.995	0.0348
	Nalmefene 10 mg	139	20.7	19.83	0.952	0.891	1.017	0.1444

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

＜資料番号 5.3.5.3-01：Table 1.2-1,Table 1.2-2 より作成＞

表 2.7.3.3.2-26　治療期 24 週の ALT（IU/L）の対数変換の逆変換（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 Treatment Group	Geometric Mean at Baseline		Geometric Mean at Week 24		Ratio to Placebo		
	N	Mean	N	Mean	Ratio	95% CI	p-value
Study 12014A							
Placebo	166	29.3	110	29.6			
Nalmefene	171	29.4	87	24.7	0.83	[0.75, 0.93]	0.001
Study 12023A							
Placebo	153	29.0	108	31.5			
Nalmefene	148	29.3	100	26.8	0.85	[0.75, 0.96]	0.010

＜資料番号 5.3.5.3-02：Panel 104＞

(13) 退薬期の HDD 数及び TAC の評価

国内 339-14-002 試験で，HDD 数及び TAC の値は，退薬期にナルメフェン 20 mg 群に割付けられた被験者では，退薬期も維持された。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 12014A 試験及び 12023A 試験の DRL が High 以上であった被験者で，退薬期にナルメフェン 20 mg 群に割付けられた被験者では，治療期に減少した HDD 数及び TAC の値を退薬期も維持した（表 2.7.3.3.2-29）。

表 2.7.3.3.2-27　退薬期の HDD 数（日/月）（ANCOVA, FAS, OC）: 国内 339-14-002 試験

					Change from Run-out Period Baseline							
								Difference to Placebo[a]				
	Treatment Group of	Value								95% CI		
Timepoint	Run-out Period	n	Mean	SD	n	LSMean[a]	SE[a]	Diff	SE	Lower	Upper	p-value
Run-out Period	Nalmefene-Placebo	171	7.67	9.16								
Baseline	Nalmefene-Nalmefene 20 mg	172	7.06	8.66								
Week 28	Nalmefene-Placebo	171	8.77	9.81	171	1.27	0.38					
(Week 52)	Nalmefene-Nalmefene 20 mg	172	7.68	9.10	172	0.68	0.36	-0.60	0.50	-1.58	0.38	0.2301

[a] : Derived from an analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment and sex in the run-out period of study 339-14-002 as fixed, categorical effect and number of HDDs at run-out period baseline as covariance.

(Week x) : Total period from baseline in study 339-14-001 excluding screening period in study 339-14-002.

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 14.1.1.2-2 より作成＞

表 2.7.3.3.2-28　退薬期の TAC（g/日）（ANCOVA，FAS，OC）：国内 339-14-002 試験

					Change from Run-out Period Baseline							
								Difference to Placebo[a]				
	Treatment Group of	Value								95% CI		
Timepoint	Run-out Period	n	Mean	SD	n	LSMean[a]	SE[a]	Diff	SE	Lower	Upper	p-value
Run-out Period	Nalmefene-Placebo	171	43.36	29.60								
Baseline	Nalmefene-Nalmefene 20 mg	172	39.05	27.28								
Week 28	Nalmefene-Placebo	171	44.92	31.66	171	1.43	0.88					
(Week 52)	Nalmefene-Nalmefene 20 mg	172	38.96	28.60	172	-0.18	0.82	-1.61	1.14	-3.84	0.63	0.1588

[a] : Derived from an analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment and sex in the run-out period of study 339-14-002 as fixed, categorical effect and number of HDDs at run-out period baseline as covariance.

(Week x) : Total period from baseline in study 339-14-001 excluding screening period in study 339-14-002.

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 14.1.1.2-4 より作成＞

表 2.7.3.3.2-29　退薬期の HDD 数（日/月）及び TAC（g/日）（ANCOVA，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

Variable Study Treatment Group	Run-out Period Baseline N	 Mean ± SD	Adjusted Change from Run-out Period Baseline to Week 28 N	 Mean ± SE	Difference to Placebo Mean ± SE	 95% CI	 p-value
Number of HDDs (days/month)							
Study 12014A							
Nalmefene-Placebo	40	8.5 ± 9.0	40	1.7 ± 0.9			
Nalmefene-Nalmefene	37	10.3 ± 8.2	36	0.8 ± 0.9	−0.9 ± 0.8	[−2.5, 0.8]	0.301
Study 12023A							
Nalmefene-Placebo	43	10.6 ± 9.9	41	2.0 ± 1.3			
Nalmefene-Nalmefene	54	9.2 ± 9.8	51	0.9 ± 1.2	−1.1 ± 1.4	[−3.9, 1.7]	0.448
TAC (g/day)							
Study 12014A							
Nalmefene-Placebo	40	36.8 ± 32.4	40	5.0 ± 2.8			
Nalmefene-Nalmefene	37	41.3 ± 27.8	36	1.6 ± 2.8	−3.4 ± 2.7	[−8.7, 1.2]	0.206
Study 12023A							
Nalmefene-Placebo	43	48.8 ± 43.4	41	13.4 ± 6.6			
Nalmefene-Nalmefene	54	40.1 ± 38.7	51	7.2 ± 6.1	−6.2 ± 7.4	[−20.8, 8.4]	0.399

＜資料番号 5.3.5.3-02：Panel 109＞

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

国内プラセボ対照二重盲検試験（339-14-001）の部分集団解析，及び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（DRL が High 以上であった被験者だけでなく，Medium であった被験者も含む）を用いた部分集団解析の結果を記載した。

(1)　人口統計学的特性及び他の基準値による部分集団

(a)　国内プラセボ対照二重盲検試験（339-14-001）

国内 339-14-001 試験で，HDD 数及び TAC のベースラインから治療期 12 週の変化量を人口統計学的特性及び他の基準値による部分集団［性別，年齢（65 歳未満・65 歳以上），体重（65 kg 未満・65 kg 以上，80 kg 未満・80 kg 以上），BMI（25 kg/m^2 未満・25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満・30 kg/m^2 以上），現在の喫煙の有無］で解析した。治療期 12 週で HDD 数及び TAC を評価された被験者は，65 歳以上で 67 例（3 群の合計被験者数，以下同様），体重 80 kg 以上で 64 例，BMI 30 kg/m^2 以上で 22 例と少ないため，有効性に影響を及ぼす因子を検討するには限界があると考えた。これら以外のいずれの部分集団でもナルメフェン 20 mg 群及び 10 mg 群はプラセボ群と比較して，治療期 12 週に HDD 数及び TAC が減少した（表 2.7.3.6-8，表 2.7.3.6-10）。

(b)　海外プラセボ対照二重盲検試験（12014A，12023A）

海外 12014A 試験及び 12023A 試験の 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 週の変化量を人口統計学的特性及び他の基準値による部分集団［性別，年齢（65 歳未満，65 歳以上），体重（80 kg 未満，80 kg 以上），BMI（25 kg/m^2 未満，

25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満，30 kg/m^2 以上），喫煙の有無］で解析した。65 歳以上の集団を除き，いずれの部分集団でもナルメフェン 20 mg 群でプラセボ群に比べ HDD 数及び TAC が減少した。65 歳以上の集団の被験者数は 55 例と非常に少ないため，推定精度が低かった。そこで，更なる検討は行わなかった。ナルメフェンの効果は，HDD 数は 1.4～2.7 日/月，TAC は 4～15 g/日の範囲であり，頑健性と群内の一貫性を示した（資料番号 5.3.5.3-02，Panel 110，Panel 111 参照）。

(2) 飲酒歴及び飲酒関連の治療歴による部分集団

(a) 国内プラセボ対照二重盲検試験（339-14-001）

国内 339-14-001 試験で, HDD 数及び TAC のベースラインから治療期 12 週の変化量を飲酒歴及び飲酒関連の治療歴による部分集団［飲酒を開始した年齢（15 歳未満・15 歳以上 18 歳未満・18 歳以上，20 歳未満・20 歳以上），飲酒の問題が発現した年齢（20 歳未満・20 歳以上），アルコール依存症の治療歴の有無，アルコール離脱症状の治療歴の有無，アルコール依存症又は離脱症状の治療歴の有無，家族の飲酒歴］で解析した。治療期 12 週で HDD 数及び TAC を評価された被験者は, 飲酒を開始した年齢が 15 歳未満で 18 例 (3 群の合計被験者数, 以下同様), 飲酒の問題が発現した年齢が 20 歳未満で 23 例，アルコール依存に対する治療歴ありで 16 例, 離脱症状に対する治療歴ありで 0 例, アルコール依存又は離脱症状に対する治療歴ありで 16 例と少ないため，有効性に影響を及ぼす因子を検討するには限界があると考えた。これら以外のいずれの部分集団でもナルメフェン 20 mg 群及び 10 mg 群はプラセボ群と比較して，治療期 12 週に HDD 数及び TAC が減少した（表 2.7.3.6-9，表 2.7.3.6-11）。

(b) 海外プラセボ対照二重盲検試験（12014A，12023A）

海外 12014A 試験及び 12023A 試験の 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 週の変化量を飲酒歴及び飲酒関連の治療歴による部分集団［家族の飲酒歴，飲酒を開始した年齢（15 歳未満，15 歳以上 17 歳以下，18 歳以上），飲酒の問題が発現した年齢（20 歳未満，20 歳以上），アルコール依存症の治療歴の有無，アルコール離脱症状の治療歴の有無，アルコール依存症又は離脱症状の治療歴の有無，DRL（Medium，High/Very high）］で解析した。飲酒の問題が発現した年齢 20 歳未満の集団及びアルコール離脱症状の治療がある集団を除き，いずれの部分集団でもナルメフェン 20 mg 群でプラセボ群に比べ HDD 数及び TAC が減少し，頑健性と群内の一貫性を示した。飲酒の問題が発現した年齢 20 歳未満の集団及びアルコール離脱症状の治療がある集団の被験者数は 81 例及び 125 例と少なく, 推定精度が低かった。また，ベースライン時に DRL が High 又は Very high の集団は Medium の集団に比べ，プラセボ群とナルメフェン 20 mg 群との差が大きかった。同様に家族の飲酒歴がある集団は家族の飲酒歴がない集団に比べ，プラセボ群とナルメフェン 20 mg 群との差が大きかった（資料番号 5.3.5.3-02，Panel 112，Panel 113 参照）。

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1　用法

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（13505A）では，日本人にナルメフェン塩酸塩 20 mg を単回又は反復投与すると，0.5～1.5 時間後に最高血漿中濃度に達し（表 2.7.1.2-1，表 2.7.2.5-1 参照），単回投与時の薬物動態試験（339-102-00003）では，ナルメフェン塩酸塩 10 mg を単回投与すると，1 時間後に最高血漿中濃度に達した（2.7.2.2.2.2 参照）。ナルメフェン塩酸塩 20 mg の単回及び反復投与時の μ-オピオイド受容体に対する占有率は，白人を対象とした PET 試験（CPH-101-0902）の結果より投与 3 時間後で 94%～100%，投与 26 時間後で 83%～100%であった。日本人の血漿中ナルメフェン濃度を用いて，ナルメフェン塩酸塩 10 mg 及び 20 mg 投与時の μ-オピオイド受容体の占有率のシミュレーションを実施した結果，ナルメフェン塩酸塩 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（2.7.2.3.5.2 参照）。白人を対象とした食事の影響試験（CPH-101-1302）では食後にナルメフェンの曝露量が増加することが示唆されたが，ナルメフェン塩酸塩 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る。一方，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（13505A）では，日本人にナルメフェン塩酸塩 20 mg を投与しても薬物動態への食事の影響は認められなかった（2.7.1.3.3 参照）。

アルコール依存症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）及び国内継続長期試験（339-14-002）は，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 時間前にナルメフェンを服薬する用法で実施した。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 339-14-001 試験及び 339-14-002 試験では，本用法によりナルメフェンの有効性及び安全性が確認された。海外プラセボ対照二重盲検試験（12014A 及び 12023A）も本用法を用いて実施し，欧州で承認され，添付文書で規定されている。これらの試験での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 2 試験で 89%～97%，海外 2 試験で 76%～88%であり，いずれの試験でも高く（2.7.3.3.1.2，2.7.3.5.1.1 参照），多くの被験者は本用法を理解したと考えられる。

以上のように，本剤は食事に関係なく，服薬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。

2.7.3.4.2　用量

国内 339-14-001 試験の主要評価項目である FAS における 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。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（プラセボとの差［対応する 95%信頼区間］p 値，ナルメフェン 20 mg 群 : −4.34［−6.05，−2.62］p < 0.0001，10 mg 群 : −4.18［−6.05，−2.32］

$p < 0.0001$，MMRM）。治療期 24 週もプラセボ群と比較して，ナルメフェン 20 mg 群及び 10 mg 群で統計学的に有意な HDD 数の減少が認められた（ナルメフェン 20 mg 群：−3.92［−5.69, −2.16］$p < 0.0001$，10 mg 群：−4.54［−6.46，−2.63］$p < 0.0001$，MMRM）（表 2.7.3.3.2-1）。重要な副次的評価項目である TAC も治療期 12 週にプラセボ群と比較してナルメフェン 20 mg 群及び 10 mg 群で減少が認められた（ナルメフェン 20 mg 群：−12.47［−17.81，−7.13］$p < 0.0001$，10 mg 群：−12.94［−18.72，−7.15］$p < 0.0001$，MMRM）。治療期 24 週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 TAC の減少が認められた（ナルメフェン 20 mg 群：−11.15［−16.77, −5.53］$p = 0.0001$，10 mg 群：−11.27［−17.37，−5.17］$p = 0.0003$，MMRM）。HDD 数及び TAC のナルメフェン 20 mg 群及び 10 mg 群のプラセボ群との変化量の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（図 2.7.3.3.2-1，図 2.7.3.3.2-3）。副次的評価項目でも，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，RLDRL（DRL が Low 以下に低下）の被験者の割合，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）は，いずれも治療期 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 2.7.3.3.2-5，表 2.7.3.3.2-7，表 2.7.3.3.2-9，表 2.7.3.3.2-11）。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）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も増加した（表 2.7.3.3.2-12）。また，CGI-S スコア及び CGI-I スコアは治療期 1 週から治療期を通してナルメフェン 20 mg 群及び 10 mg 群でプラセボ群よりも改善が認められた（資料番号 5.3.5.1-01，図 11.4.1.3.2-1，図 11.4.1.3.2-2 参照）。更に，AQoLS 合計スコア，γ-GTP 及び ALT も治療期 12 週及び 24 週にナルメフェン 20 mg 群及び 10 mg 群でプラセボ群より改善した（表 2.7.3.3.2-22，表 2.7.3.3.2-23，表 2.7.3.3.2-25）。

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）。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，ナルメフェン 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を 10 mg とすることは妥当であると考える。

国内 339-14-001 試験の 24 週間投与を完了例した被験者は, 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−10.58 ± 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 g/日で，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）。以上のように，一部の被験者では，20 mg へ増量投与したとき HDD 数及び TAC の更なる減少が認められ，20 mg へ増量することの必要性が示された。また，当該被験者にナルメフェン塩酸塩 20 mg を投与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。

表 2.7.3.4.2-1　HDD 数（日/月）のベースラインからの変化量（FAS，ナルメフェン 10 mg 群からの移行例のうち治療期 24 週の DRL が High 以上であった被験者，OC）：国内 339-14-002 試験

		Value						Change from Baseline				
Study	Timepoint	n	Mean	Median	SD	Min	Max	Mean	Median	SD	Min	Max
339-14-001	Baseline	33	27.00	28.00	1.82	21.0	28.0					
	Week 24	33	22.13	25.33	7.00	5.3	28.0	-4.87	-2.00	7.16	-22.7	2.5
339-14-002	Week 4 (Week 28)	33	17.18	20.00	8.91	0.0	28.0	-9.82	-8.00	9.30	-28.0	5.0
	Week 12 (Week 36)	33	16.42	19.00	10.73	1.0	28.0	-10.58	-4.00	11.26	-27.0	4.0
	Week 24 (Week 48)	32	14.07	14.50	10.22	0.0	28.0	-12.90	-12.50	10.82	-28.0	1.0

(Week x) : Total period from baseline in study 339-14-001 excluding screening period in study 339-14-002.
＜資料番号 5.3.5.3-01：Table 1.3-6 より作成＞

表 2.7.3.4.2-2　TAC（g/日）のベースラインからの変化量（FAS，ナルメフェン 10 mg 群からの移行例のうち治療期 24 週の DRL が High 以上であった被験者，OC）：国内 339-14-002 試験

			Value					Change from Baseline				
Study	Timepoint	n	Mean	Median	SD	Min	Max	Mean	Median	SD	Min	Max
339-14-001	Baseline	33	109.63	105.36	27.56	69.7	165.0					
	Week 24	33	88.19	76.07	31.34	40.2	188.1	-21.44	-19.21	24.42	-87.5	23.1
339-14-002	Week 4 (Week 28)	33	76.60	73.21	29.78	21.0	147.1	-33.03	-28.16	24.53	-91.1	6.3
	Week 12 (Week 36)	33	73.12	63.41	35.52	20.0	188.6	-36.51	-29.29	28.97	-97.8	23.6
	Week 24 (Week 48)	32	63.89	61.12	28.42	5.9	152.5	-44.01	-40.91	26.96	-106.9	-7.8

(Week x) : Total period from baseline in study 339-14-001 excluding screening period in study 339-14-002.
＜資料番号 5.3.5.3-01：Table 1.4-6 より作成＞

2.7.3.4.3　海外の状況

欧州では，アルコール依存症［飲酒量が高い飲酒リスクレベル（DRL）（表 2.7.3.1.2-1）にあり，身体的離脱症状が認められず，緊急の解毒を必要としない］の成人患者における飲酒量の低減を効能・効果として，ナルメフェン塩酸塩 20 mg の用量で 2013 年 2 月に製造販売承認を取得した。

2.7.3.5　効果の持続，耐薬性

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。

2.7.3.5.1　国内継続長期試験（339-14-002）

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（国内 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）。

表 2.7.3.5.1-1　被験者の内訳：国内 339-14-002 試験

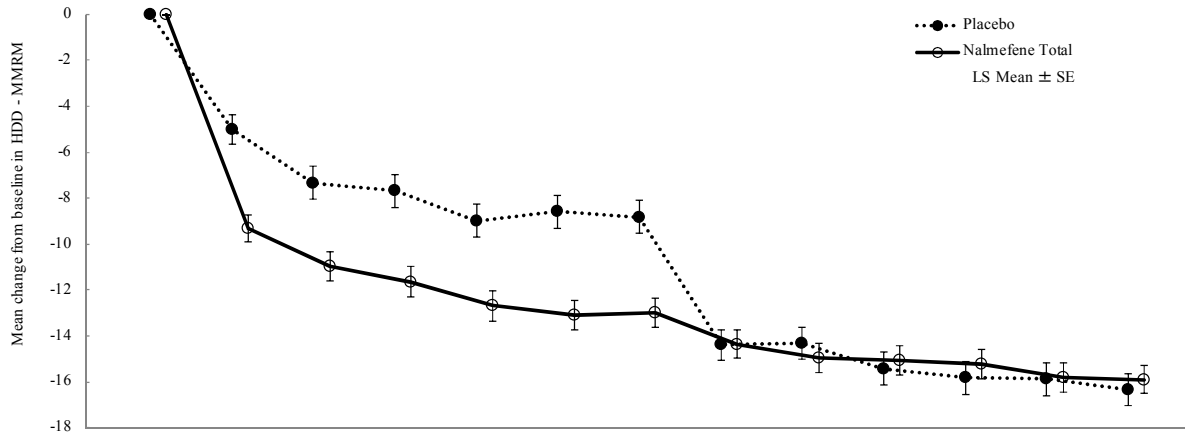
Treatment Group of Study 339-14-001	Placebo	Nalmefene			Total
		20 mg	10 mg	Total	
Subjects	N (%)[a]	N (%)[a]	N (%)[a]	N (%)[a]	N (%)[a]
Advanced to study 339-14-002	172	139	94	233	405
Treated in Study 339-14-002 (SS)	172	137	94	231	403
Advanced to run-out period	133 (77.3)	126 (92.0)	84 (89.4)	210 (90.9)	343 (85.1)
Discontinued in treatment period	39 (22.7)	11 (8.0)	10 (10.6)	21 (9.1)	60 (14.9)

[a] : Percentages calculated vs number of subjects treated in study 339-14-002.

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 14.1.1.1-2 より作成＞

国内 339-14-001 試験及び 339-14-002 試験での治験薬服薬日数の割合（平均値，以下同様）を 1 ヵ月ごとにみると，国内 339-14-001 試験のナルメフェン 20 mg 群及び 10 mg 群からの移行例（ナルメフェン投与群全体からの移行例）で 75%～89%，国内 339-14-001 試験のプラセボ群からの移行例で 73%～93%であった（資料番号 5.3.5.3-01，Table 3.1-1 参照）。頓用方法を遵守した日数の割合を 1 ヵ月ごとにみると，ナルメフェン投与群全体からの移行例で 95%～98%，及びプラセボ群からの移行例で 90%～99%であり，ナルメフェンを頓用したときの服薬遵守率は高かった（資料番号 5.3.5.3-01，Table 3.1-2 参照）。

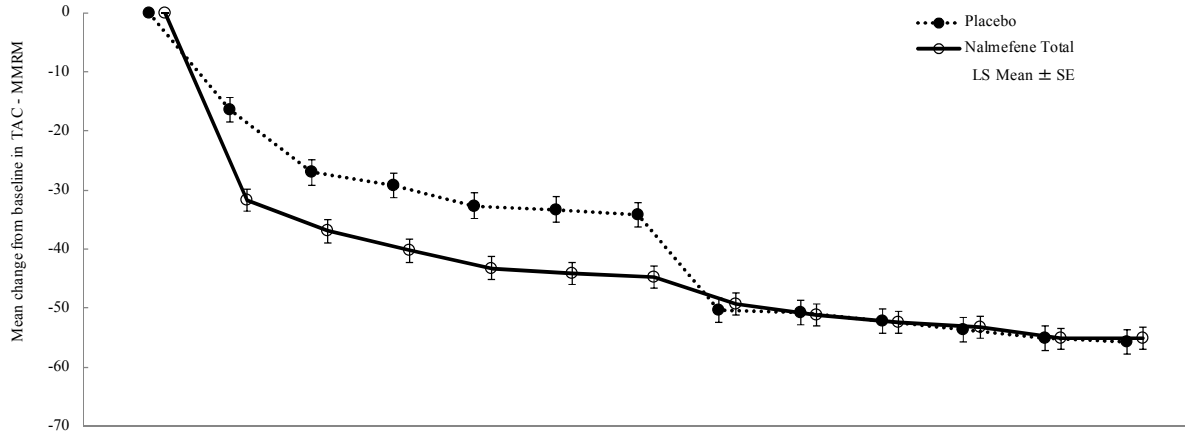
ナルメフェン投与群全体からの移行例は国内 339-14-001 試験の治療期 4 週に HDD 数及び TAC が減少し，その効果が治療期 48 週まで持続した。プラセボ群からの移行例は，国内 339-14-002 試験でナルメフェン投与開始後，HDD 数及び TAC が減少し，その効果は治療期 48 週まで持続した（図 2.7.3.5.1-1，図 2.7.3.5.1-2，資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.1.1.2-34，Table 14.1.1.2-35 参照）。ナルメフェンの長期投与により効果が持続することが示され，耐薬性は認められないと考えられた。



Study	339-14-001							339-14-002					
Timepoint	Baseline	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16	Week 20	Week 24	Week 4 (Week 28)	Week 8 (Week 32)	Week 12 (Week 36)	Week 16 (Week 40)	Week 20 (Week 44)	Week 24 (Week 48)
n													
Treatment group of study 339-14-001													
Placebo	169	169	169	169	169	169	169	169	153	143	139	137	136
Nalmefene Total	231	231	231	231	231	231	231	231	227	225	223	220	217

図 2.7.3.5.1-1　　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 339-14-002 試験

＜資料番号 5.3.5.2-01：Figure 14.2.1.2-6＞



Study	339-14-001							339-14-002					
Timepoint	Baseline	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16	Week 20	Week 24	Week 4 (Week 28)	Week 8 (Week 32)	Week 12 (Week 36)	Week 16 (Week 40)	Week 20 (Week 44)	Week 24 (Week 48)
n													
Treatment group of study 339-14-001													
Placebo	169	169	169	169	169	169	169	169	153	143	139	137	136
Nalmefene Total	231	231	231	231	231	231	231	231	227	225	223	220	217

図 2.7.3.5.1-2　　TAC（g/日）のベースラインからの変化量の推移（MMRM，FAS, OC）：国内 339-14-002 試験

＜資料番号 5.3.5.2-01：Figure 14.2.1.2-8＞

2.7.3.5.2　　海外プラセボ対照二重盲検長期試験（12013A）

海外 12013A 試験では, DRL が High 以上であった被験者の治験薬投与例の 56%の被験者が治験を完了した（ナルメフェン群 53%，プラセボ群 67%）（表 2.7.3.5.2-1）。DRL が High 以上であった被験者のナルメフェン群では投与期間中の平均 52%，プラセボ群では平均 62%が治験薬を服

薬した。各投与群で被験者は投与期間中の約 90%で頓用方法を遵守した（資料番号 5.3.5.3-02, 2.7.3.5.1.1.2 参照）。

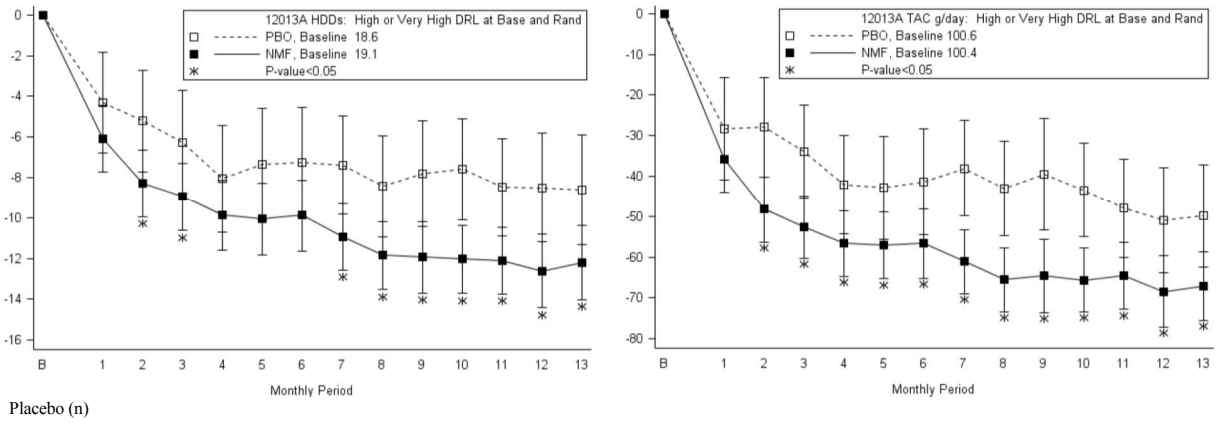
表 2.7.3.5.2-1　被験者の内訳（DRL が High 以上であった被験者）：海外 12013A 試験

	Placebo	Nalmefene	Total
Patients randomised	42	145	187
Patients treated	42 (100%)	144 (100%)	186 (100%)
Patients completed	28 (67%)	77 (53%)	105 (56%)
Patients withdrawn	14 (33%)	67 (47%)	81 (44%)
FAS	42 (100%)	141 (100%)	183 (100%)
Patients completed[a]	29 (69%)	78 (55%)	107 (58%)
Patients withdrawn	13 (31%)	63 (45%)	76 (42%)

[a] : Patients with TLFB data at Month 13

＜資料番号 5.3.5.3-02：Panel 117＞

DRL が High 以上であった被験者では，52 週間の治療期を通して，ナルメフェン群でプラセボ群に比べ，HDD 数及び TAC が減少した（図 2.7.3.5.2-1）。52 週にナルメフェン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 94，95 参照）。更に，ナルメフェン群とプラセボ群の治療効果の差は時間とともに大きくなったことから，ナルメフェンの耐薬性は認められないと考えられた。



LS Mean ± SE

図 2.7.3.5.2-1　HDD 数（日/月）及び TAC（g/日）のベースラインからの変化量の推移（DRL が High 以上であった被験者）（MMRM，OC）：海外 12013A 試験

＜資料番号 5.3.5.3-02：Panel 47，Table 23，Table 24＞

2.7.3.6　付録

表 2.7.3.6-1　有効性評価試験一覧

試験番号 （実施国） ［資料の取扱い］	試験の 進行状況 試験期間	試験の目的	試験デザイン	投与期間	用量[a]及び投与方法[b] 特に記載がなければ ナルメフェンの経口投与	被験者数 （投与例数）	男性/女性 平均年齢 （範囲）	対象	主要評価 項目
339-14-001 （日本） ［評価］	完了 2015.02.09 ～ 2016.07.30	有効性，安全性及び用量反応性	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行3群間比較	24週間	固定用量（10，20 mg）又はプラセボ，頓用	計：677例 ナルメフェン 10 mg：184例 20 mg：248例 プラセボ：245例	464例/213例 48.7（20-80）歳	アルコール依存症	HDD 数のベースラインから治療期12 週への変化量
12014A （ドイツ，フィンランド，スウェーデン，オーストリア） ［参考］	完了 2008.12.18 ～ 2010.10.14	有効性，安全性及び忍容性	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較	24週間（治療期）＋4週間（退薬期）	ナルメフェン群：治療期；20 mg，退薬期；20 mg又はプラセボ，頓用 プラセボ群：プラセボ，頓用	計：598例 ナルメフェン：302例 プラセボ：296例	406例/198例 51.56（24-75）歳	アルコール依存症	HDD 数及びTACのベースラインから治療期24 週への変化量
12023A （フランス，イタリア，スペイン，ベルギー，ポーランド，ポルトガル，チェコ） ［参考］	完了 2009.03.16 ～ 2011.03.22	有効性，安全性及び忍容性	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較	24週間（治療期）＋4週間（退薬期）	ナルメフェン群：治療期；20 mg，退薬期；20 mg又はプラセボ，頓用 プラセボ群：プラセボ，頓用	計：678例 ナルメフェン：341例 プラセボ：337例	522例/196例 44.75（20-72）歳	アルコール依存症	HDD 数及びTACのベースラインから治療期24 週への変化量

表 2.7.3.6-1　　有効性評価試験一覧（続き）

試験番号 （実施国） ［資料の取扱い］	試験の 進行状況 試験期間	試験の目的	試験デザイン	投与期間	用量[a]及び投与方法[b] 特に記載がなければ ナルメフェンの経口投与	被験者数 （投与例数）	男性/女性 平均年齢 （範囲）	対象	主要評価 項目
339-14-002 （日本） ［評価］	完了 2015.07.13 ～ 2017.01.18	長期の安全性及び有効性	多施設共同，非盲検，非対照（退薬期は二重盲検，プラセボ対照），継続長期	24週間（治療期）+ 4週間（退薬期）	治療期：20 mg，頓用 退薬期： ナルメフェン20 mg群；20 mg，頓用 プラセボ群；プラセボ，頓用	計：403例 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 退薬期：ナルメフェン；165例 プラセボ；166例	287例/116例 49.4（21-80）歳	アルコール依存症	―
12013A （ポーランド，ウクライナ，ロシア，チェコ，エストニア，英国，ラトビア，スロバキア，ハンガリー，リトアニア） ［参考］	完了 2009.03.24 ～ 2010.11.03	長期の有効性，安全性及び忍容性	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較	52週間	ナルメフェン群：20 mg，頓用 プラセボ群：プラセボ，頓用	計：665例 ナルメフェン：501例 プラセボ：164例	520例/155例 44.26（18-77）歳	アルコール依存症	HDD 数及びTACのベースラインから治療期24 週への変化量
CPH-101-0801 （フィンランド） ［参考］	完了 20[redacted] ～ 20[redacted]	有効性及び安全性	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較	28週間（治療期）+ 24週間（退薬期）	ナルメフェン群：治療期；可変用量［10，20（目標用量），40 mg］，頓用，退薬期；可変用量［10，20（目標用量），40 mg］又はプラセボ，頓用 プラセボ群：プラセボ，頓用	計：403例 ナルメフェン：242例 プラセボ：161例	328例/75例 49.2（23-77）歳	アルコール使用障害	HDD数

表 2.7.3.6-1　　有効性評価試験一覧（続き）

試験番号 （実施国） ［資料の取扱い］	試験の 進行状況 試験期間	試験の目的	試験デザイン	投与期間	用量[a]及び投与方法[b] 特に記載がなければ ナルメフェンの経口投与	被験者数 （投与例数）	男性/女性 平均年齢 （範囲）	対象	主要評価 項目
CPH-101-0701 （英国） ［参考］	完了 20[redacted] ～ 20[redacted]	有効性及び安全性	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較	28週間	ナルメフェン群：可変用量［10，20（目標用量），40 mg］，頓用 プラセボ群：プラセボ，頓用	計：167例 ナルメフェン：85例 プラセボ：82例	103例/64例 45.3（24-76）歳	アルコール使用障害	HDD数
CPH-101-0299 （米国） ［参考］	完了 20[redacted] ～ 20[redacted]	有効性，安全性及び用量反応性	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較	12週間 + 40週間	固定用量（5，20，40 mg）又はプラセボ Week 1～12；1日1回投与 Week 13～52；頓用	計：270例 ナルメフェン 5 mg：68例 20 mg：66例 40 mg：68例 プラセボ：68例	194例/76例 45.1（21-78）歳	アルコール使用障害	HDD数
CPH-101-0399 （フィンランド） ［参考］	完了 20[redacted] ～ 20[redacted]	有効性，安全性，用量反応性及び忍容性	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較	16週間	固定用量（10，40 mg）又はプラセボ Week 1；5 mg又はプラセボを1日1回投与 Week 2～16；10，40 mg又はプラセボを1日1回投与	計：150例 ナルメフェン 10 mg：50例 40 mg：50例 プラセボ：50例	122例/28例 49.2（29-67）歳	アルコール使用障害	HDD数
CPH-101-0400 （フィンランド） ［参考］	完了 20[redacted] ～ 20[redacted]	有効性及び安全性	多施設共同，非盲検，非対照	52週間	可変用量［10，20（目標用量），40 mg］，頓用	60例	45例/15例 49.9（32-75）歳	アルコール使用障害	HDD数

[a]：ナルメフェンの用量はナルメフェン塩酸塩として 1 日量を示す。ナルメフェン塩酸塩 20 mg はナルメフェンフリー体として 18.1 mg を含有。

[b]：頓用は 1 日 1 回を限度とする。

表 2.7.3.6-2　　試験概要（339-14-001，12014A，12023A）

試験略名	プラセボ対照二重盲検試験	プラセボ対照二重盲検試験	プラセボ対照二重盲検試験
試験番号 ＜資料番号＞	339-14-001試験 ＜5.3.5.1-01＞	12014A試験 ＜5.3.5.1-02＞	12023A試験 ＜5.3.5.1-03＞
目的	アルコール依存症患者を対象として，ナルメフェン塩酸塩10 mg又は20 mgの有効性，安全性及び用量反応性を多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行3群間比較試験により検討する。ナルメフェン塩酸塩20 mgについてはプラセボに対する飲酒量低減効果の優越性を検証する。	【主目的】 アルコール依存症患者にナルメフェン塩酸塩20 mgを24週間，頓用投与したときの飲酒量に対する効果をHDD数及びTACを指標として評価する。 【副次目的】 • アルコール依存症患者にナルメフェン塩酸塩20 mgを24週間，頓用投与したときの以下の項目に対する効果を評価する。 - 飲酒に関連する様々な指標におけるレスポンダーの割合 - アルコール依存の症状及び臨床状態 - 肝機能検査値及び他の臨床検査値 - 薬剤経済学的項目 • ナルメフェン塩酸塩20 mgを24週間，頓用投与後の離脱症状を検討する。 • アルコール依存症患者に対するナルメフェン塩酸塩20 mg頓用投与の安全性及び忍容性を評価する。	【主目的】 アルコール依存症患者にナルメフェン塩酸塩20 mgを24週間，頓用投与したときの飲酒量に対する効果をHDD数及びTACを指標として評価する。 【副次目的】 • アルコール依存症患者にナルメフェン塩酸塩20 mgを24週間，頓用投与したときの以下の項目に対する効果を評価する。 - 飲酒に関連する様々な指標におけるレスポンダーの割合 - アルコール依存の症状及び臨床状態 - 肝機能検査値及び他の臨床検査値 - 薬剤経済学的項目 • ナルメフェン塩酸塩20 mgを24週間，頓用投与後の離脱症状を検討する。 • アルコール依存症患者に対するナルメフェン塩酸塩20 mg頓用投与の安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行3群間比較	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較
対象患者	アルコール依存症患者	アルコール依存症患者	アルコール依存症患者

表 2.7.3.6-2　　試験概要（339-14-001，12014A，12023A）（続き）

試験略名	プラセボ対照二重盲検試験	プラセボ対照二重盲検試験	プラセボ対照二重盲検試験
試験番号 ＜資料番号＞	339-14-001試験 ＜5.3.5.1-01＞	12014A試験 ＜5.3.5.1-02＞	12023A試験 ＜5.3.5.1-03＞
主な選択基準	1) 同意文書に署名した20歳以上の日本人男女 2) DSM-IV-TRに基づきアルコール依存症と診断され，M.I.N.I.により確認された患者 3) スクリーニング来院時及び無作為化来院時にともにDRLがHigh以上の患者 4) 精神科医又はアルコール専門医（一般内科医，循環器内科医，消化器内科医など）による外来治療が可能な患者 5) スクリーニング来院時の呼気中アルコール濃度が0.1 mg/L未満の患者 6) 治験実施医療機関のスタッフと意思疎通ができる患者 7) 決められた時間枠内で来院する意思があり，それが可能である患者	1) 説明文書の読解が可能な患者 2) 同意文書に署名した患者 3) スクリーニング来院時のBACが0.02%未満であった患者 4) DSM-IV-TRに基づきアルコール依存症（診断コード303.90）と診断されている患者 5) 18歳以上の男性又は女性患者 6) 定まった住所及び電話番号を有する患者 7) 治験期間中に患者との連絡不能な場合の連絡者を指定できる患者 8) 女性の場合，治験期間中に妊娠を希望しないことに同意し，かつ以下のいずれかに該当する患者 ・適切な避妊法を使用する（適切な避妊法とは，経口/全身用避妊薬，子宮内避妊器具，ペッサリーと殺精子薬の併用，又は男性パートナーのコンドーム使用と殺精子薬の併用と定義した） ・ベースラインの24ヵ月以上前に最後の自然月経があった ・ベースライン以前に避妊手術を受けた ・ベースライン以前に子宮摘出術を受けた ・男性との性的活動がない	1) 説明文書の読解が可能な患者 2) 同意文書に署名した患者 3) スクリーニング来院時のBACが0.02%未満であった患者 4) DSM-IV-TRに基づきアルコール依存症（診断コード303.90）と診断されている患者 5) 18歳以上の男性又は女性患者 6) 定まった住所及び電話番号を有する患者 7) 治験期間中に患者との連絡不能な場合の連絡者を指定できる患者 8) 女性の場合，治験期間中に妊娠を希望しないことに同意し，かつ以下のいずれかに該当する患者 ・適切な避妊法を使用する（適切な避妊法とは，経口/全身用避妊薬，子宮内避妊器具，ペッサリーと殺精子薬の併用，又は男性パートナーのコンドーム使用と殺精子薬の併用と定義した） ・ベースラインの24ヵ月以上前に最後の自然月経があった ・ベースライン以前に避妊手術を受けた ・ベースライン以前に子宮摘出術を受けた ・男性との性的活動がない
用法・用量	本試験は2週間のスクリーニング期，24週間の治療期（二重盲検），4週間の追跡期間より構成される。治療期では，被験者をナルメフェン塩酸塩10 mg群，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。ナルメフェン塩酸塩錠10 mg，20 mg又はプラセボ錠1錠を，飲酒のおそれがある場合に，飲酒の1～2時間前に頓用した。 なお，服薬せずに飲酒し始めた場合は，できる限り早く1錠服薬した。1日（午前0時から翌日の午前0時まで）1錠を限度とした。錠剤の分割投与はしないこととした。	本試験は2週間のスクリーニング期，24週間の治療期（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る。治療期では，被験者をナルメフェン群又はプラセボ群のいずれかに1：1で無作為割付けした。退薬期では，治療期でナルメフェン群であった被験者をナルメフェン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。ナルメフェン塩酸塩錠20 mg又はプラセボ錠1錠を，治療期及び退薬期で飲酒の恐れがある場合に，飲酒の1～2時間前に頓用した。なお，服薬せずに飲酒し始めた場合は，できる限り早く1錠服薬した。1日1錠を限度とした。錠剤の分割投与はしないこととした。	本試験は2週間のスクリーニング期，24週間の治療期（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る。治療期では，被験者をナルメフェン群又はプラセボ群のいずれかに1：1で無作為割付けした。退薬期では，治療期でナルメフェン群であった被験者をナルメフェン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。ナルメフェン塩酸塩錠20 mg又はプラセボ錠1錠を，治療期及び退薬期で飲酒の恐れがある場合に，飲酒の1～2時間前に頓用した。なお，服薬せずに飲酒し始めた場合は，できる限り早く1錠服薬した。1日1錠を限度とした。錠剤の分割投与はしないこととした。

表 2.7.3.6-2　　試験概要（339-14-001，12014A，12023A）（続き）

試験略名	プラセボ対照二重盲検試験	プラセボ対照二重盲検試験	プラセボ対照二重盲検試験
試験番号 ＜資料番号＞	339-14-001試験 ＜5.3.5.1-01＞	12014A試験 ＜5.3.5.1-02＞	12023A試験 ＜5.3.5.1-03＞
治験薬投与期間	24週間	治療期24週間，退薬期4週間	治療期24週間，退薬期4週間
主要評価項目	HDD数のベースラインから治療期12週への変化量 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ヵ月当たりの日数（日/月）と定義した。	HDD数及びTAC（g/日）のベースラインから治療期24週への変化量 HDD数は，1日のアルコール消費量が男性で60 g以上，女性で40 g以上の日の1ヵ月当たりの日数（日/月）と定義した。TACは，1ヵ月当たりの平均アルコール消費量（g/日）と定義した。	HDD数及びTAC（g/日）のベースラインから治療期24週への変化量 HDD数は，1日のアルコール消費量が男性で60 g以上，女性で40 g以上の日の1ヵ月当たりの日数（日/月）と定義した。TACは，1ヵ月当たりの平均アルコール消費量（g/日）と定義した。
副次的評価項目	【重要な副次的評価項目】 TACのベースラインから治療期12週への変化量 TACは，1ヵ月当たりの平均アルコール消費量（g/日）と定義した。 【他の副次的評価項目】 • RSDRL：治療期12週においてDRLが2段階以上低下した被験者の割合 • RLDRL：治療期12週においてDRLがLow以下となった被験者の割合 • TACの70%有効率：治療期12週においてTACが70%以上低下した被験者の割合 • HDD数の有効率：治療期12週においてHDD数が4日以下となった被験者の割合 • CGI-S • CGI-I • SF-36 • EQ-5D • AQoLS • RUMQ-ADP • γ-GTP • ALT	【重要な副次的評価項目】 RSDRL RSDRLは，ベースラインでDRLが「Very high」に分類された被験者が「Medium」以下になること，ベースラインで「High」又は「Medium」に分類された被験者が「Low」以下になることと定義した。 【その他の副次的評価項目】 • CGI-S • CGI-I • CGI-Iスコアが2点以下となった被験者の割合（事後解析として追加） • TACの有効率：TACが30%以上，50%以上，又は70%以上低下した被験者の割合（70%以上の低下は事後解析として追加） • RLDRL：DRLが「Low」以下となった被験者の割合 • NDD数 • ADS • DrInC-2R • γ-GTP，ALT，MCV • %CDT 【薬剤経済学的項目】 • SF-36 • EQ-5D • RUMQ-ADP • BMRCQ	【重要な副次的評価項目】 RSDRL RSDRLは，ベースラインでDRLが「Very high」に分類された被験者が「Medium」以下になること，ベースラインで「High」又は「Medium」に分類された被験者が「Low」以下になることと定義した。 【その他の副次的評価項目】 • CGI-S • CGI-I • CGI-Iスコアが2点以下となった被験者の割合（事後解析として追加） • TACの有効率：TACが30%以上，50%以上，又は70%以上低下した被験者の割合 • RLDRL：DRLが「Low」以下となった被験者の割合 • NDD数 • No HDD数 • ADS • DrInC-2R • γ-GTP，ALT，MCV • %CDT 【薬剤経済学的項目】 • SF-36 • EQ-5D • RUMQ-ADP • BMRCQ

表 2.7.3.6-2　　試験概要（339-14-001，12014A，12023A）（続き）

試験略名	プラセボ対照二重盲検試験	プラセボ対照二重盲検試験	プラセボ対照二重盲検試験
試験番号 ＜資料番号＞	339-14-001試験 ＜5.3.5.1-01＞	12014A試験 ＜5.3.5.1-02＞	12023A試験 ＜5.3.5.1-03＞
目標被験者数	660例：ナルメフェン塩酸塩10 mg 群180 例，20 mg 群240 例，プラセボ群240 例	600例：ナルメフェン群300例，プラセボ群300例	700例：ナルメフェン群350例，プラセボ群350例
実施国	日本	ドイツ，フィンランド，スウェーデン，オーストリア	フランス，イタリア，スペイン，ベルギー，ポーランド，ポルトガル，チェコ

表 2.7.3.6-3　　試験概要（339-14-002，12013A）

試験略名	継続長期試験	プラセボ対照二重盲検長期試験
試験番号 ＜資料番号＞	339-14-002試験 ＜5.3.5.2-01＞	12013A試験 ＜5.3.5.1-04＞
目的	アルコール依存症患者を対象として，ナルメフェン塩酸塩20 mg の長期の安全性及び有効性を多施設共同，非盲検，非対照試験により検討する。	【主目的】 • 安全性 - アルコール依存症患者にナルメフェン塩酸塩20 mgを52週間，頓用投与したときの長期の安全性及び忍容性をプラセボと比較して評価する。 • 有効性 - アルコール依存症患者にナルメフェン塩酸塩20 mgを24週間，頓用投与したときの飲酒量に対する効果をHDD数及びTACを指標として評価する（有効性は治験実施計画書改訂SA04で追加した）。 【副次目的】 • アルコール依存症患者にナルメフェン塩酸塩20 mgを24週間，頓用投与したときの以下の項目に対する効果を評価する。 - 飲酒に関連する指標におけるレスポンダーの割合 - アルコール依存の症状及び臨床状態 - 肝機能検査値及び他の臨床検査値 - 薬剤経済学的項目 • アルコール依存症患者にナルメフェン塩酸塩20 mgを52週間，頓用投与したときの以下の項目に対する長期的治療効果をプラセボと比較して評価する。 - 飲酒量の低減 - アルコール依存の症状及び臨床状態 - 肝機能検査値及び他の臨床検査値 - 薬剤経済学的項目
試験デザイン	多施設共同，非盲検，非対照，継続長期	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較
対象患者	アルコール依存症患者	アルコール依存症患者

表 2.7.3.6-3　　試験概要（339-14-002，12013A）（続き）

試験略名	継続長期試験	プラセボ対照二重盲検長期試験
試験番号 ＜資料番号＞	339-14-002試験 ＜5.3.5.2-01＞	12013A試験 ＜5.3.5.1-04＞
主な選択基準	1) 339-14-001 試験を完了した患者 2) 339-14-002 試験の同意文書に署名した患者	1) 説明文書の読解が可能な患者 2) 同意文書に署名した患者 3) スクリーニング来院時のBACが0.02%未満であった患者 4) DSM-IV-TRに基づきアルコール依存症（診断コード303.90）と診断されている患者 5) 18歳以上の男性又は女性患者 6) 定まった住所及び電話番号を有する患者 7) 治験期間中に患者との連絡不能な場合の連絡者を指定できる患者 8) 女性の場合，治験期間中に妊娠を希望しないことに同意し，かつ以下のいずれかに該当する患者 ・適切な避妊法を使用する（適切な避妊法とは，経口/全身用避妊薬，子宮内避妊器具，ペッサリーと殺精子薬の併用，又は男性パートナーのコンドーム使用と殺精子薬の併用と定義した） ・ベースラインの24ヵ月以上前に最後の自然月経があった ・ベースライン以前に避妊手術を受けた ・ベースライン以前に子宮摘出術を受けた ・男性との性的活動がない
用法・用量	治療期では全被験者にナルメフェン塩酸塩錠20 mgを投与し，退薬期ではナルメフェン塩酸塩錠20 mg 又はプラセボ錠1 錠を投与する。退薬期では，被験者をナルメフェン塩酸塩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。ナルメフェン塩酸塩錠20 mg 又はプラセボ錠1 錠を，飲酒のおそれがある場合に，飲酒の1～2 時間前に頓用する。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。 1 日（午前0 時から翌日の午前0 時まで）1 錠を限度とする。錠剤の分割投与はしないこと。	本試験は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る。治療期では，被験者をナルメフェン群又はプラセボ群のいずれかに3：1で無作為割付けした。ナルメフェン塩酸塩錠20 mg又はプラセボ錠1錠を，治療期で飲酒の恐れがある場合に，飲酒の1～2時間前に頓用した。なお，服薬せずに飲酒し始めた場合は，できる限り早く1錠服薬した。1日1錠を限度とした。錠剤の分割投与はしないこととした。
治験薬投与期間	投与期間：28 週間（治療期：24 週間，退薬期：4 週間）	治療期52週間

表 2.7.3.6-3　　試験概要（339-14-002，12013A）（続き）

試験略名	継続長期試験	プラセボ対照二重盲検長期試験
試験番号 ＜資料番号＞	339-14-002試験 ＜5.3.5.2-01＞	12013A試験 ＜5.3.5.1-04＞
評価項目	【安全性】 有害事象，臨床検査値，血圧・脈拍数，体重，12 誘導心電図検査，身体学的検査，POMS，C-SSRS，依存性調査 【有効性】 HDD数，TAC，DRLのベースラインは，TLFB法により収集した339-14-001 試験のスクリーニング来院前4 週間とする。また，本試験では1 ヵ月を4 週間（28 日間）とする。 • HDD 数のベースラインからの変化量 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 ヵ月当たりの日数（日/月）と定義する。 • TAC のベースラインからの変化量 TAC は，1 ヵ月当たりの平均アルコール消費量（g/日）と定義する。 • RSDRL：DRL が2 段階以上低下した被験者の割合 • RLDRL：DRL がLow 以下となった被験者の割合 • TAC の70%有効率：TAC が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 • CGI-S • CGI-I • SF-36 • EQ-5D • AQoLS • RUMQ-ADP • γ-GTP • ALT	【主要評価項目】 HDD数及びTAC（g/日）のベースラインから治療期24週への変化量 HDD数は，1日のアルコール消費量が男性で60 g以上，女性で40 g以上の日の1ヵ月当たりの日数（日/月）と定義した。TACは，1ヵ月間当たりの平均アルコール消費量（g/日）と定義した。 【重要な副次的評価項目】 RSDRL RSDRLは，ベースラインでDRLが「Very high」に分類された被験者が「Medium」以下になること，ベースラインで「High」又は「Medium」に分類された被験者が「Low」以下になることと定義した。 【その他の副次的評価項目】 • CGI-S • CGI-I • CGI-Iスコアが2点以下となった被験者の割合 • TACの有効率：TACが30%以上，50%以上，又は70%以上低下した被験者の割合 • RLDRL：DRLが「Low」以下となった被験者の割合 • NDD数 • DrInC-2R • γ-GTP，ALT，MCV • %CDT 【薬剤経済学的項目】 • SF-36 • EQ-5D • RUMQ-ADP • BMRCQ
目標被験者数	339-14-001 試験からの移行例として約400 例	668例：ナルメフェン群501例，プラセボ群167例
実施国	日本	ポーランド，ウクライナ，ロシア，チェコ，エストニア，英国，ラトビア，スロバキア，ハンガリー，リトアニア

表 2.7.3.6-4　　選択基準・除外基準（339-14-001，12014A，12023A）

試験略名	プラセボ対照二重盲検試験	プラセボ対照二重盲検試験	プラセボ対照二重盲検試験
試験番号 ＜資料番号＞	339-14-001試験 ＜5.3.5.1-01＞	12014A試験 ＜5.3.5.1-02＞	12023A試験 ＜5.3.5.1-03＞
選択基準	1) 同意文書に署名した20歳以上の日本人男女	1) 説明文書の読解が可能な患者 2) 同意文書に署名した患者 5) 18歳以上の男性又は女性患者	
	2) DSM-IV-TRに基づきアルコール依存症と診断され，M.I.N.I.により確認された患者	4) DSM-IV-TRに基づきアルコール依存症（診断コード303.90）と診断されている患者	
	3) スクリーニング来院時及び無作為化来院時でともにDRLがHigh以上の患者（男性で60 g超，女性で40 g超）	【除外基準】2) スクリーニング来院前4週間で平均アルコール消費量が「Medium」リスクレベル未満であった患者（男性40 g/日以下，女性20 g/日以下）	
	4) 精神科医又はアルコール専門医（一般内科医，循環器内科医，消化器内科医など）による外来治療が可能な患者	【除外基準】26) 強制治療下の患者	
	5) スクリーニング来院時の呼気中アルコール濃度が0.1 mg/L未満の患者	3) スクリーニング来院時のBACが0.02%未満であった患者	
	6) 治験実施医療機関のスタッフと意思疎通ができる患者 7) 決められた時間枠内で来院する意思があり，それが可能である患者	－	
除外基準	1) スクリーニング来院前4週間におけるHDDが6日未満だった患者（HDDは男性で60 g超，女性で40 g超のアルコールを飲酒した日とする）	1) スクリーニング来院前4週間におけるHDD数が6日未満であった患者（HDDは男性で60 g以上，女性で40 g以上のアルコールを消費した日とした）	
	2) スクリーニング来院前4週間に5日間を超える連続した断酒日があった患者	3) スクリーニング来院前4週間に14日間を超える連続した断酒日があった患者	
	3) スクリーニング来院前4週間以内にアルコール使用障害の治療又は支援プログラム（断酒会，解毒治療，アルコール離脱症状に対する治療）に参加した患者	22) 現在又はスクリーニング来院前4週間以内で，アルコール使用障害の治療又はサポートプログラムに参加している患者（アルコホーリクス・アノニマス，解毒治療，アルコール離脱症状の治療を含む）	
	4) スクリーニング来院時又は無作為化来院時にCIWA-Arスコアが10点以上の患者	4) CIWA-Arスコアが10点以上の患者	

表 2.7.3.6-4　　選択基準・除外基準（339-14-001，12014A，12023A）（続き）

試験略名	プラセボ対照二重盲検試験	プラセボ対照二重盲検試験	プラセボ対照二重盲検試験
試験番号 ＜資料番号＞	339-14-001試験 ＜5.3.5.1-01＞	12014A試験 ＜5.3.5.1-02＞	12023A試験 ＜5.3.5.1-03＞
除外基準	5) DSM-IV-TRに基づき物質使用障害（アルコール，ニコチン及びカフェインを除く）と診断され，M.I.N.I.により確認された患者，又はその既往のある患者	－	
	6) アヘン剤，メサドン，コカイン，アンフェタミン類，バルビツール剤を乱用している，又はスクリーニング来院時の薬物検査で陽性であった患者	9) アルコール，大麻，ニコチン，又はベンゾジアゼピン以外の物質乱用が患者によって報告された又は尿薬物検査により明らかとなった患者	
	7) DSM-IV-TRのI軸疾患（統合失調症，大うつ病性障害，不安障害，双極性障害，統合失調感情障害など）を合併する患者。ただし，アルコール，ニコチン及びカフェイン使用障害を除く 8) DSM-IV-TRに基づき反社会性人格障害と診断され，M.I.N.I.により確認された患者	5) 以下のいずれかを合併する患者 ・アルコール依存症又はニコチン依存症以外のM.I.N.I.により評価されたDSM-IV-TRのI軸疾患 ・M.I.N.I.により評価された反社会性人格障害 ・アルコール依存症に優先して治療が必要な障害又は治験治療を妨げるか治療遵守に支障を来す恐れがある障害 大麻の使用は大麻依存の基準を満たさない限り除外理由とはならない。	
	9) 認知症又は精神遅滞を合併する患者 15) てんかんの合併又は既往のある患者	8) 本治験及び治験手順の理解に支障を来す恐れがあると治験責任医師が判断した認知障害を有する患者 10) てんかん発作，精神遅滞，脳症を有する患者	
	10) 臨床的に重大かつ安定していない疾患［たとえばNYHA心機能分類クラスIII度以上の心不全・狭心症の合併，eGFRが30 mL/min/1.73 m^2未満の腎機能障害，肝不全，腫瘍性疾患］を合併する患者	11) 臨床的に重要な不安定な疾患を有する患者（例，肝機能不全，腎機能不全，心血管系，肺，胃腸，内分泌，神経学的，感染性，腫瘍性，又は代謝性の障害）	
	11) 血糖降下薬で血糖コントロールが不十分な糖尿病を合併する患者	－	
	12) 治療を要する薬物アレルギーの既往がある又は合併する患者	15) 高度の薬物アレルギー又は過敏症の病歴を有する患者	
	13) フルクトース不耐性，グルコース・ガラクトース吸収不全症又はスクラーゼ・イソマルターゼ欠損症の遺伝性疾患を有する患者	－	
	14) アルコール離脱せん妄又はアルコール離脱によるけいれん発作の既往がある患者	7) 振戦せん妄又はアルコール離脱性痙攣の病歴を有する患者	
	16) 臨床的に意義があり，本治験参加に不適切であると治験責任又は分担医師が判断した心電図異常を有する患者	12) 臨床的に重要なバイタルサインの異常を有する患者 14) 臨床的に重要な心電図異常を有する患者	

表 2.7.3.6-4　　選択基準・除外基準（339-14-001，12014A，12023A）（続き）

試験略名	プラセボ対照二重盲検試験	プラセボ対照二重盲検試験	プラセボ対照二重盲検試験
試験番号 ＜資料番号＞	339-14-001試験 ＜5.3.5.1-01＞	12014A試験 ＜5.3.5.1-02＞	12023A試験 ＜5.3.5.1-03＞
除外基準	17) スクリーニング来院時又は無作為化来院時に下記のいずれかを満たす自殺リスクを有する患者 • C-SSRS自殺念慮項目4（実行する意思がややあるが，具体的に計画されていない積極的な自殺念慮）又はC-SSRS自殺念慮項目5（具体的な計画及び実行する意思のある積極的な自殺念慮）に対して「ある」と回答し，かついずれかの基準に合致するエピソードが過去6ヵ月以内に起こった • C-SSRS自殺行動の5項目（非致死の自殺企図，中断された自殺企図，中断した自殺企図，予備行動，自殺既遂）のいずれかに対して「ある」と回答し，自殺行動の5項目のいずれかの基準に合致する直近のエピソードが過去2年以内に起こった • その他治験責任又は分担医師が重大な自殺リスクがあると判断した	6) M.I.N.I.の自殺傾向モジュールに基づき自殺のリスクを有すると評価された患者（質問C2，C3，C4，C5，又はC6のいずれかに「はい」と回答した患者）	
	18) スクリーニング来院時の臨床検査値で以下のいずれかを有する患者 • 赤血球数300万/mm^3未満，ヘモグロビン9.5 g/dL未満，白血球数3000/mm^3未満，血小板数75000/mm^3未満 • ALT又はASTが基準範囲上限の3倍を超える値	13) スクリーニング来院時の血液及び尿検体で，AST又はALTが基準範囲上限の3倍超であるか，臨床検査値の1つ以上が基準範囲外であり治験責任医師に臨床的に重要であると判断された患者	
	19) スクリーニング来院時で5年を超えて寛解の状態にない悪性腫瘍（皮膚基底細胞癌，ステージ1の皮膚扁平上皮癌を除く）の既往がある患者	－	
	20) スクリーニング来院時の血清学的検査でHIV，HBs抗原又はHCV抗体陽性である患者	－	
	21) 併用禁止薬 （表2.7.3.6-6）を現在使用している患者，又は前治療禁止薬（表2.7.3.6-6）を使用した患者，若しくは，治験期間中に併用禁止薬を使用しなければならない可能性がある患者	16) 現在又はスクリーニング来院前3ヵ月以内で，ジスルフィラム，アカンプロサート，トピラマート，ナルトレキソン，カルビミド，又はオピオイド遮断薬による治療が報告された患者 17) 現在又はスクリーニング来院前1週間以内で，オピオイドの刺激薬又は部分刺激薬による治療が報告された患者 18) 現在又はスクリーニング来院前8週間以内で，抗精神病薬又は抗うつ薬による治療が報告された患者 19) 前治療禁止薬（表2.7.3.6-6）を使用していた又は併用禁止薬（表2.7.3.6-6）を使用している患者，又は治験期間中に併用禁止薬による治療を要する可能性がある患者	

表 2.7.3.6-4　　選択基準・除外基準（339-14-001，12014A，12023A）（続き）

試験略名	プラセボ対照二重盲検試験	プラセボ対照二重盲検試験	プラセボ対照二重盲検試験
試験番号 ＜資料番号＞	339-14-001試験 ＜5.3.5.1-01＞	12014A試験 ＜5.3.5.1-02＞	12023A試験 ＜5.3.5.1-03＞
除外基準	22) 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	－	
	23) 妊婦，授乳中の女性患者，妊娠している可能性のある女性患者，本治験期間中及び治験薬最終投与後4週間以内に妊娠を希望する女性患者。男性患者においては，本治験期間中及び治験薬最終投与後4週間以内にパートナーが妊娠を希望している場合。また，本人及びパートナーが避妊を実施できない患者	【選択基準】8) 女性の場合，治験期間中に妊娠を希望しないことに同意し，かつ以下のいずれかに該当する患者 ・適切な避妊法を使用する（適切な避妊法とは，経口/全身用避妊薬，子宮内避妊器具，ペッサリーと殺精子薬の併用，又は男性パートナーのコンドーム使用と殺精子薬の併用と定義した） ・ベースラインの24ヵ月以上前に最後の自然月経があった ・ベースライン以前に避妊手術を受けた ・ベースライン以前に子宮摘出術を受けた ・男性との性的活動がない 23) 妊娠又は授乳中の患者	
	24) 治験スタッフ又はその近親者，若しくは，治験スタッフの部下（又はその近親者）である患者	25) 治験スタッフ又はその近親者	
	25) スクリーニング来院前4週間以内に何らかの臨床試験に参加した患者	21) 何らかの治験薬をスクリーニング来院前の30日間又は当該薬の半減期の5倍の期間（いずれか長い方）に使用した患者 27) 過去にナルメフェンの臨床試験に参加した患者	
	26) 定まった住所及び電話番号を有しない患者	【選択基準】6) 定まった住所及び電話番号を有する患者	
	27) 治験責任又は分担医師が連絡可能な関係者（家族など）がいない患者	【選択基準】7) 治験期間中に患者との連絡不能な場合の連絡者を指定できる患者	
	28) その他，治験責任又は分担医師が対象として不適切と判断した患者	20) 安全性，忍容性，又は有効性の評価に支障を来すと治験責任医師が判断した疾患を有する又は薬物療法を受けている患者 24) 治験実施計画書に不遵守の恐れがある，又は何らかの理由により不適切であると治験責任医師が判断した患者	

表 2.7.3.6-5　　選択基準・除外基準（339-14-002，12013A）

試験略名	継続長期試験	プラセボ対照二重盲検長期試験
試験番号 ＜資料番号＞	339-14-002試験 ＜5.3.5.2-01＞	12013A試験 ＜5.3.5.1-04＞
選択基準	1) 339-14-001 試験を完了した患者	－
	2) 339-14-002 試験の同意文書に署名した患者	1) 説明文書の読解が可能な患者 2) 同意文書に署名した患者
	－	3) スクリーニング来院時のBACが0.02%未満であった患者 4) DSM-IV-TRに基づきアルコール依存症（診断コード303.90）と診断されている患者 5) 18歳以上の男性又は女性患者 6) 定まった住所及び電話番号を有する患者 7) 治験期間中に患者との連絡不能な場合の連絡者を指定できる患者 8) 女性の場合，治験期間中に妊娠を希望しないことに同意し，かつ以下のいずれかに該当する患者 ・適切な避妊法を使用する（適切な避妊法とは，経口/全身用避妊薬，子宮内避妊器具，ペッサリーと殺精子薬の併用，又は男性パートナーのコンドーム使用と殺精子薬の併用と定義した） ・ベースラインの24ヵ月以上前に最後の自然月経があった ・ベースライン以前に避妊手術を受けた ・ベースライン以前に子宮摘出術を受けた ・男性との性的活動がない
除外基準	1) 臨床的に重大かつ安定していない疾患（たとえばNYHA心機能分類クラスⅢ度以上の心不全・狭心症の合併，eGFR が30 mL/min/1.73 m^2 未満の腎機能障害，肝不全，腫瘍性疾患）を合併する患者	10) 臨床的に重要な不安定な疾患を有する患者（例，肝機能不全，腎機能不全，心血管系，肺，胃腸，内分泌，神経学的，感染性，腫瘍性，又は代謝性の障害）
	2) 臨床的に意義があり，本治験参加に不適切であると治験責任又は分担医師が判断した心電図異常を有する患者	11) 臨床的に重要なバイタルサインの異常を有する患者 13) 臨床的に重要な心電図異常を有する患者
	3) 下記のいずれかを満たす自殺リスクを有する患者 ・C-SSRS自殺念慮項目4（実行する意思がややあるが，具体的に計画されていない積極的な自殺念慮）又はC-SSRS 自殺念慮項目5（具体的な計画及び実行する意思のある積極的な自殺念慮）に対して「ある」と回答し，かついずれかの基準に合致するエピソードが過去6 ヵ月以内に起こった ・C-SSRS 自殺行動の5 項目（非致死の自殺企図，中断された自殺企図，中断した自殺企図，予備行動，自殺既遂）のいずれかに対して「ある」と回答し，自殺行動の5 項目のいずれかの基準に合致する直近のエピソードが過去2 年以内に起こった ・その他治験責任又は分担医師が重大な自殺リスクがあると判断した	5) M.I.N.I.の自殺傾向モジュールに基づき自殺のリスクを有すると評価された患者（質問C2，C3，C4，C5，又はC6のいずれかに「はい」と回答した患者）

表 2.7.3.6-5　　選択基準・除外基準（339-14-002，12013A）（続き）

試験略名	継続長期試験	プラセボ対照二重盲検長期試験
試験番号 ＜資料番号＞	339-14-002試験 ＜5.3.5.2-01＞	12013A試験 ＜5.3.5.1-04＞
除外基準	4) 臨床検査値で以下のいずれかを有する患者 • 赤血球数300 万/mm^3 未満，ヘモグロビン9.5 g/dL 未満，白血球数3000/mm^3未満，血小板数75000/mm^3 未満 • ALT 又はAST が基準範囲上限の3 倍を超える値	12) スクリーニング来院時の血液及び尿検体で，AST又はALTが基準範囲上限の3倍超であるか，臨床検査値の1つ以上が基準範囲外であり治験責任医師に臨床的に重要であると判断された患者
	5) 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	－
	6) 妊婦，授乳中の女性患者，妊娠している可能性のある女性患者，本治験期間中及び治験薬最終投与後4 週間以内に妊娠を希望する女性患者。男性患者においては，本治験期間中及び治験薬最終投与後4 週間以内にパートナーが妊娠を希望している場合。また，本人及びパートナーが避妊を実施できない患者	21) 妊娠又は授乳中の患者
	7) その他，治験責任又は分担医師が対象として不適切と判断した患者	22) 治験実施計画書に不遵守の恐れがある，又は何らかの理由により不適切であると治験責任医師が判断した患者

表 2.7.3.6-5　　選択基準・除外基準（339-14-002，12013A）（続き）

試験番号 ＜資料番号＞	339-14-002試験 ＜5.3.5.2-01＞	12013A試験 ＜5.3.5.1-04＞
除外基準	－	1) スクリーニング来院前4週間におけるHDD数が6日未満であった患者（HDDは男性で60 g以上，女性で40 g以上のアルコールを消費した日とした） 2) スクリーニング来院前4週間に14日間を超える連続した断酒日があった患者 3) CIWA-Arスコアが10点以上の患者 4) 以下のいずれかを合併する患者 ・高度の精神障害（精神病，統合失調症，高度のうつ病，摂食障害，双極性障害など） ・反社会性人格障害 ・アルコール依存症に優先して治療が必要な障害又は治験治療を妨げるか治療遵守に支障を来す恐れがある障害 6) 振戦せん妄又はアルコール離脱性痙攣の病歴を有する患者 7) 本治験及び試験手順の理解に支障を来す恐れがあると治験責任医師が判断した認知障害を有する患者 8) アルコール，大麻，ニコチン，又はベンゾジアゼピン以外の物質乱用が患者によって報告された又は尿薬物検査により明らかとなった患者 9) てんかん発作，精神遅滞，脳症を有する患者 14) 高度の薬物アレルギー又は過敏症の病歴を有する患者 15) 現在又はスクリーニング来院前3ヵ月以内で，ジスルフィラム，アカンプロサート，トピラマート，ナルトレキソン，カルビミド，又はオピオイド遮断薬による治療が報告された患者 16) 現在又はスクリーニング来院前1週間以内で，オピオイドの刺激薬又は部分刺激薬による治療が報告された患者 17) 前治療禁止薬（表2.7.3.6-7）を使用していた又は併用禁止薬（表2.7.3.6-7）を使用している患者，又は治験期間中に併用禁止薬による治療を要する可能性がある患者 18) 安全性，忍容性，又は有効性の評価に支障を来すと治験責任医師が判断した疾患を有する又は薬物療法を受けている患者 19) 現在又はスクリーニング来院前4週間以内で，アルコール使用障害の治療又はサポートプログラムに参加している患者（アルコホーリクス・アノニマス，解毒治療，アルコール離脱症状の治療を含む） 20) 何らかの治験薬をスクリーニング来院前の30日間又は当該薬の半減期の5倍の期間（いずれか長い方）に使用した患者 23) 治験スタッフ又はその近親者 24) 強制治療下の患者 25) 過去にナルメフェンの臨床試験に参加した患者

表 2.7.3.6-6　　前治療禁止薬，併用禁止薬及び併用制限薬（339-14-001，12014A，12023A）

試験略名	プラセボ対照二重盲検試験										
試験番号 ＜資料番号＞	339-14-001試験 ＜5.3.5.1-01＞			12014A試験 ＜5.3.5.1-02＞				12023A試験 ＜5.3.5.1-03＞			
分類	スクリーニング来院（V1）前	スクーリング来院（V1）～治療期終了時（V10）又は中止時	注意又は例外事項	スクリーニング来院（V1）前	スクーリング来院（V1）～治療期終了時（V10）又は中止時			スクリーニング来院（V1）前	スクーリング来院（V1）～治療期終了時（V10）又は中止時		
					慢性使用	一時的使用	注意又は例外事項		慢性使用	一時的使用	注意又は例外事項
アルコール依存症に対する治療薬	×	×	スクリーニング来院の12週間前より使用禁止。ナルトレキソンの経口剤及び注射剤，アカンプロサートカルシウム，トピラマート，ジスルフィラム及びシアナミドを含む。	×	×	×	スクリーニング来院の3ヵ月前より使用禁止。ナルトレキソンの経口剤及び注射剤，アカンプロサートカルシウム，トピラマート，ジスルフィラム及びシアナミドを含む。	×	×	×	スクリーニング来院の3ヵ月前より使用禁止。ナルトレキソンの経口剤及び注射剤，アカンプロサート，トピラマート，ジスルフィラム及びカルビミドを含む。
何らかの治験薬又は国内未承認の医薬品	×	×	スクリーニング来院の4週間前より使用禁止。ただし，半減期の5倍の期間が4週間より長い場合は，スクリーニング来院から半減期の5倍前の期間より使用禁止。	×	×	×	スクリーニング来院の30日前より使用禁止。ただし，半減期の5倍の期間が30日より長い場合は，スクリーニング来院から半減期の5倍前の期間より使用禁止。	×	×	×	スクリーニング来院の30日前より使用禁止。ただし，半減期の5倍の期間が30日より長い場合は，スクリーニング来院から半減期の5倍前の期間より使用禁止。
鎮痛薬	×	×	スクリーニング来院の1週間前より使用禁止。オピオイド系以外の鎮痛薬は使用可。	×	×	×	スクリーニング来院の1週間前よりオピオイド刺激薬及び部分刺激薬の鎮痛薬使用禁止。オピオイド系以外の鎮痛薬は使用可。	×	×	×	スクリーニング来院の1週間前よりオピオイド刺激薬及び部分刺激薬の鎮痛薬使用禁止。オピオイド系以外の鎮痛薬は使用可。
食欲抑制薬	○	×	スクリーニング来院より使用禁止。	○	×	×	スクリーニング来院より使用禁止。	○	×	×	スクリーニング来院より使用禁止。

表 2.7.3.6-6　　前治療禁止薬，併用禁止薬及び併用制限薬（339-14-001，12014A，12023A）（続き）

試験略名	プラセボ対照二重盲検試験										
試験番号 ＜資料番号＞	339-14-001試験 ＜5.3.5.1-01＞			12014A試験 ＜5.3.5.1-02＞				12023A試験 ＜5.3.5.1-03＞			
分類	スクリーニング来院（V1）前	スクーリング来院（V1）～治療期終了時（V10）又は中止時	注意又は例外事項	スクリーニング来院（V1）前	スクーリング来院（V1）～治療期終了時（V10）又は中止時			スクリーニング来院（V1）前	スクーリング来院（V1）～治療期終了時（V10）又は中止時		
					慢性使用	一時的使用	注意又は例外事項		慢性使用	一時的使用	注意又は例外事項
抗狭心症薬	－	－	－	○	×	×	スクリーニング来院より使用禁止。	○	×	×	スクリーニング来院より使用禁止。
抗生剤	○	×	スクリーニング来院より使用禁止。アルコールとの相互作用の可能性がある抗生剤(ニトロフラントイン，メトロニダゾール，チニダゾール)	○	○	○	アルコールとの相互作用の可能性がある抗生剤（ニトロフラントイン，メトロニダゾール，チニダゾール）は使用不可。	○	○	○	アルコールとの相互作用の可能性がある抗生剤（ニトロフラントイン，メトロニダゾール，チニダゾール）は使用不可。
抗凝固薬	○	×	スクリーニング来院より使用禁止。	○	×	×	スクリーニング来院より使用禁止。	○	×	×	スクリーニング来院より使用禁止。
抗痙攣薬	－	－	－	×	×	×	経口避妊薬を服用していない場合，バルビツレートは使用可。	×	×	×	経口避妊薬を服用していない場合，バルビツレートは使用可。
抗うつ薬	×	×	スクリーニング来院の8週間前より使用禁止。	×	×	×	スクリーニング来院の8週間前より禁止。	×	×	×	スクリーニング来院の8週間前より禁止。
止瀉薬	○	×	スクリーニング来院より使用禁止。オピオイド系以外の止瀉薬は使用可。	○	○	○	オピオイド系の止瀉薬以外は使用可。	○	○	○	オピオイド系の止瀉薬以外は使用可。
抗真菌薬 全身用 局所用	○	×	スクリーニング来院より使用禁止。局所用抗真菌薬は使用可。	○	×	×	スクリーニング来院より使用禁止。局所用抗真菌薬は使用可。	○	×	×	スクリーニング来院より使用禁止。局所用抗真菌薬は使用可。
抗悪性腫瘍薬	×	×	スクリーニング来院の8週間前より継続的な使用は禁止。スクリーニング来院より使用禁止。	×	×	×	－	×	×	×	－

表 2.7.3.6-6　　前治療禁止薬，併用禁止薬及び併用制限薬（339-14-001，12014A，12023A）（続き）

試験略名	プラセボ対照二重盲検試験										
試験番号 ＜資料番号＞	339-14-001試験 ＜5.3.5.1-01＞			12014A試験 ＜5.3.5.1-02＞				12023A試験 ＜5.3.5.1-03＞			
分類	スクリーニング来院（V1）前	スクーリング来院（V1）～治療期終了時（V10）又は中止時	注意又は例外事項	スクリーニング来院（V1）前	スクーリング来院（V1）～治療期終了時（V10）又は中止時			スクリーニング来院（V1）前	スクーリング来院（V1）～治療期終了時（V10）又は中止時		
					慢性使用	一時的使用	注意又は例外事項		慢性使用	一時的使用	注意又は例外事項
抗精神病薬	×	×	スクリーニング来院の8週間前より使用禁止。	×	×	×	スクリーニング来院の8週間前より使用禁止。	×	×	×	スクリーニング来院の8週間前より使用禁止。
抗てんかん薬	×	×	スクリーニング来院の8週間前より使用禁止.	－	－	－	－	－	－	－	－
抗不安薬	×	×	スクリーニング来院の8週間前より禁止。頓用は可。	○	×	○	スクリーニング来院より使用禁止。ベンゾジアゼピンに適用。抗うつ薬も参照。	○	×	○	スクリーニング来院より使用禁止。ベンゾジアゼピンに適用。抗うつ薬も参照。
睡眠薬	×	×	スクリーニング来院の8週間前より禁止。頓用は可。	－	－	－	－	－	－	－	－
鎮咳薬又は感冒薬	○	×	スクリーニング来院より使用禁止。オピオイド系以外の鎮咳剤又は感冒薬は使用可。	○	○	○	オピオイド系の鎮咳薬又は感冒薬以外は使用可。	○	○	○	オピオイド系の鎮咳薬又は感冒薬以外は使用可。
インスリン	×	×	スクリーニング来院の8週間前より使用禁止。	×	×	×	－	×	×	×	－
筋弛緩薬	○	×	スクリーニング来院より継続的な使用は禁止。頓用は可。	○	×	○	－	○	×	○	－
その他の向精神薬（精神障害に対して使用される漢方薬を含む）	○	×	スクリーニング来院より使用禁止。	○	×	×	スクリーニング来院より使用禁止。	○	×	×	スクリーニング来院より使用禁止。

表 2.7.3.6-6　　前治療禁止薬，併用禁止薬及び併用制限薬（339-14-001，12014A，12023A）（続き）

試験略名	プラセボ対照二重盲検試験										
試験番号 ＜資料番号＞	339-14-001試験 ＜5.3.5.1-01＞			12014A試験 ＜5.3.5.1-02＞				12023A試験 ＜5.3.5.1-03＞			
分類	スクリーニング来院（V1）前	スクーリング来院（V1）～治療期終了時（V10）又は中止時	注意又は例外事項	スクリーニング来院（V1）前	スクーリング来院（V1）～治療期終了時（V10）又は中止時			スクリーニング来院（V1）前	スクーリング来院（V1）～治療期終了時（V10）又は中止時		
					慢性使用	一時的使用	注意又は例外事項		慢性使用	一時的使用	注意又は例外事項
鎮静剤/催眠剤	－	－	－	○	×	○	－	○	×	○	－
ステロイド剤 全身用 局所用 吸入用	○	×	スクリーニング来院より使用禁止。局所用及び吸入用ステロイド剤は使用可。経口避妊薬とホルモン補充療法も使用可。	○	×	○	スクリーニング来院より使用禁止。全身用コルチコステロイドは使用禁止。局所用及び吸入用は使用可。経口避妊薬とホルモン補充療法も使用可。	○	×	○	スクリーニング来院より使用禁止。全身用コルチコステロイドは使用禁止。局所用及び吸入用は使用可。経口避妊薬とホルモン補充療法も使用可。

表 2.7.3.6-7　　併用禁止薬，併用禁止療法，及び併用制限薬（339-14-002，12013A）

試験略名	継続長期試験		プラセボ対照二重盲検長期試験			
試験番号 ＜資料番号＞	339-14-002試験 ＜5.3.5.2-01＞		12013A試験 ＜5.3.5.1-04＞			
分類	スクーリング来院（V1） ～退薬期終了時（V11） 又は中止時	注意又は例外事項	スクリーニング来院（V1）前	スクーリング来院（V1） ～治療期終了時（V17）又は中止時		
				慢性使用	一時的使用	注意又は例外事項
アルコール依存症に対する治療薬	×	ナルトレキソンの経口剤及び注射剤，アカンプロサートカルシウム，トピラマート，ジスルフィラム及びシアナミドを含む。	×	×	×	スクリーニング来院の3ヶ月前より使用禁止。ナルトレキソンの経口剤及び注射剤，アカンプロサート，トピラマート，ジスルフィラム及びカルビミドを含む。
何らかの治験薬又は国内未承認の医薬品	×	－	×	×	×	スクリーニング来院の30日前より使用禁止。ただし，半減期の5倍の期間が30日より長い場合は，スクリーニング来院から半減期の5倍前の期間より使用禁止。
鎮痛薬	×	オピオイド系以外の鎮痛薬は使用可。	×	×	×	スクリーニング来院の1週間前よりオピオイド作動薬及び部分活性化薬の鎮痛薬使用禁止。オピオイド系以外の鎮痛薬は使用可。
食欲抑制薬	×	－	○	×	×	スクリーニング来院より使用禁止。
抗狭心症薬	－	－	○	×	×	スクリーニング来院より使用禁止。
抗生剤	○	スクリーニング来院より使用禁止。アルコールとの相互作用の可能性がある抗生剤(ニトロフラントイン，メトロニダゾール，チニダゾール)は使用不可。	○	○	○	アルコールとの相互作用の可能性がある抗生剤（ニトロフラントイン，メトロニダゾール，チニダゾール）は使用不可。
抗凝固薬	×	－	○	×	×	スクリーニング来院より使用禁止。
抗痙攣薬	－	－	×	×	×	経口避妊薬を服用していない場合，バルビツレートは使用可。
抗うつ薬	×	－	○	×	×	スクリーニング来院より使用禁止。スクリーニング来院時の少なくとも1ヵ月前に用量を変更しないSSRI，ベンラファクシン，デュロキセチン，ミルタザピンの安定した治療は治験中可能。
抗精神病薬	×	－	－	－	－	－
抗てんかん薬	×	－	－	－	－	－
止瀉薬	×	オピオイド系以外の止瀉薬は使用可。	○	○	○	オピオイド系以外の止瀉薬は使用可。

表 2.7.3.6-7　　併用禁止薬，併用禁止療法，及び併用制限薬（339-14-002，12013A）（続き）

試験略名	継続長期試験		プラセボ対照二重盲検長期試験			
試験番号 ＜資料番号＞	339-14-002試験 ＜5.3.5.2-01＞		12013A試験 ＜5.3.5.1-04＞			
分類	スクーリング来院（V1） ～退薬期終了時（V11） 又は中止時	注意又は例外事項	スクリーニング 来院（V1）前	スクーリング来院（V1） ～治療期終了時（V17）又は中止時		
				慢性 使用	一時的 使用	注意又は例外事項
抗真菌薬 全身用 局所用	×	局所用抗真菌薬は使用可。	○	×	×	スクリーニング来院より使用禁止。局所用抗真菌薬は使用可。
抗悪性腫瘍薬	×	－	×	×	×	－
抗精神病薬	×	－	○	×	×	
抗不安薬	×	頓用は可。	○	×	○	スクリーニング来院より使用禁止。ベンゾジアゼピンに適用。抗うつ薬も参照。
睡眠薬	×	頓用は可。	－	－	－	－
鎮咳剤/感冒薬	×	オピオイド系以外の鎮咳剤又は感冒薬は使用可。	○	○	○	オピオイド系以外の鎮咳剤又は感冒薬は使用可。
インスリン	×	－	×	×	×	－
筋弛緩薬	×	頓用は可。	○	×	○	スクリーニング来院より使用禁止。
その他の向精神薬（精神障害に対して使用される漢方薬を含む）	×	－	○	×	×	スクリーニング来院より使用禁止。
鎮静剤/催眠剤	－	－	○	×	○	スクリーニング来院より使用禁止。
ステロイド剤 全身用 局所用 吸入用	×	局所用及び吸入用ステロイド剤は使用可。経口避妊薬とホルモン補充療法も使用可。	○	×	○	スクリーニング来院より使用禁止。全身用コルチコステロイドは使用禁止。局所用及び吸入用は使用可。経口避妊薬とホルモン補充療法も使用可。

表 2.7.3.6-8　治療期 12 週の HDD 数（日/月）の人口統計学的特性及び他の基準値による部分集団解析（MMRM，FAS，OC）：国内 339-14-001 試験

			Baseline Value			Change from Baseline to Week 12[a]					
						LS			Difference to Placebo		
Subgroup		Treatment Group	n	Mean	SD	n	Mean	SE	Diff	(95% CI)	p-value
Sex	Female	Placebo	90	24.21	5.80	86	-8.61	1.01			
		Nalmefene 20 mg	72	23.47	5.76	57	-13.31	1.19	-4.70	-7.78, -1.62	0.0029
		Nalmefene 10 mg	46	24.33	5.72	38	-12.61	1.46	-4.00	-7.50, -0.50	0.0255
	Male	Placebo	154	22.25	6.70	148	-7.36	0.76			
		Nalmefene 20 mg	170	22.29	6.59	149	-11.43	0.74	-4.07	-6.16, -1.98	0.0002
		Nalmefene 10 mg	134	23.21	6.18	116	-11.47	0.84	-4.11	-6.33, -1.88	0.0003
Age group (years)	< 65	Placebo	217	22.65	6.63	208	-7.56	0.64			
		Nalmefene 20 mg	213	22.29	6.47	181	-12.38	0.67	-4.82	-6.61, -3.02	0.0000
		Nalmefene 10 mg	159	23.50	6.03	138	-12.25	0.77	-4.69	-6.64, -2.74	0.0000
	>= 65	Placebo	27	25.56	3.89	26	-11.22	2.31			
		Nalmefene 20 mg	29	25.21	4.97	25	-12.02	2.49	-0.80	-6.58, 4.98	0.7822
		Nalmefene 10 mg	21	23.48	6.49	16	-10.83	2.73	0.39	-5.97, 6.75	0.9026
Weight group 1 (kg)	< 65	Placebo	134	23.63	6.42	126	-7.69	0.85			
		Nalmefene 20 mg	132	23.26	6.30	113	-12.09	0.88	-4.40	-6.81, -1.98	0.0004
		Nalmefene 10 mg	86	24.16	5.77	71	-12.45	1.10	-4.75	-7.49, -2.02	0.0007
	>= 65	Placebo	110	22.17	6.41	108	-9.94	1.11			
		Nalmefene 20 mg	110	21.90	6.40	93	-14.39	1.19	-4.45	-6.90, -2.00	0.0004
		Nalmefene 10 mg	94	22.88	6.30	83	-13.69	1.27	-3.76	-6.30, -1.21	0.0040
Weight group 2 (kg)	< 80	Placebo	223	23.07	6.42	214	-7.83	0.64			
		Nalmefene 20 mg	215	22.57	6.52	184	-12.38	0.67	-4.56	-6.36, -2.75	0.0000
		Nalmefene 10 mg	157	23.84	6.00	132	-12.37	0.79	-4.54	-6.52, -2.57	0.0000
	>= 80	Placebo	21	21.95	6.70	20	-10.50	4.98			
		Nalmefene 20 mg	27	23.19	5.05	22	-12.06	4.58	-1.56	-7.50, 4.38	0.6015
		Nalmefene 10 mg	23	21.13	6.11	22	-12.01	4.94	-1.51	-7.56, 4.54	0.6200
BMI group (kg/m^2)	< 25	Placebo	174	22.98	6.60	165	-7.82	0.74			
		Nalmefene 20 mg	180	23.06	6.42	160	-12.11	0.75	-4.29	-6.34, -2.24	0.0000
		Nalmefene 10 mg	130	23.68	6.15	107	-12.17	0.89	-4.35	-6.61, -2.09	0.0002
	25 <= - < 30	Placebo	63	23.03	5.83	62	-9.03	1.23			
		Nalmefene 20 mg	54	21.15	6.16	40	-12.82	1.42	-3.79	-7.22, -0.37	0.0303
		Nalmefene 10 mg	41	22.93	6.02	38	-13.01	1.60	-3.98	-7.60, -0.36	0.0315
	>= 30	Placebo	7	22.14	8.49	7	-7.36	3.70			
		Nalmefene 20 mg	8	23.38	5.66	6	-18.95	3.93	-11.59	-21.85, -1.32	0.0289
		Nalmefene 10 mg	9	23.33	5.50	9	-13.66	3.75	-6.29	-16.24, 3.66	0.2011
Smoking	Yes	Placebo	91	23.05	6.42	85	-7.21	1.04			
		Nalmefene 20 mg	75	22.15	6.60	68	-10.75	1.14	-3.54	-6.50, -0.58	0.0195
		Nalmefene 10 mg	45	24.76	4.99	40	-9.48	1.51	-2.27	-5.76, 1.22	0.2009
	No	Placebo	153	22.92	6.48	149	-8.05	0.76			
		Nalmefene 20 mg	167	22.86	6.27	138	-12.84	0.78	-4.79	-6.92, -2.66	0.0000
		Nalmefene 10 mg	135	23.07	6.35	114	-12.96	0.86	-4.91	-7.15, -2.67	0.0000

[a] : Derived from a mixed model repeated measures (MMRM) analysis with fixed effect of treatment, visit, treatment visit interaction, baseline value, baseline visit interaction as covariate and with an unstructured variance-covariance matrix structure.

<資料番号 5.3.5.1-01：Table 14.1.1.2-27 より作成>

表 2.7.3.6-9　　治療期 12 週の HDD 数（日/月）の飲酒歴及び飲酒関連の治療歴による部分集団解析（MMRM，FAS，OC）：国内 339-14-001 試験

						Change from Baseline to Week 12[a]					
			Baseline Value			LS			Difference to Placebo		
Subgroup		Treatment Group	n	Mean	SD	n	Mean	SE	Diff	(95% CI)	p-value
Age group 1 at first drinking experience (years)	< 15	Placebo	7	23.29	5.28	7	-8.73	3.73			
		Nalmefene 20 mg	10	23.20	4.69	8	-9.27	2.97	-0.54	-10.39, 9.30	0.9081
		Nalmefene 10 mg	3	22.33	6.43	3	-6.39	5.24	2.34	-11.06, 15.74	0.7143
	15<= - < 18	Placebo	54	22.20	6.82	51	-6.51	1.32			
		Nalmefene 20 mg	40	23.60	5.88	38	-8.27	1.54	-1.76	-5.58, 2.06	0.3627
		Nalmefene 10 mg	27	22.15	6.72	23	-9.76	1.82	-3.26	-7.60, 1.09	0.1404
	>= 18	Placebo	183	23.19	6.38	176	-8.05	0.71			
		Nalmefene 20 mg	192	22.41	6.54	160	-13.16	0.73	-5.11	-7.09, -3.14	0.0000
		Nalmefene 10 mg	150	23.76	5.95	128	-12.69	0.83	-4.64	-6.75, -2.53	0.0000
Age group 2 at first drinking experience (years)	< 20	Placebo	130	22.84	6.49	124	-7.37	0.84			
		Nalmefene 20 mg	142	22.74	6.44	124	-11.23	0.84	-3.87	-6.13, -1.60	0.0009
		Nalmefene 10 mg	93	23.47	5.92	79	-12.15	1.03	-4.79	-7.34, -2.24	0.0003
	>= 20	Placebo	114	23.12	6.41	110	-8.40	0.90			
		Nalmefene 20 mg	100	22.50	6.30	82	-13.47	1.01	-5.07	-7.72, -2.42	0.0002
		Nalmefene 10 mg	87	23.52	6.26	75	-11.88	1.08	-3.48	-6.23, -0.73	0.0133
Age at the onset of drinking problem (years)	< 20	Placebo	13	21.62	6.90	12	-7.75	1.86			
		Nalmefene 20 mg	10	21.60	5.56	9	-13.67	1.93	-5.92	-11.39, -0.45	0.0356
		Nalmefene 10 mg	3	26.33	2.89	2	-5.37	3.92	2.38	-6.41, 11.17	0.5765
	>= 20	Placebo	231	23.05	6.42	222	-7.99	0.63			
		Nalmefene 20 mg	232	22.69	6.41	197	-12.18	0.66	-4.19	-5.96, -2.41	0.0000
		Nalmefene 10 mg	177	23.45	6.10	152	-12.24	0.75	-4.25	-6.15, -2.34	0.0000
Used treatment for alcohol dependence	Yes	Placebo	9	25.00	5.79	9	-1.83	1.44			
		Nalmefene 20 mg	5	25.00	2.74	5	-0.39	2.67	1.44	-4.80, 7.68	0.6239
		Nalmefene 10 mg	3	23.00	7.81	2	-6.47	3.03	-4.64	-12.06, 2.78	0.1992
	No	Placebo	235	22.89	6.46	225	-8.15	0.62			
		Nalmefene 20 mg	237	22.59	6.42	201	-12.48	0.65	-4.33	-6.07, -2.59	0.0000
		Nalmefene 10 mg	177	23.50	6.06	152	-12.07	0.75	-3.92	-5.80, -2.03	0.0001
Used treatment for alcohol withdrawal symptoms	Yes	Placebo	0	-	-	0	-	-			
		Nalmefene 20 mg	0	-	-	0	-	-	-	-, -	-
		Nalmefene 10 mg	0	-	-	0	-	-	-	-, -	-
	No	Placebo	244	22.97	6.44	234	-7.91	0.61			
		Nalmefene 20 mg	242	22.64	6.37	206	-12.25	0.64	-4.34	-6.05, -2.62	0.0000
		Nalmefene 10 mg	180	23.49	6.07	154	-12.09	0.74	-4.18	-6.05, -2.32	0.0000
Used treatment for alcohol dependence or alcohol withdrawal symptoms	Yes	Placebo	9	25.00	5.79	9	-1.83	1.44			
		Nalmefene 20 mg	5	25.00	2.74	5	-0.39	2.67	1.44	-4.80, 7.68	0.6239
		Nalmefene 10 mg	3	23.00	7.81	2	-6.47	3.03	-4.64	-12.06, 2.78	0.1992
	No	Placebo	235	22.89	6.46	225	-8.15	0.62			
		Nalmefene 20 mg	237	22.59	6.42	201	-12.48	0.65	-4.33	-6.07, -2.59	0.0000
		Nalmefene 10 mg	177	23.50	6.06	152	-12.07	0.75	-3.92	-5.80, -2.03	0.0001
Problems of family's alcohol drinking history	Yes	Placebo	39	23.92	6.09	38	-8.08	1.49			
		Nalmefene 20 mg	31	22.00	7.73	27	-8.25	1.72	-0.16	-4.70, 4.37	0.9426
		Nalmefene 10 mg	26	22.35	7.08	18	-12.64	1.97	-4.56	-9.50, 0.39	0.0706
	No	Placebo	205	22.79	6.50	196	-7.93	0.68			
		Nalmefene 20 mg	211	22.73	6.16	179	-12.87	0.69	-4.94	-6.80, -3.09	0.0000
		Nalmefene 10 mg	154	23.69	5.89	136	-12.01	0.80	-4.09	-6.10, -2.07	0.0001

[a] : Derived from a mixed model repeated measures (MMRM) analysis with fixed effect of treatment, visit, treatment visit interaction, baseline value, baseline visit interaction as covariate and with an unstructured variance-covariance matrix structure.

<資料番号 5.3.5.1-01：Table 14.1.1.2-27 より作成>

表 2.7.3.6-10　治療期 12 週の TAC（g/日）の人口統計学的特性及び他の基準値による部分集団解析（MMRM，FAS，OC）：国内 339-14-001 試験

			Baseline Value			Change from Baseline to Week 12[a]					
						LS			Difference to Placebo		
Subgroup		Treatment Group	n	Mean	SD	n	Mean	SE	Diff	(95% CI)	p-value
Sex	Female	Placebo	90	84.02	44.74	86	-32.24	2.33			
		Nalmefene 20 mg	72	78.80	33.34	57	-41.79	2.75	-9.55	-16.66, -2.44	0.0088
		Nalmefene 10 mg	46	83.33	50.67	38	-44.58	3.38	-12.33	-20.42, -4.24	0.0030
	Male	Placebo	154	101.54	49.88	148	-28.60	2.60			
		Nalmefene 20 mg	170	99.11	37.54	149	-42.41	2.53	-13.81	-20.94, -6.68	0.0002
		Nalmefene 10 mg	134	100.26	36.49	116	-41.84	2.85	-13.25	-20.82, -5.67	0.0006
Age group (years)	< 65	Placebo	217	94.12	46.70	208	-31.72	1.99			
		Nalmefene 20 mg	213	92.84	37.42	181	-45.36	2.10	-13.65	-19.24, -8.05	0.0000
		Nalmefene 10 mg	159	95.05	37.43	138	-45.19	2.42	-13.47	-19.54, -7.41	0.0000
	>= 65	Placebo	27	102.82	63.02	26	-39.88	7.15			
		Nalmefene 20 mg	29	94.73	38.27	25	-45.66	7.93	-5.78	-23.70, 12.14	0.5219
		Nalmefene 10 mg	21	102.59	63.25	16	-49.61	8.71	-9.73	-29.22, 9.75	0.3225
Weight group 1 (kg)	< 65	Placebo	134	93.05	47.47	126	-30.34	2.36			
		Nalmefene 20 mg	132	90.45	38.23	113	-42.08	2.43	-11.74	-18.41, -5.06	0.0006
		Nalmefene 10 mg	86	89.58	43.53	71	-42.53	3.03	-12.19	-19.75, -4.63	0.0017
	>= 65	Placebo	110	97.56	50.26	108	-38.71	4.00			
		Nalmefene 20 mg	110	96.21	36.41	93	-52.62	4.35	-13.90	-22.53, -5.27	0.0017
		Nalmefene 10 mg	94	101.74	38.06	83	-53.06	4.57	-14.35	-23.31, -5.38	0.0018
Weight group 2 (kg)	< 80	Placebo	223	92.90	42.80	214	-30.73	1.87			
		Nalmefene 20 mg	215	90.58	35.06	184	-44.55	2.00	-13.82	-19.13, -8.50	0.0000
		Nalmefene 10 mg	157	95.90	42.88	132	-44.50	2.34	-13.77	-19.58, -7.95	0.0000
	>= 80	Placebo	21	118.20	88.69	20	-54.66	18.67			
		Nalmefene 20 mg	27	112.92	49.18	22	-53.49	16.95	1.17	-24.18, 26.52	0.9267
		Nalmefene 10 mg	23	96.12	26.62	22	-63.07	18.48	-8.41	-34.57, 17.75	0.5224
BMI group (kg/m^2)	< 25	Placebo	174	94.71	46.62	165	-31.47	2.12			
		Nalmefene 20 mg	180	92.33	35.96	160	-43.07	2.16	-11.61	-17.51, -5.71	0.0001
		Nalmefene 10 mg	130	92.85	40.32	107	-43.49	2.57	-12.03	-18.53, -5.53	0.0003
	25 <= - < 30	Placebo	63	94.89	53.62	62	-37.91	4.38			
		Nalmefene 20 mg	54	91.75	34.05	40	-52.24	5.10	-14.33	-26.49, -2.18	0.0211
		Nalmefene 10 mg	41	104.58	44.46	38	-55.43	5.66	-17.52	-30.45, -4.59	0.0082
	>= 30	Placebo	7	105.86	59.32	7	-40.03	16.10			
		Nalmefene 20 mg	8	118.68	75.24	6	-73.16	15.99	-33.12	-79.83, 13.58	0.1524
		Nalmefene 10 mg	9	101.03	33.61	9	-50.59	15.06	-10.56	-55.64, 34.52	0.6260
Smoking	Yes	Placebo	91	104.08	61.10	85	-35.76	3.67			
		Nalmefene 20 mg	75	93.17	36.75	68	-43.70	4.06	-7.94	-18.25, 2.37	0.1305
		Nalmefene 10 mg	45	112.85	47.46	40	-42.81	5.26	-7.05	-19.15, 5.05	0.2523
	No	Placebo	153	89.72	38.77	149	-30.57	2.24			
		Nalmefene 20 mg	167	93.02	37.87	138	-45.95	2.28	-15.39	-21.60, -9.17	0.0000
		Nalmefene 10 mg	135	90.29	37.27	114	-45.81	2.51	-15.25	-21.79, -8.70	0.0000

[a] : Derived from a mixed model repeated measures (MMRM) analysis with fixed effect of treatment, visit, treatment visit interaction, baseline value, baseline visit interaction as covariate and with an unstructured variance-covariance matrix structure.

<資料番号 5.3.5.1-01：Table 14.1.1.2-41 より作成>

表 2.7.3.6-11　治療期 12 週の TAC（g/日）の飲酒歴及び飲酒関連の治療歴による部分集団解析（MMRM，FAS，OC）：国内 339-14-001 試験

			Baseline Value			Change from Baseline to Week 12[a]					
						LS			Difference to Placebo		
Subgroup		Treatment Group	n	Mean	SD	n	Mean	SE	Diff	(95% CI)	p-value
Age group 1 at first drinking experience (years)	< 15	Placebo	7	103.36	34.07	7	-19.76	12.44			
		Nalmefene 20 mg	10	88.94	26.80	8	-32.53	10.19	-12.77	-45.64, 20.10	0.4209
		Nalmefene 10 mg	3	85.04	16.93	3	-24.11	17.67	-4.34	-49.12, 40.43	0.8387
	15<= - < 18	Placebo	54	101.04	59.79	51	-35.99	4.50			
		Nalmefene 20 mg	40	106.22	39.15	38	-37.54	5.18	-1.54	-14.41, 11.32	0.8125
		Nalmefene 10 mg	27	95.78	48.53	23	-49.51	6.18	-13.52	-28.23, 1.19	0.0713
	>= 18	Placebo	183	93.00	45.49	176	-31.61	2.13			
		Nalmefene 20 mg	192	90.54	37.14	160	-46.46	2.22	-14.85	-20.82, -8.89	0.0000
		Nalmefene 10 mg	150	96.18	40.15	128	-45.02	2.49	-13.42	-19.78, -7.06	0.0000
Age group 2 at first drinking experience (years)	< 20	Placebo	130	101.27	57.66	124	-34.68	2.76			
		Nalmefene 20 mg	142	96.28	36.72	124	-45.12	2.80	-10.43	-17.87, -3.00	0.0061
		Nalmefene 10 mg	93	97.97	39.91	79	-48.14	3.42	-13.45	-21.80, -5.10	0.0017
	>= 20	Placebo	114	88.02	34.78	110	-29.11	2.63			
		Nalmefene 20 mg	100	88.51	38.18	82	-44.45	2.94	-15.34	-23.05, -7.63	0.0001
		Nalmefene 10 mg	87	93.76	42.46	75	-41.62	3.14	-12.50	-20.51, -4.50	0.0023
Age at the onset of drinking problem (years)	< 20	Placebo	13	125.32	104.67	12	-35.93	11.89			
		Nalmefene 20 mg	10	84.54	25.62	9	-62.01	13.02	-26.08	-62.83, 10.68	0.1544
		Nalmefene 10 mg	3	91.60	18.22	2	-39.90	25.88	-3.96	-62.37, 54.44	0.8891
	>= 20	Placebo	231	93.38	43.35	222	-32.04	1.92			
		Nalmefene 20 mg	232	93.44	37.87	197	-44.25	2.02	-12.21	-17.59, -6.84	0.0000
		Nalmefene 10 mg	177	96.00	41.40	152	-45.29	2.30	-13.25	-19.03, -7.47	0.0000
Used treatment for alcohol dependence	Yes	Placebo	9	86.28	19.11	9	-12.59	5.83			
		Nalmefene 20 mg	5	106.39	48.90	5	-6.44	9.12	6.15	-17.02, 29.31	0.5764
		Nalmefene 10 mg	3	61.60	5.50	2	-12.76	12.00	-0.17	-28.59, 28.25	0.9899
	No	Placebo	235	95.42	49.47	225	-33.09	1.94			
		Nalmefene 20 mg	237	92.79	37.25	201	-45.86	2.03	-12.77	-18.18, -7.37	0.0000
		Nalmefene 10 mg	177	96.51	41.20	152	-45.71	2.34	-12.62	-18.47, -6.77	0.0000
Used treatment for alcohol withdrawal symptoms	Yes	Placebo	0	-	-	0	-	-			
		Nalmefene 20 mg	0	-	-	0	-	-	-	-, -	-
		Nalmefene 10 mg	0	-	-	0	-	-	-	-, -	-
	No	Placebo	244	95.08	48.70	234	-32.43	1.91			
		Nalmefene 20 mg	242	93.07	37.45	206	-44.90	2.01	-12.47	-17.81, -7.13	0.0000
		Nalmefene 10 mg	180	95.93	41.10	154	-45.36	2.32	-12.94	-18.72, -7.15	0.0000
Used treatment for alcohol dependence or alcohol withdrawal symptoms	Yes	Placebo	9	86.28	19.11	9	-12.59	5.83			
		Nalmefene 20 mg	5	106.39	48.90	5	-6.44	9.12	6.15	-17.02, 29.31	0.5764
		Nalmefene 10 mg	3	61.60	5.50	2	-12.76	12.00	-0.17	-28.59, 28.25	0.9899
	No	Placebo	235	95.42	49.47	225	-33.09	1.94			
		Nalmefene 20 mg	237	92.79	37.25	201	-45.86	2.03	-12.77	-18.18, -7.37	0.0000
		Nalmefene 10 mg	177	96.51	41.20	152	-45.71	2.34	-12.62	-18.47, -6.77	0.0000
Problems of family's alcohol drinking history	Yes	Placebo	39	88.82	35.82	38	-27.61	4.53			
		Nalmefene 20 mg	31	93.17	41.52	27	-29.69	5.22	-2.08	-15.86, 11.69	0.7642
		Nalmefene 10 mg	26	88.46	34.08	18	-39.99	6.02	-12.39	-27.44, 2.66	0.1056
	No	Placebo	205	96.27	50.76	196	-33.28	2.11			
		Nalmefene 20 mg	211	93.05	36.92	179	-47.45	2.18	-14.16	-19.94, -8.38	0.0000
		Nalmefene 10 mg	154	97.19	42.14	136	-46.32	2.51	-13.03	-19.29, -6.78	0.0000

[a] : Derived from a mixed model repeated measures (MMRM) analysis with fixed effect of treatment, visit, treatment visit interaction, baseline value, baseline visit interaction as covariate and with an unstructured variance-covariance matrix structure.

<資料番号 5.3.5.1-01：Table 14.1.1.2-41 より作成>

2.7.3.7 文献

1 American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Text Revision (DSM-IV-TR). 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association; 2000.

2 Sobell LC, Sobell MB. Alcohol timeline followback (TFLB). In: Rush AJ, First MB, Blacker D, editors. Handbook of psychiatric measures. Arlington (VA): American Psychiatric Publishing Inc.; 2008.

3 Volpicelli JR, Pettinati HM, McLellan AT, O'Brian CP. Combining medication and psychosocial treatmentsfor addictions; the BRENDA Approach. New York (NY): The Guildford Press; 2001.

4 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.

5 O'Malley SS, O'Connor PG. Medications for unhealthy alcohol use. Alc Res Health. 2011;33:300-12.

6 European Medicines Agency (EMA). Guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence. London. EMA/CHMP/EWP/20097/2008. 2010.