2.7.6.3.9　肝機能障害患者を対象とした単回投与時の薬物動態試験（錠剤 20 mg）（外国人：12417A 試験，添付資料番号 5.3.3.3-03）【参考資料】

2.7.6.3.9.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	主目的： 肝機能障害患者でのナルメフェン及びナルメフェン代謝物であるナルメフェン 3-O-グルクロニド，ノルナルメフェン及びノルナルメフェン 3-O-グルクロニドの $AUC_{0\text{-}inf}$ を肝機能正常者の $AUC_{0\text{-}inf}$ と比較する。 副次目的： • 肝機能障害患者でのナルメフェン及びナルメフェン代謝物のその他の薬物動態パラメータを肝機能正常者のパラメータと比較する。 • 肝機能障害患者でのナルメフェンの安全性及び忍容性を検討する。
試験デザイン	単施設，非盲検
対象	肝機能障害患者（軽度及び中等度）及び肝機能正常者
選択基準	1) 説明文書の読解が可能な者 2) 被験者及び医師が同意文書に署名している。 医師が被験者から文書による同意を得る前に，治験に関連するスクリーニング検査を含むいかなる手順も実施しない。 3) 以下の基準を満たす者 • 被験者が男性の場合，以下のいずれかに該当する者 - パートナーが妊娠可能な女性の場合，パートナーと共に 2 つの避妊法を組合せて使用する。この避妊法の組合せは治験開始から被験者の治験完了まで使用する。避妊法のうち少なくとも 1 つはバリアー避妊法でなければならない。許容される避妊法には，コンドーム，ペッサリーと殺精子薬の併用，子宮内避妊器具（IUD），避妊用インプラント，ミニ・ピル（黄体ホルモンのみ），黄体ホルモン注射剤，ホルモン併用避妊法（エチニルエストラジオール及び黄体ホルモン含有の錠剤，パッチ又は膣内リング）がある。 - 治験組入れ時に性的に非活動的であり，治験を完了するまでに性的に活動的になった場合には，二重バリアー避妊法を用いることに同意すること。 - ベースライン前に避妊手術を受けた。 - パートナーが閉経後かつ最後の自然月経がベースラインの24

項目	内容
	ヵ月以上前であった。 - パートナーがベースライン前に子宮摘出術を受けた。 - パートナーがベースライン前に避妊手術を受けた。 • 被験者が女性の場合，以下のいずれかに該当する者 - 妊娠可能な女性の場合，男性パートナーと共に 2 つの避妊法を組合せて使用する。この避妊法の組合せは治験開始から被験者の治験完了まで使用する。避妊法のうち少なくとも 1 つはバリアー避妊法でなければならない。許容される避妊法には，コンドーム，ペッサリーと殺精子薬の併用，IUD，避妊用インプラント，ミニ・ピル（黄体ホルモンのみ），黄体ホルモン注射剤，ホルモン併用避妊法（エチニルエストラジオール及び黄体ホルモン含有の錠剤，パッチ又は膣内リング）がある。 - 治験組入れ時に性的に非活動的であり，治験を完了するまでに性的に活動的になった場合には，二重バリアー避妊法を用いることに同意すること。 - 閉経後かつ最後の自然月経がベースラインの 24 ヵ月以上前であった。 - ベースライン前に子宮摘出術を受けた。 - ベースライン前に避妊手術を受けた。 - パートナーがベースライン前に避妊手術を受けた。 4) 18 歳以上 70 歳以下の者 5) BMI が 18 kg/m^2 以上 34 kg/m^2 以下の者 6) 安静時の脈拍数及び心拍数（心電図で測定）が 45 bpm 以上 100 bpm 以下の者 7) スクリーニング来院時の安静時血圧が以下の者 • 18 歳以上 55 歳以下：安静時収縮期血圧が 91 mmHg 以上 150 mmHg 以下，安静時拡張期血圧が 51 mmHg 以上 90 mmHg 以下 • 56 歳以上 70 歳以下：安静時収縮期血圧が 91 mmHg 以上 160 mmHg 以下，安静時拡張期血圧が 51 mmHg 以上 95 mmHg 以下 • スクリーニング来院時の安静時収縮期血圧が上記の範囲外の場合，白衣性高血圧や低温の屋外からの入室など医学的に正当な理由があれば，1 回再測定してよい。医学的に正当な理由は治験責任医師が記録して署名すること。 8) 起立性血圧［仰臥位から立位（起立後 1 分以内）の収縮期血圧の

項目	内容
	差］が 20 mmHg 未満の者 **以下，肝機能正常者に対する選択基準** 9) 臨床検査値が基準範囲内の者。境界領域の値は治験責任医師が臨床的に重要でないと判断した場合，許容される。 10) 通常，午前 6 時～9 時に起床し，午後 9 時～午前 0 時に就寝する正常な概日リズムを有する者 11) 病歴，身体所見，バイタルサイン，心電図検査，血液学的検査，生化学検査，尿検査，血清学的検査，その他の臨床検査などの結果から治験責任医師が全般的に健康と判断した者 **以下，肝機能障害患者に対する選択基準** 12) 治験責任医師により肝機能障害が安定していると判断された者 13) 肝硬変の臨床診断と合致する身体徴候（触診による肝の硬さ，脾臓肥大，くも状血管腫，手掌紅斑，耳下腺肥大，精巣萎縮，腹水，女性化乳房など）を示す症例記録を有する者 14) Child-Pugh 分類の Class A 又は B を満たす慢性肝機能障害の者
除外基準	1) 併用禁止薬を治験薬初回投与前 1 週間以内に服用した者，又はベースラインから遡って何らかの薬剤をその半減期の 5 倍の期間以内に服用した者。併用禁止薬は，すべての処方薬又は OTC 薬及び CYP 代謝経路に影響することが知られているハーブ（セントジョーンズワートなど）である。全身性又は局所用の非処方薬を使用した者は，当該薬が治験手順，治験結果又は安全性に影響しないと治験責任医師が判断した場合，治験に登録してもよい。 2) ベースライン前 3 ヵ月以内に何らかの治験薬を投与された者 3) 過去にナルメフェンの治験に参加した者 4) ナルメフェンに対する過敏症を有する者 5) 高度の薬物アレルギー又は過敏症の病歴を有する者 6) 妊娠中又は授乳中の者 7) クレアチニンクリアランスが 70 mL/min 未満の者 8) 皮膚の基底細胞癌又はステージ 1 の扁平上皮癌以外の癌の病歴を有する者で，少なくともベースライン前 5 年間に寛解していない者 9) ベースライン前 6 ヵ月以内に腹部手術歴（腹腔鏡下胆嚢摘出術又は無併発性の虫垂切除術を除く），又は胸部又は非末梢血管の外科手術歴を有する者 10) ベースライン前 4 週間以内に臨床的に重要な疾患に罹患した者 11) ベースライン前 3 ヵ月以内に外科手術又は外傷で大量の失血をした者

項目	内容
	12) ベースライン前 3 ヵ月以内に献血した者 13) 1 日の喫煙本数が 10 本超である者 14) スクリーニング来院後又は安全性ベースライン来院時に，アルコール又は薬物［オピオイド，メタドン，コカイン，アンフェタミン（エクスタシーを含む），バルビツール酸系，ベンゾジアゼピン系，カンナビノイド］乱用検査の結果が陽性の者 15) スクリーニング来院時又は安全性ベースライン来院時の心電図検査で，QTc（Bazett's correction）が，肝機能正常者で 450 msec 超，肝機能障害患者で 470 msec 超の者。スクリーニング来院時又はスクリーニング来院時に検査しなかった場合はベースライン来院時に基準範囲外又は心電図異常が認められた場合は再検査してよい。連続して計 3 回測定し，治験責任医師はそれら 3 回分を評価すること。 16) 治験薬投与前 3 週間以内に夜勤を含む交代勤務をした者 17) 通常の生活で，マラソン，トライアスロン又は競技レベルでの身体スポーツのような激しい運動をする者 18) 治験責任医師が，治験実施計画書に不遵守のおそれがある又はその他の理由で不適切であると判断した者 **以下，肝機能正常者に対する除外基準** 19) 治験薬の代謝又は特定の標的に影響する可能性のある何らかの疾患を有する者 20) 臨床的に重要な，免疫学的，心血管系，呼吸器系，代謝系，腎臓，肝臓，消化管，内分泌，血液，皮膚，性病，神経又は精神の疾患，又は他の主要な疾患の病歴又は現症を有する者 21) HIV，HBsAg 又は抗-HCV 検査で陽性の者 22) DSM-IV-TR に定義される物質乱用関連障害を有する者，又は以下のいずれかに該当する薬物又はアルコール乱用の重要な病歴を有する者 • アルコール消費量が，男性で週 21 単位超，女性で週 14 単位超（アルコール 1 単位は，ラガー/ビール 250 mL，ワイン 100 mL，又は蒸留酒 25 mL と定義する） • 過去 6 ヵ月以内の薬物乱用歴 • 治験責任医師が重要と判断する物質乱用歴 **以下，肝機能障害患者に対する除外基準** 23) 臨床的に重要な臨床検査値異常を有する者（肝機能障害の影響によるものを除く） 24) HIV 検査が陽性であった者

項目	内容
	25) 重篤及び不安定な疾患を有すると治験責任医師が判断した者 26) 高度な腹水を有する者 27) 肝性脳症の徴候（connection test で 90 秒超）を有する者 28) 肝機能障害の臨床症状の悪化で示唆される肝疾患の急性増悪を有する者 29) 肝機能障害の治療薬以外の処方薬を使用している者。以下の治療薬は，治験手順や安全性に影響しないと治験責任医師が判断する場合には許容される：降圧薬（β 遮断薬，α1 遮断薬，カルシウムチャネル拮抗薬，アンジオテンシン変換酵素阻害薬，アンジオテンシン II 阻害薬），利尿薬，コレステロール低下薬，キサンチン酸化酵素阻害薬，アルドステロン拮抗薬，シメチジン以外の H2 阻害薬，抗糖尿病薬，マグネシウム補充薬，カリウム補充薬，ビタミン B 補充薬，フィトナジオン，ウルソデオキシコール酸，Silibene，ラクツロース，イチョウ，アセチルサリチル酸，ジクロフェナク，硫酸鉄グリシン，プロトンポンプ阻害薬，α リポ酸，甲状腺ホルモン。全身性又は局所用の非処方薬を使用した者は，当該薬が治験手順や安全性に影響しないと治験責任医師が判断した場合，治験に登録してもよい。すべての併用薬の投与量は，治験薬投与前 2 ヵ月間は安定していなければならない。 30) DSM-IV で定義されるアルコール依存症である者
使用薬剤， ロット番号	**被験薬** ナルメフェン塩酸塩 20 mg（フィルムコーティング錠）：[redacted]
用量及び投与方法	被験者を Child-Pugh 分類（Class A 又は B）に基づき軽度肝機能障害群，中等度肝機能障害群，及び肝機能正常群の 3 群に割付けた。すべての被験者にナルメフェン塩酸塩 20 mg を Day 1 に単回経口投与した。投与後少なくとも 2 時間は立位又は半臥位とした。
投与期間	単回投与
目標被験者数	24 例（肝機能正常群 8 例，軽度肝機能障害群 8 例，中等度肝機能障害群 8 例）
目標被験者数の設定根拠	目標被験者数について正式な算定は行わなかったが，各群 8 例のデザインで薬物動態の差を十分に検出できると考えられた。AUC が対数正規分布すると仮定した場合，有意水準 5%の両側 t 検定により，肝機能正常者と比較した中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類の Class B）の AUC の約 150%への増大が検出力 96%で検出される。
主な併用薬の規定	**併用禁止薬/療法** 肝機能障害の治療薬を除き，治験期間中の併用薬は原則禁止した。治験責任医師の判断で，パラセタモールは 1 日 1 g まで最長 3 日間許容され

項目	内容
	た。
評価項目	**薬物動態** ナルメフェン，ナルメフェン 3-O-グルクロニド，ノルナルメフェン及びノルナルメフェン 3-O-グルクロニドの以下の薬物動態パラメータを，ノンコンパートメント法を用いて算出した。 C_{max}，t_{max}，λ_z，$t_{1/2}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，$AUC_{0\text{-}t}$，CL/F，V_z/F，MRT，MR **安全性** 有害事象，臨床検査値（クレアチニンクリアランスを含む），バイタルサイン，12 誘導心電図，体重，身体所見
解析方法	$AUC_{0\text{-}inf}$，$AUC_{0\text{-}t}$，C_{max}（すべて対数変換）及び $t_{1/2}$ は，ANCOVA を用いて解析した。 肝機能正常群と軽度，中等度肝機能障害群，及び軽度肝機能障害群と中等度肝機能障害群の群間比較のために，それぞれの比の点推定値と 95%信頼区間を算出した。 t_{max} は LREG を用いて解析し，群間比較のためにオッズ比と 95%信頼区間を算出した。
治験依頼者	H. Lundbeck A/S
治験実施医療機関	ドイツ 1 施設
治験期間	20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.3.9.2　治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.3.9-1 に示した。

表 2.7.6.3.9-1　　治験スケジュール

Visit / Period	Screening	Safety Baseline	Days								Follow-up
Day	-21 to -2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	14
Screening and Safety Baseline Assessments											
Signed informed consent	√										
Demographics and height	√										
Relevant history (social, medical, psychiatric, neurological)	√										
Neurological examination	√										
Connection test	√										
Child-Pugh Classification	√										
Blood sampling for serology (HIV, HBsAg, anti-HCV)	√										
Inclusion/exclusion criteria	√	√									
Pharmacokinetic/ Pharmacodynamic Assessments											
Blood sampling for IMP and metabolite analysis[a]			√	√	√	√	√	√	√	√	
Creatinine clearance[b]	√			√							
Safety Assessments											
Adverse events[c]		√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
Blood sampling for haematology and clinical chemistry; urinalysis	√	√		√			√				√
Vital signs[d]	√		√	√	√	√	√	√	√	√	√
Weight	√	√									√
Body temperature	√	√	√								√
Physical examination[e]	√						√				√
ECG[f]	√		√				√				√
Other Study Procedures											
IMP dispensed[g]			√								
Drug and alcohol screen	√	√									
Recent and concomitant medication	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
Pregnancy test[h]	√	√									√
Subjects confined to CRO[i]			√	√	√	√	√				
Subjects on out-of-clinic basis[j]		√						√	√	√	

[a]For the pharmacokinetic evaluations, the concentrations of IMP and the metabolites nalmefene 3-*O*-glucuronide, nor-nalmefene, and nornalmefene 3-*O*-glucuronide in plasma were determined in 4.5 mL blood samples drawn at pre-dose, 1, 2, 3, 4, 6, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144, and 168 hours post-dose.

[b]Creatinine clearance was estimated by the Cockcroft-Gault calculation at Screening and on Day 2 using the blood collected for the laboratory safety blood sample. These samples determined the concentration of creatinine in order to calculate the creatinine clearance.

[c]Pre-treatment adverse events from open questioning and adverse events from open questioning on Day 1 at pre-dose, 1, 2, 3, 4, 6, and 12 hours post-dose, further at 24, 48, 72, 96, 120, 144, and 168 hours post-dose and at follow-up in addition to all spontaneously reported adverse events were recorded on the *Adverse Event Form*. If the adverse event was an SAE, the

Serious Adverse Event Report Form was also completed.

[d]Vital signs were recorded at Screening, Safety Baseline (Day 1, pre-dose), and Day 1 at approximately 2, 4, and 8 hours post dose. In addition vital signs were recorded (once in the morning at approximately the same time each day) on Days 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, and at follow-up. Respiratory rate was included at Screening, Safety Baseline (Day 1, pre-dose), and Day 1 at approximately 2 and 4 hours post dose.

[e]The physical examination at Screening was considered the baseline physical examination.

[f]12-lead ECGs were assessed at Screening, Safety Baseline (Day 1, pre-dose), Day 1 approximately 2 hours post-dose, Day 5 and at the Follow-up Visit.

[g]Subjects were dosed between 7 and 10 am on Day 1.

[h]For women of child bearing potential only.

[i]Subjects were discharged on the morning of Day 5 once all clinical procedures were completed.

[j]On Day -1, subjects attended the clinic in the morning to provide blood samples for safety laboratory parameters and could then go home and return later in the day for completion of the baseline procedures.

＜資料番号 5.3.3.3-03：Panel 2＞

2.7.6.3.9.3　試験結果

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.3.9-2 に示した。24 例が治験に組入れられ，全例が治験を完了した。

表 2.7.6.3.9-2　　被験者の内訳

	Healthy Subjects	Subjects with Mild Hepatic Impairment (Child-Pugh Criteria A)	Subjects with Moderate Hepatic Impairment (Child-Pugh Criteria B)
	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects Treated (ASTS)			
Subjects Completed	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)
Subjects Withdrawn	0	0	0
Analysis Sets			
ASTS	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)

＜資料番号 5.3.3.3-03：Table 1＞

(2)　解析したデータセット

ASTS を薬物動態及び安全性の解析対象とした。

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.3.9-3 に示した。被験者はすべて白人で，男性 15 例，女性 9 例であった。年齢は 40～70 歳で，BMI は 21～34 kg/m^2 であった。年齢，身長，体重，及び BMI の平均値は群間で同程度であった。いずれの群でも男女比は 5：3 で，男性の方が女性より多かった。

表 2.7.6.3.9-3　　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（ASTS）

	Normal Hepatic Function (N=8)	Mild Hepatic Impairment (N=8)	Moderate Hepatic Impairment (N=8)
Sex: Men N (%)	5 (63%)	5 (63%)	5 (63%)
Women N (%)	3 (38%)	3 (38%)	3 (38%)
Age (years)	57 (9.5)	57 (8.9)	57 (10.1)
Height (m)	172 (7.7)	173 (7.5)	173 (9.7)
Weight (kg)	77 (9.9)	81 (14.0)	84 (10.7)
BMI (kg/m^2)	26 (2.0)	27 (4.3)	28 (2.4)
LBM (kg)	57 (8.6)	58 (9.5)	60 (9.9)

Arithmetic mean (SD) data presented for all parameters
N = number of subjects
＜資料番号 5.3.3.3-03：Panel 6＞

(4)　薬物動態

軽度肝機能障害群，中等度肝機能障害群，及び肝機能正常群でのナルメフェン塩酸塩 20 mg 単回経口投与後のナルメフェン及び各代謝物の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.3.9-4 に，ナルメフェン及び各代謝物の薬物動態パラメータに対する肝機能障害の影響の要約を表 2.7.6.3.9-5 に示した。また，各群でのナルメフェン塩酸塩 20 mg 単回経口投与後のナルメフェン及び各代謝物の血漿中濃度（中央値）－時間プロファイルを図 2.7.6.3.9-1～図 2.7.6.3.9-4 に示した。

$AUC_{0\text{-}inf}$ の平均値に基づくナルメフェンの全身曝露量は，軽度及び中等度肝機能障害群では肝機能正常群に比べ，それぞれ 1.53 及び 2.87 倍と高かった。また，中等度肝機能障害群では軽度肝機能障害群に比べ，全身曝露量が 1.88 倍と高かった。C_{max} は，軽度肝機能障害群では肝機能正常群と同程度であったが，中等度肝機能障害群では，肝機能正常群に比べ 1.72 倍，軽度肝機能障害群に比べ 1.54 倍と高かった（表 2.7.6.3.9-5 及び図 2.7.6.3.9-1 参照）。$t_{1/2}$ の平均値は各群で同程度であった。ナルメフェンの CL/F 及び V_z/F は，肝機能障害の重症度が高くなるに従って低下した。軽度及び中等度肝機能障害群では肝機能正常群より，CL/F の平均値がそれぞれ 35%及び 60%低く，V_z/F の平均値が 29%及び 64%低かった（表 2.7.6.3.9-4 参照）。

ナルメフェン 3-O-グルクロニドの全身曝露量は，中等度肝機能障害群では肝機能正常群と同程度であったが，軽度肝機能障害群では肝機能正常群よりも高く，軽度肝機能障害群の $AUC_{0\text{-}inf}$ は肝機能正常群の 1.42 倍であった。なお，中等度肝機能障害群と肝機能正常群，及び中等度肝機能障害群と軽度肝機能障害群との比較では差は認められなかった。C_{max} は，すべての群で同程度であり，群間差は認められなかった。$t_{1/2}$ の平均値は各群で同程度であった。ナルメフェン 3-O-グルクロニドは，いずれの群でもナルメフェンより全身曝露量が高く，MR の平均値は，軽度肝機能障害群及び肝機能正常群で 11.6 及び 12.8，中等度肝機能障害群では 5.63 であった（表 2.7.6.3.9-4，表 2.7.6.3.9-5 及び図 2.7.6.3.9-2 参照）。

ノルナルメフェンの全身曝露量は，軽度及び中等度肝機能障害群と肝機能正常群で同程度であり，群間差は認められなかった。同様に，C_{max} も各群で同程度であり，群間差は認められなかった。$t_{1/2}$ の平均値は，肝機能障害の重症度が高くなるに従って減少したが，群間差は認められなかった。ノルナルメフェンは，すべての群でナルメフェンより全身曝露量が低く，MR の平均

値は，肝機能正常群 0.221，軽度肝機能障害群 0.163，中等度肝機能障害群 0.0879 であった。軽度及び中等度肝機能障害群では肝機能正常群よりも MR の平均値は低下した。（表 2.7.6.3.9-4，表 2.7.6.3.9-5 及び図 2.7.6.3.9-3 参照）。

ノルナルメフェン 3-O-グルクロニドの全身曝露量は，軽度肝機能障害群では肝機能正常群と同程度であり，群間差は認められなかった。中等度肝機能障害群の全身曝露量は，肝機能正常群に比べ 42%，軽度肝機能障害群に比べ 47%低かった。C_{max} でも同様の傾向が認められ，中等度肝機能障害群では肝機能正常群に比べ 60%，軽度肝機能障害群に比べ 54%低かった。$t_{1/2}$ の平均値は各群で同程度であった。ノルナルメフェン 3-O-グルクロニドは，軽度肝機能障害群及び肝機能正常群ではナルメフェンより全身曝露量が高く，MR の平均値でそれぞれ 1.36 及び 1.92 と高かったが，中等度肝機能障害群では 0.504 と低かった（表 2.7.6.3.9-4，表 2.7.6.3.9-5 及び図 2.7.6.3.9-4 参照）。

いずれの群でもナルメフェンの吸収は速やかで，代謝物は速やかに生成された。ナルメフェン，ナルメフェン 3-O-グルクロニド，ノルナルメフェン及びノルナルメフェン 3-O-グルクロニドの t_{max} の中央値は，肝機能正常群と軽度及び中等度肝機能障害群で差は認められなかった（表 2.7.6.3.9-4 参照）。

表 2.7.6.3.9-4　　ナルメフェン塩酸塩 20 mg 単回経口投与後のナルメフェン，ナルメフェン 3-O-グルクロニド，ノルナルメフェン及びノルナルメフェン 3-O-グルクロニドの薬物動態パラメータの要約（ASTS）

Parameter	Hepatic Function Group (N=8 per group)	Plasma Nalmefene	Plasma Nalmefene 3-O-glucuronide	Plasma Nornalmefene	Plasma Nornalmefene 3-O-glucuronide
AUC_{0-t} (h·ng/mL)	Normal function	94.7 (29.5)	1179 (19.7)	14.6 (34.9)	156 (25.4)
	Mildly impaired	141 (17.5)	1656 (46.8)	17.1 (39.5)	182 (50.1)
	Moderately impaired	293 (40.5)	1183 (30.2)	19.4 (39.2)	83.7 (54.9)
AUC_{0-inf} (h·ng/mL)	Normal function	97.4 (28.5)	1199 (19.5)	20.9 (27.4) [a]	179 (18.6)
	Mildly impaired	145 (16.7)	1682 (46.4)	23.4 (18.1) [b]	198 (50.2)
	Moderately impaired	297 (39.9)	1200 (30.5)	23.4 (37.9)	96.7 (50.2)
C_{max} (ng/mL)	Normal function	15.1 (34.5)	195 (19.0)	1.60 (24.9)	13.9 (24.1)
	Mildly impaired	16.4 (27.3)	209 (30.8)	1.32 (44.2)	12.0 (36.5)
	Moderately impaired	25.3 (38.3)	141 (64.7)	1.57 (36.8)	5.92 (74.3)
t_{max} (h)	Normal function	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (1.0, 2.0)	1.0 (1.0, 1.0)	3.0 (2.0, 3.0)
	Mildly impaired	1.0 (1.0, 2.0)	1.0 (1.0, 2.0)	1.0 (1.0, 2.0)	3.0 (2.0, 6.0)
	Moderately impaired	1.0 (1.0, 3.0)	2.0 (1.0, 4.0)	1.0 (1.0, 3.0)	3.5 (1.0, 6.0)
$t_{½}$ (h)	Normal function	11.1 (13.7)	10.1 (15.9)	25.8 (35.1) [a]	13.5 (33.0)
	Mildly impaired	12.3 (22.3)	10.8 (20.4)	22.6 (23.0) [b]	13.5 (44.7)
	Moderately impaired	11.5 (30.8)	11.2 (30.7)	17.7 (32.7)	12.2 (22.8)
CL/F (L/h)	Normal function	220 (28.7)			
	Mildly impaired	142 (20.0)			
	Moderately impaired	89.0 (78.5)			
V_z/F (L)	Normal function	3465 (25.7)			
	Mildly impaired	2477 (24.0)			
	Moderately impaired	1258 (37.5)			
MR	Normal function		12.8 (20.0)	0.221 (35.5) [a]	1.92 (23.9)
	Mildly impaired		11.6 (38.9)	0.163 (20.1) [b]	1.36 (43.8)
	Moderately impaired		5.63 (104)	0.0879 (39.7)	0.504 (122)

Arithmetic mean (CV%) data are presented for AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, C_{max}, $t_{1/2}$, CL/F, V_Z/F, and MR.

Median (min, max) data are presented for t_{max}.

N = number of subjects

[a] N=6; [b] N=7

＜資料番号 5.3.3.3-03：Panel 11＞

表 2.7.6.3.9-5　ナルメフェン塩酸塩 20 mg 単回経口投与後のナルメフェン，ナルメフェン 3-O-グルクロニド，ノルナルメフェン及びノルナルメフェン 3-O-グルクロニドの薬物動態パラメータに対する肝機能障害の影響の要約（ASTS）

Analyte	Parameter	Mild Hepatic Impairment *versus* Normal Hepatic Function Ratio/Difference (95% CI)	Moderate Hepatic Impairment *versus* Normal Hepatic Function Ratio/Difference (95% CI)	Moderate *versus* Mild Hepatic Impairment Ratio/Difference (95% CI)
Plasma Nalmefene	AUC_{0-t}	1.52 (1.13, 2.05)	2.88 (1.72, 4.84)	1.89 (1.15, 3.10)
	AUC_{0-inf}	1.53 (1.15, 2.03)	2.87 (1.73, 4.76)	1.88 (1.16, 3.05)
	C_{max}	1.12 (0.750, 1.68)	1.72 (1.13, 2.64)	1.54 (1.02, 2.31)
	$t_{½}$	1.3 (-1.5, 4.1)	0.6 (-2.6, 3.9)	-0.7 (-4.1, 2.8)
Plasma Nalmefene 3-O-glucuronide	AUC_{0-t}	1.42 (1.06, 1.89)	1.10 (0.867, 1.39)	0.776 (0.586, 1.03)
	AUC_{0-inf}	1.42 (1.07, 1.88)	1.10 (0.865, 1.39)	0.774 (0.587, 1.02)
	C_{max}	1.10 (0.799, 1.51)	0.692 (0.417, 1.15)	0.630 (0.376, 1.06)
	$t_{½}$	0.8 (-1.1, 2.7)	1.3 (-2.3, 4.9)	0.5 (-2.9, 3.9)
Plasma Nornalmefene	AUC_{0-t}	1.18 (0.692, 2.02)	1.46 (0.975, 2.17)	1.23 (0.691, 2.20)
	AUC_{0-inf}	1.20 (0.838, 1.73)	1.21 (0.870, 1.67)	1.00 (0.661, 1.52)
	C_{max}	0.772 (0.465, 1.28)	0.995 (0.646, 1.53)	1.29 (0.743, 2.24)
	$t_{½}$	-3.6 (-15.2, 8.01)	-8.5 (-20.5, 3.6)	-4.9 (-11.3, 1.5)
Plasma Nornalmefene 3-O-glucuronide	AUC_{0-t}	1.17 (0.735,1.87)	0.563 (0.350, 0.906)	0.481 (0.276, 0.838)
	AUC_{0-inf}	1.10 (0.713, 1.69)	0.578 (0.374, 0.892)	0.526 (0.313, 0.886)
	C_{max}	0.868 (0.617, 1.22)	0.398 (0.224, 0.709)	0.459 (0.256, 0.822)
	$t_{½}$	0.0 (-6.8, 6.8)	-1.1 (-5.5, 3.2)	-1.2 (-7.8, 5.4)

Estimated ratios (95% CI) for AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, and C_{max}; estimated differences (95% CI) for $t_{1/2}$

Statistical findings from the analysis allowing variability to differ among groups

＜資料番号 5.3.3.3-03：Panel 12＞

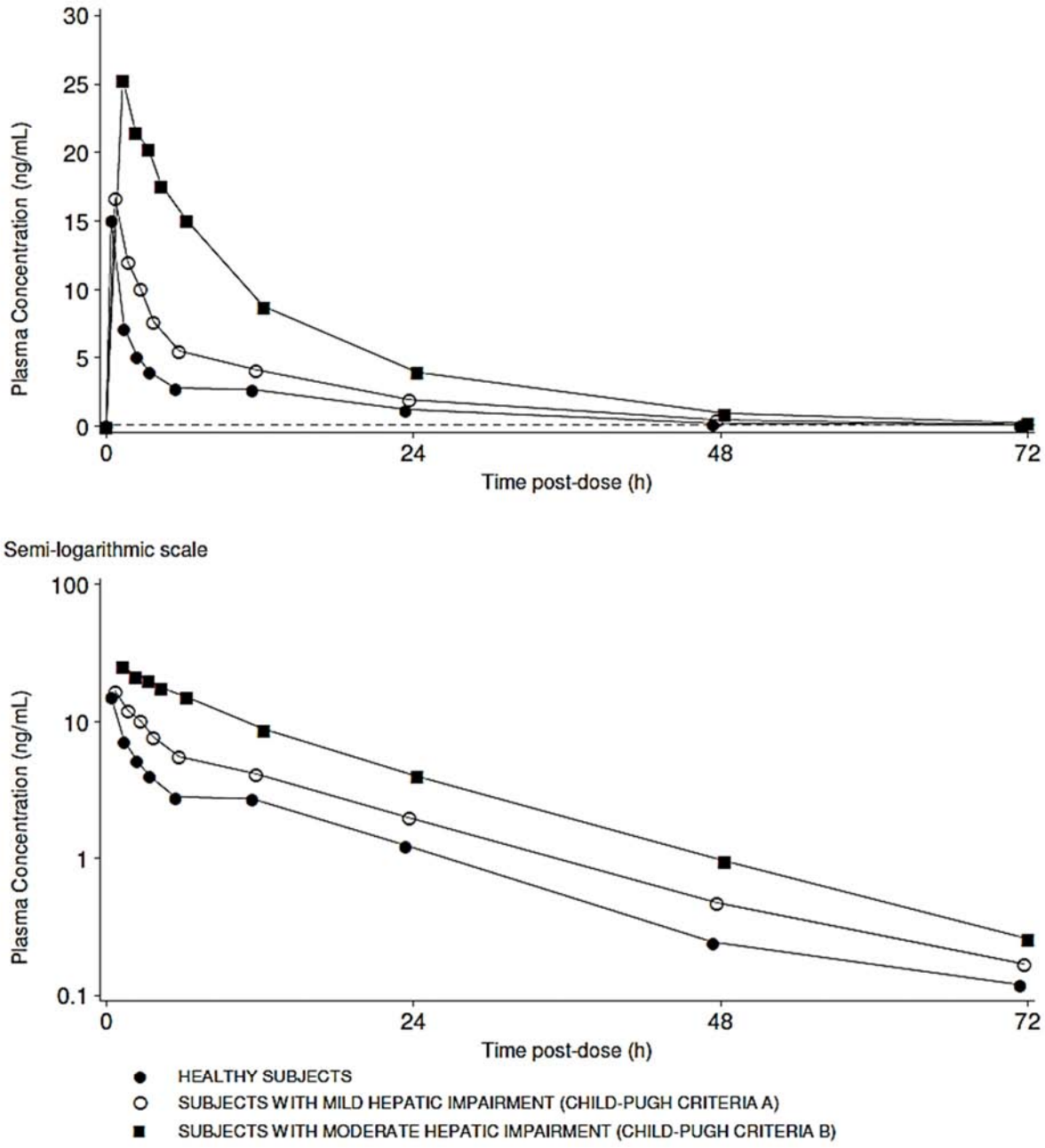


図 2.7.6.3.9-1　　軽度肝機能障害群，中等度肝機能障害群，及び肝機能正常群にナルメフェン塩酸塩 20 mg 単回経口投与後のナルメフェンの血漿中濃度（中央値）－時間プロファイル（ASTS）

＜資料番号 5.3.3.3-03：Panel 7＞

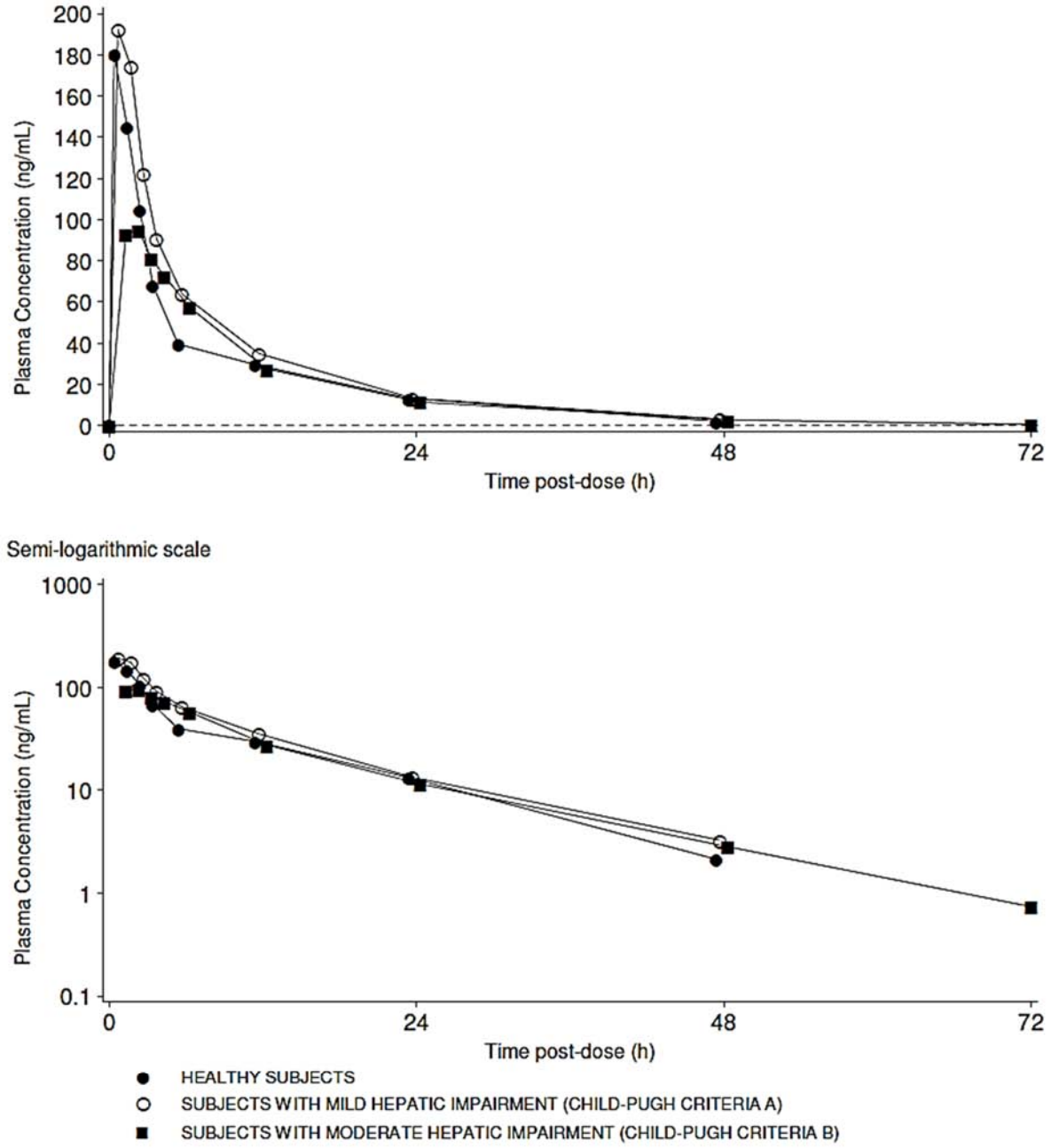


図 2.7.6.3.9-2　　軽度肝機能障害群，中等度肝機能障害群，及び肝機能正常群にナルメフェン塩酸塩 20 mg 単回経口投与後のナルメフェン 3-O-グルクロニドの血漿中濃度（中央値）－時間プロファイル（ASTS）

＜資料番号 5.3.3.3-03：Panel 8＞

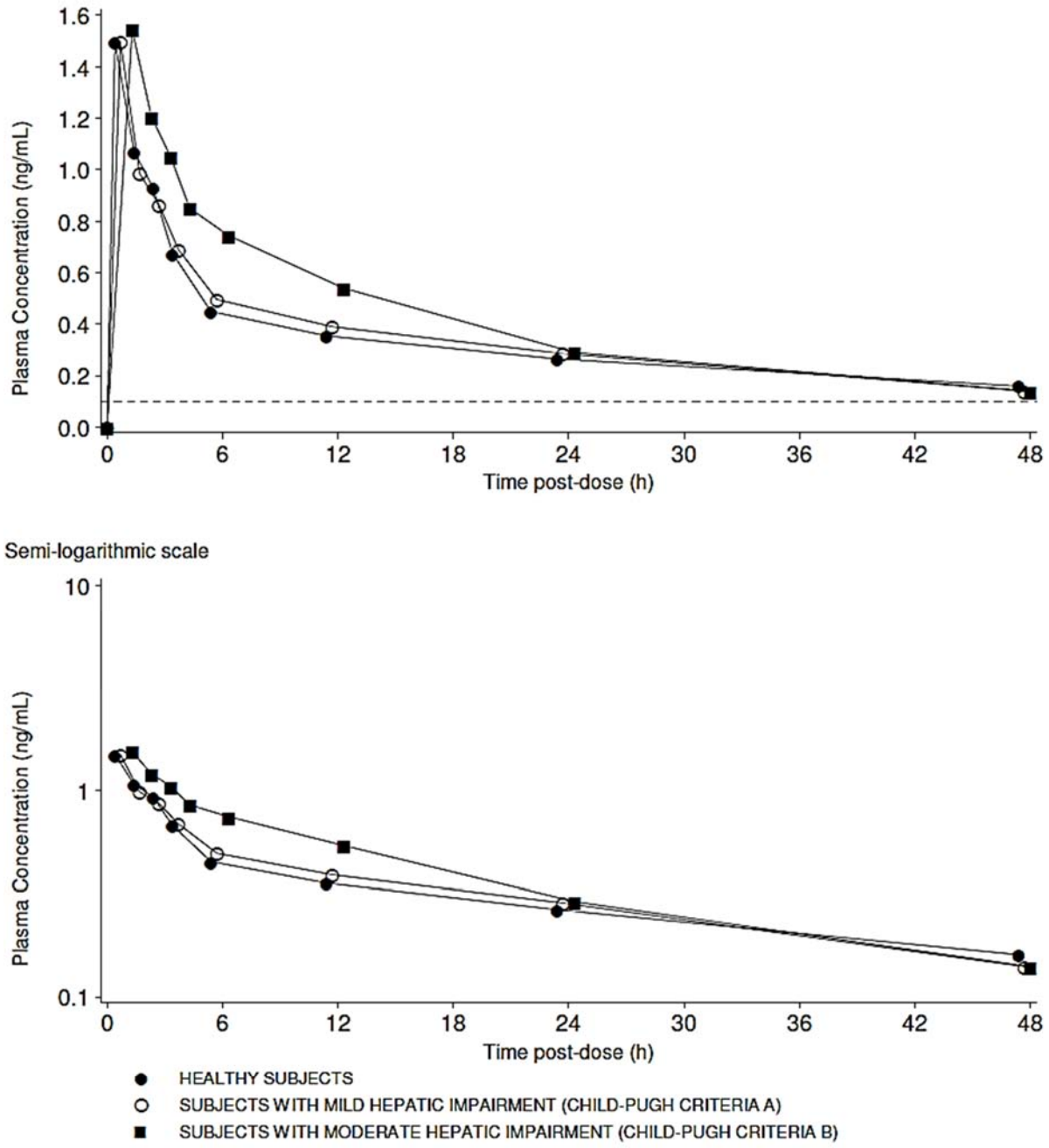


図 2.7.6.3.9-3　　軽度肝機能障害群，中等度肝機能障害群，及び肝機能正常群にナルメフェン塩酸塩 20 mg 単回経口投与後のノルナルメフェンの血漿中濃度（中央値）ー時間プロファイル（ASTS）

＜資料番号 5.3.3.3-03：Panel 9＞

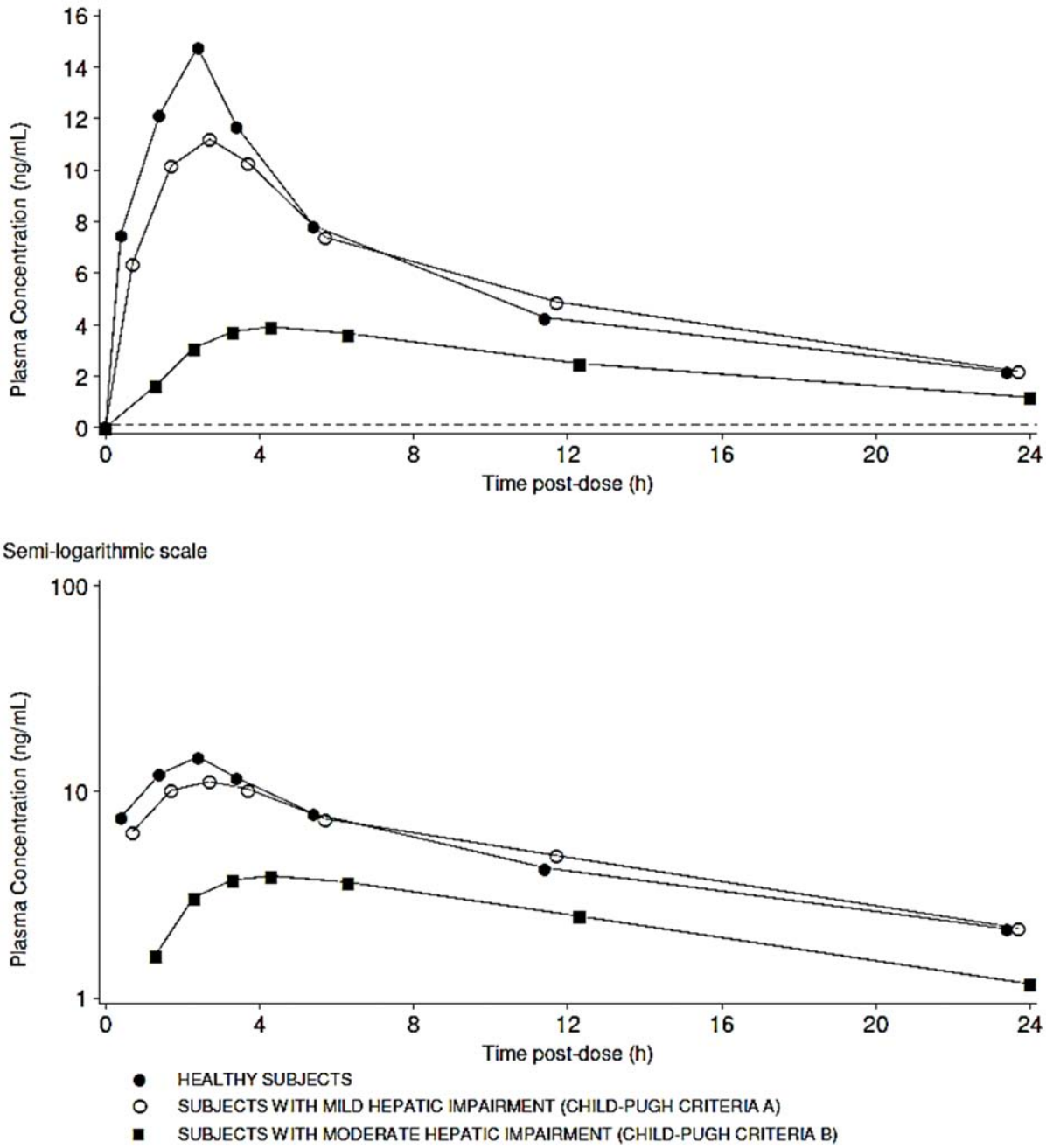


図 2.7.6.3.9-4　軽度肝機能障害群，中等度肝機能障害群，及び肝機能正常群にナルメフェン塩酸塩 20 mg 単回経口投与後のノルナルメフェン 3-O-グルクロニドの血漿中濃度（中央値）－時間プロファイル（ASTS）

＜資料番号 5.3.3.3-03：Panel 10＞

(5)　安全性

(a)　治験薬の曝露状況

軽度肝機能障害群 8 例，中等度肝機能障害群 8 例，肝機能正常群 8 例の合計 24 例に，ナルメフェン塩酸塩 20 mg が単回経口投与された（資料番号 5.3.3.3-03：Listing 1 参照）。

(b)　有害事象

2 例以上に発現した有害事象を表 2.7.6.3.9-6 に示した。また，すべての有害事象を表 2.7.6.3.9-7，重症度別有害事象及び副作用を表 2.7.6.3.9-8～表 2.7.6.3.9-10 に示した。

有害事象の発現割合は，軽度肝機能障害群 88%（7/8 例），中等度肝機能障害群 75%（6/8 例），肝機能正常群 63%（5/8 例）であった。最も発現割合の高い有害事象は疲労であり，軽度肝機能障害群及び肝機能正常群で報告された。発現したすべての疲労は軽度であり，治験薬との関連性は否定されなかった。

表 2.7.6.3.9-6　　2 例以上に発現した有害事象（ASTS）

	20 mg Nalmefene		
Preferred term	Normal hepatic function (N = 8)	Mild hepatic impairment (N = 8)	Moderate hepatic impairment (N = 8)
疲労	4 (50%) [4]	7 (88%) [8]	
傾眠	2 (25%) [2]	1 (13%) [1]	2 (25%) [2]
浮動性めまい	2 (25%) [2]	1 (13%) [1]	
末梢性浮腫		1 (13%) [1]	1 (13%) [1]
睡眠障害		2 (25%) [2]	

MedDRA Version 13.0
N = number of subjects
[ ] = number of adverse events
＜資料番号 5.3.3.3-03：Panel 14＞

(c)　治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

重症度別有害事象及び副作用を表 2.7.6.3.9-8～表 2.7.6.3.9-10 に示した。

発現した有害事象の多くが，治験責任医師により治験薬との関連性を「possible」又は「probable」と判断された。中等度肝機能障害群の末梢性浮腫 1 件及び肝機能正常群の背部痛 1 件（いずれも中等度）を除き，いずれの副作用も軽度であった。

(d)　死亡，その他の重篤な有害事象

i)　死亡

本治験で死亡は報告されなかった。

ii)　その他の重篤な有害事象

本治験でその他の重篤な有害事象は認められなかった。

(e)　投与中止に至った有害事象

本治験で投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(f) 臨床検査

臨床的に重要な臨床検査値(クレアチニンクリアランスを含む)の変動は認められなかった。

(g) バイタルサイン及び体重

臨床的に重要なバイタルサイン及び体重の変動は認められなかった。

(h) 心電図検査

臨床的に重要な心電図検査値の変動は認められなかった。

(6) 結論

- ナルメフェン塩酸塩 20 mg 単回経口投与時の $AUC_{0\text{-}inf}$ の平均値に基づくナルメフェンの全身曝露量は, 軽度及び中等度肝機能障害群では肝機能正常群に比べ, それぞれ 1.53 及び 2.87 倍と高かった。
- いずれの群でもナルメフェンの吸収は速やかで，t_{max} の中央値に群間差は認められなかった。ナルメフェンの C_{max} は，中等度肝機能障害群では，肝機能正常群に比べ 1.72 倍，軽度肝機能障害群に比べ 1.54 倍と高かった。
- ナルメフェンの $t_{1/2}$ は各群で同程度であった。ナルメフェンの CL/F 及び V_z/F は，肝機能障害の重症度が高くなるに従って低下した。
- ナルメフェン 3-O-グルクロニドの $AUC_{0\text{-}inf}$ は軽度肝機能障害群で高く，ノルナルメフェン 3-O-グルクロニドの $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} は中等度肝機能障害群で他の群より低かった。これら以外の，$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} を用いて評価した代謝物の全身曝露量は，肝機能障害群と肝機能正常群でほぼ同程度であった。
- それぞれの代謝物は速やかに生成され，t_{max} の中央値に群間差は認められなかった。すべての代謝物の $t_{1/2}$ は各群で同程度であったが, MR の平均値は肝機能障害の重症度が高くなるに従って低下した。
- ナルメフェンは，軽度及び中等度肝機能障害患者で安全かつ忍容性良好であり，安全性プロファイルは肝機能正常者と同様であった。

2.7.6.3.9.4　付録

(1)　有害事象

表 2.7.6.3.9-7　　すべての有害事象（ASTS）

	Healthy subjects		Subjects with mild hepatic impairment (Child-pugh criteria A)		Subjects with moderate hepatic impairment (Child-pugh criteria B)		Overall	
SOC and preferred term[a]	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Total Number of Subjects	8		8		8		24	
Number of Subjects with Adverse Events	5 (63%)	14	7 (88%)	18	6 (75%)	11	18 (75%)	43
全身障害および投与局所様態	4 (50%)	5	7 (88%)	9	1 (13%)	1	12 (50%)	15
疲労	4 (50%)	4	7 (88%)	8			11 (46%)	12
末梢性浮腫			1 (13%)	1	1 (13%)	1	2 (8%)	2
倦怠感	1 (13%)	1					1 (4%)	1
神経系障害	4 (50%)	5	2 (25%)	2	3 (38%)	3	9 (38%)	10
傾眠	2 (25%)	2	1 (13%)	1	2 (25%)	2	5 (21%)	5
浮動性めまい	2 (25%)	2	1 (13%)	1			3 (13%)	3
頭痛	1 (13%)	1					1 (4%)	1
錯感覚					1 (13%)	1	1 (4%)	1
胃腸障害	1 (13%)	1	2 (25%)	2	2 (25%)	2	5 (21%)	5
便秘			1 (13%)	1			1 (4%)	1
変色便			1 (13%)	1			1 (4%)	1
口の感覚鈍麻					1 (13%)	1	1 (4%)	1
悪心	1 (13%)	1					1 (4%)	1
歯痛					1 (13%)	1	1 (4%)	1

表 2.7.6.3.9-7　　すべての有害事象（ASTS）（続き）

SOC and preferred term[a]	Healthy subjects n (%)	E	Subjects with mild hepatic impairment (Child-pugh criteria A) n (%)	E	Subjects with moderate hepatic impairment (Child-pugh criteria B) n (%)	E	Overall n (%)	E
精神障害			2 (25%)	2	1 (13%)	2	3 (13%)	4
睡眠障害			2 (25%)	2			2 (8%)	2
多幸気分					1 (13%)	1	1 (4%)	1
落ち着きのなさ					1 (13%)	1	1 (4%)	1
代謝および栄養障害			1 (13%)	1	1 (13%)	1	2 (8%)	2
食欲減退			1 (13%)	1			1 (4%)	1
高血糖					1 (13%)	1	1 (4%)	1
筋骨格系および結合組織障害	1 (13%)	3					1 (4%)	3
背部痛	1 (13%)	2					1 (4%)	2
筋緊張	1 (13%)	1					1 (4%)	1
眼障害			1 (13%)	1			1 (4%)	1
霧視			1 (13%)	1			1 (4%)	1
感染症および寄生虫症			1 (13%)	1			1 (4%)	1
気管支炎			1 (13%)	1			1 (4%)	1
傷害、中毒および処置合併症					1 (13%)	1	1 (4%)	1
挫傷					1 (13%)	1	1 (4%)	1
臨床検査					1 (13%)	1	1 (4%)	1
血中クレアチニン増加					1 (13%)	1	1 (4%)	1

[a]MedDRA Version 13.0

Sorting is done after SOC code.

n: Number of subjects

E: Number of events

＜資料番号 5.3.3.3-03：Table 19＞

(2) 重症度別有害事象及び副作用

表 2.7.6.3.9-8　　重症度別有害事象及び副作用－軽度肝機能障害群－（ASTS）

	Mild				Moderate			
	Related		Not related		Related		Not related	
Preferred term[a]	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Total Number of Subjects	8		8		8		8	
Subjects with Adverse Events	7 (88%)	17	1 (13%)	1	0		0	
疲労	7 (88%)	8						
睡眠障害	2 (25%)	2						
気管支炎			1 (13%)	1				
便秘	1 (13%)	1						
食欲減退	1 (13%)	1						
浮動性めまい	1 (13%)	1						
変色便	1 (13%)	1						
末梢性浮腫	1 (13%)	1						
傾眠	1 (13%)	1						
霧視	1 (13%)	1						

[a]MedDRA Version 13.0

Sorting is done after number of subjects experiencing the specific adverse event.

There are no severe adverse events for this particular study.

Related is both possible and probably related.

n: Number of subjects

E: Number of events

＜資料番号 5.3.3.3-03：Table 21＞

表 2.7.6.3.9-9　　重症度別有害事象及び副作用－中等度肝機能障害群－（ASTS）

	Mild				Moderate			
	Related		Not related		Related		Not related	
Preferred term[a]	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Total Number of Subjects	8		8		8		8	
Subjects with Adverse Events	4 (50%)	6	4 (50%)	4	1 (13%)	1	0	
傾眠	2 (25%)	2						
血中クレアチニン増加			1 (13%)	1				
挫傷			1 (13%)	1				
多幸気分	1 (13%)	1						
高血糖			1 (13%)	1				
口の感覚鈍麻	1 (13%)	1						
末梢性浮腫					1 (13%)	1		
錯感覚	1 (13%)	1						
落ち着きのなさ	1 (13%)	1						
歯痛			1 (13%)	1				

[a]MedDRA Version 13.0

Sorting is done after number of subjects experiencing the specific adverse event.

There are no severe adverse events for this particular study.

Related is both possible and probably related.

n: Number of subjects

E: Number of events

＜資料番号 5.3.3.3-03：Table 21＞

表 2.7.6.3.9-10　重症度別有害事象及び副作用－肝機能正常群－（ASTS）

	Mild				Moderate			
	Related		Not related		Related		Not related	
Preferred term[a]	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Total Number of Subjects	8		8		8		8	
Subjects with Adverse Events	5 (63%)	13	0		1 (13%)	1	0	
疲労	4 (50%)	4						
浮動性めまい	2 (25%)	2						
傾眠	2 (25%)	2						
背部痛	1 (13%)	1			1 (13%)	1		
頭痛	1 (13%)	1						
倦怠感	1 (13%)	1						
筋緊張	1 (13%)	1						
悪心	1 (13%)	1						

[a]MedDRA Version 13.0

Sorting is done after number of subjects experiencing the specific adverse event.

There are no severe adverse events for this particular study.

Related is both possible and probably related.

n: Number of subjects

E: Number of events

＜資料番号 5.3.3.3-03：Table 21＞

2.7.6.3.10　肝機能障害患者を対象とした単回投与時の薬物動態試験（注射剤 2 mg）（外国人：21 試験，添付資料番号 5.3.3.3-04）【参考資料】

2.7.6.3.10.1 試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	肝機能障害患者（軽度，中等度及び高度）でのナルメフェンの薬物動態プロファイルの特徴を，年齢，人種，性別及び体重をマッチングさせた肝機能正常者を対照として検討する。
試験デザイン	単施設，非盲検
対象	肝機能障害患者及び肝機能正常者
選択基準	1) 年齢が 21～80 歳の男女 2) 身長及び体重が Metropolitan Life Insurance Company standards 1983 の理想値の−20%～+50%に含まれる者。対照の被験者（肝機能正常者）は，肝機能障害患者と年齢（±5 歳又は±10%以内），体重（±25%以内）及び性別をマッチングさせた者。 3) Pugh 分類に基づく軽度，中等度又は高度の肝機能障害患者，又は肝機能正常者 4) スクリーニングの前に同意文書に署名した者
除外基準	1) 身体所見，心電図検査又は臨床検査で臨床的に重要な異常が認められた者（肝機能障害患者は肝機能障害に関連する所見，特に臨床的に重要な貧血は除く） 2) 主要なアレルギー，喘息，アレルギー性皮膚発疹，重要なアレルギー性鼻炎又は薬物過敏症，臨床的に重要な心血管系，造血系，腎臓又は代謝性障害の病歴を有する者 3) 薬物乱用検査が陽性の者及び薬物又はエタノール乱用歴を有する者 4) 妊娠尿検査が陽性又は授乳中の女性 5) 入所前 28 日以内に何らかの治験薬を投与された者又は何らかの治験機器を使用した者（本治験の肝機能検査で使用されるアンチピリン及びガラクトースは除く） 6) 治験薬投与前 24 時間以内にエタノール又はカフェインを摂取した者又は喫煙した者 7) ベースライン前 30 日以内に献血した者 8) ベースライン前 7 日以内に血漿成分献血した者 9) 以下のいずれかの薬物で長期治療を受けている者 カルバマゼピン，クロルイミプラミン，クロラムフェニコール，シメチジン，シプロフロキサシン，エノキサシン，ジスルフィラム，ジルチアゼム，フルコナゾール，フルオキセチン，イソニア

項目	内容
	ジド，イトラコナゾール，ケトコナゾール，オメプラゾール，経口避妊薬，フェノバルビタール，フェニルブタゾン，フェニトイン，ピロキシカム，リファンピン，スルフィンピラゾン，チオリダジン，トロレアンドマイシン，バルプロ酸，ベラパミル
使用薬剤， ロット番号	**被験薬** ナルメフェン塩酸塩注射剤 1.0 mg/mL：[redacted]
用量及び投与方法	ナルメフェン塩酸塩 2.0 mg を 15 秒かけて静脈内ボーラス投与した。
投与期間	単回投与
目標被験者数	24 例（軽度肝機能障害群：4 例，中等度肝機能障害群：4 例，高度肝機能障害群：4 例，肝機能正常群：12 例）
目標被験者数の 設定根拠	目標被験者数について統計学的な算定は行っていない。
主な併用薬の規定	**併用禁止薬/療法** カルバマゼピン，クロルイミプラミン，クロラムフェニコール，シメチジン，シプロフロキサシン，エノキサシン，ジスルフィラム，ジルチアゼム，フルコナゾール，フルオキセチン，イソニアジド，イトラコナゾール，ケトコナゾール，オメプラゾール，経口避妊薬，フェノバルビタール，フェニルブタゾン，フェニトイン，ピロキシカム，リファンピン，スルフィンピラゾン，チオリダジン，トロレアンドマイシン，バルプロ酸，ベラパミル
評価項目	**薬物動態** ナルメフェン及びナルメフェン抱合体の血漿中薬物動態パラメータ：$t_{1/2}$，k_{el}，AUC_{0-48}，AUC_{0-inf}，C_{max}，t_{max}，CL ナルメフェン及びナルメフェン抱合体の尿中排泄パラメータ：CL_r アンチピリン（肝代謝の指標）及びガラクトース（肝血流量の指標）の CL **安全性** バイタルサイン，臨床検査値，身体所見，有害事象
解析方法	ナルメフェンの CL を各肝機能障害群と肝機能正常群の間で比較した。更に，ナルメフェンの CL とアンチピリン及びガラクトースの CL との関係を，従属変数にアンチピリン及びガラクトースの CL，独立変数にナルメフェンの CL を用いた線形回帰モデルで解析した。ナルメフェン及びナルメフェン抱合体の血漿中薬物動態パラメータ及び CL_r は分散分析を用いて解析した。
治験依頼者	[redacted]
治験実施医療機関	米国 1 施設
治験期間	19[redacted] 年 [redacted] 月～19[redacted] 年 [redacted] 月

2.7.6.3.10.2 治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.3.10-1（全治験期間），表 2.7.6.3.10-2［肝機能検査 1（アンチピリン投与）］，表 2.7.6.3.10-3［肝機能検査 2（ガラクトース投与）］に示した。また，ナルメフェン投与時の治験スケジュールを以下に示した。

肝機能検査 2 を実施後 7 日以上経過した日の夕刻に被験者を来院させ，尿薬物乱用検査及び血清妊娠検査（女性）を実施した。翌朝，ナルメフェン塩酸塩 2.0 mg を 15 秒かけて静脈内投与した。ナルメフェン投与後 1，3，5，10，15，30 及び 45 分，1，2，3，4，5，6，8，10，12，14，18，24，36 及び 48 時間に採血（各 6 mL）した。ナルメフェンの蛋白結合測定用の追加の採血（5 mL）を投与後 1 及び 24 時間の時点で実施した。蓄尿は，ナルメフェン投与後 0～4，4～8，8～12，12～24，24～36 及び 36～48 時間に実施した。クレアチニンクリアランスは，ナルメフェン投与後 24～48 時間の蓄尿及びナルメフェン投与後 24 及び 48 時間の血漿試料を用いて算出した。

すべての被験者に対し，治験終了後 48 時間以内に最終の身体所見，心電図検査及び臨床検査を実施した。

表 2.7.6.3.10-1　　治験スケジュール—全治験期間—

	SCREENING	LIVER TESTS (Parts 1 & 2)	NALMEFENE TEST (Part 3)	POST STUDY TESTING
Day	-21 - 0	-21 - 0	0 - 2	2 - 3
Informed Consent	x			
Medical History	x			
Complete Physical Examination	x			x
12-Lead ECG	x			x
Laboratory Tests	x			x
Vital Signs and Temperature	x	x	x	x
Liver Profile		x		
Creatinine Clearance		x		
*Drugs of Abuse	x	x	x	
*Pregnancy Test (women of childbearing potential)	x	x	x	
Nalmefene Pharmacokinetics			x	
*Brief History and Physical Examination		x	x	
Adverse Reactions (at each visit)		x	x	x

* was repeated if the subject left the Research Unit and was readmitted for any part of the study.

Liver tests (Parts 1 and 2)：ナルメフェン投与前 21 日以内に被験者を 2 回来院させ，肝機能検査 1（アンチピリン投与）及び 2（ガラクトース投与）を実施した。

＜資料番号 5.3.3.3-04：Section 6.1，APPENDICES A.2 Final version of Protocol APPENDIX II STUDY FLOW CHART＞

表 2.7.6.3.10-2　治験スケジュール—肝機能検査 1（アンチピリン投与）—

Antipyrine Time	Pre	0	1h	2h	4h	8h	12h	24h	32h	48h	56h	72h
Admission to Clinic	x											
Brief History & Physical Examination	x											
Vital Signs	x		x		x	x		x		x		
Drug of Abuse Screen	x											
Pregnancy Screen	x											
Administer Antipyrine*		x										
Saliva Sample			x	x	x	x	x	x	x	x	(x)	(x)
Urine Collection		I-	---	--	---	---	--	II-	--	I(I	---	I)
Adverse Events (monitored continually)		x	x	x	x	x	x	x	x	x	(x)	(x)

Tests were scheduled at volunteers convenience within 21 days of Nalmefene Pharmacokinetics.

( ) If indicated for hepatic insufficiency

Saliva sample, Urine collection：アンチピリン投与前の唾液及び尿も採取した。

＜資料番号 5.3.3.3-04：Section 6.1，APPENDICES A.2 Final version of Protocol APPENDIX II STUDY FLOW CHART＞

表 2.7.6.3.10-3　治験スケジュール―肝機能検査 2（ガラクトース投与）―

Galactose Time	Pre	0	80m	90m	100m
Admission to Clinic	x				
Brief History & Physical Examination	x				
Vital Signs	x				
Heparin Lock	x				
Drug of Abuse Screen	x				
Pregnancy Screen	x				
Administer Galactose		x			
Pharmacokinetic Blood Sample Galactose	x		x	x	x
Adverse Events (monitored continually)		x	x	x	x

Tests were scheduled at volunteers convenience within 21 days of Nalmefene Pharmacokinetics.

Administer Galactose：5%ガラクトース溶液 10 mL を静脈内ボーラス投与し，その後，肝機能正常者には 1 時間に 100 mL の速度で，肝機能障害患者には 1 時間に 75 mL の速度で 5%ガラクトース溶液を 100 分間持続注入した。

＜資料番号 5.3.3.3-04：Section 6.1，APPENDICES A.2 Final version of Protocol APPENDIX II STUDY FLOW CHART＞

2.7.6.3.10.3 試験結果

(1) 被験者の内訳

24 例（軽度肝機能障害群 4 例，中等度肝機能障害群 5 例，高度肝機能障害群 3 例，肝機能正常群 12 例）が組入れられ，全例が治験を完了した。

(2) 解析したデータセット

治験を完了した 24 例を肝機能（アンチピリン及びガラクトース）及びナルメフェンの薬物動態の解析対象とした。

軽度肝機能障害患者の 1 例（被験者番号 [redacted]）は，ナルメフェン投与後 18 及び 48 時間の時点で血漿中ナルメフェン濃度に 2 点の外れ値を示した。軽度肝機能障害患者及び肝機能障害患者全体でのナルメフェン及びナルメフェン抱合体の血漿中濃度の解析は，これら 2 点の外れ値を含めた場合及び除外した場合の両方で実施した。

(3) 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.3.10-4 に示した。

年齢，体重又は人種の分布に肝機能障害群と肝機能正常群との間で差は認められなかった。

表 2.7.6.3.10-4　　人口統計学的及び他の基準値の特性

Summary of Demographics		
	Normal Subjects N = 12	Hepatically Impaired Subjects N = 12
Age (yrs) Mean Range	 48.2 22.0 - 73.5	 47.9 25.9 - 75.4
Weight (kg) Mean Range	 81.9 56.0 - 109.6	 89.0 61.3 - 139.8
Gender Female Male	 2 10	 2 10
Race Black Caucasian Oriental	 1 10 1	 2 10 0
Source: Table 9.2, Appendix C.9.2		

＜資料番号 5.3.3.3-04：Section 9.2＞

(4) 薬物動態

血漿中ナルメフェン濃度推移を図 2.7.6.3.10-1 に，血漿中ナルメフェン抱合体濃度推移を図 2.7.6.3.10-2 に並びに血漿中ナルメフェン濃度の信頼限界を図 2.7.6.3.10-3（0～48 時間）及び図 2.7.6.3.10-4（4～48 時間）に，ナルメフェン及びナルメフェン抱合体の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.3.10-5 に，ナルメフェン及びナルメフェン抱合体の CL_r を表 2.7.6.3.10-6 に，アンチピリン及びガラクトースの CL とナルメフェンの CL との相関性を図 2.7.6.3.10-5 に示した。

ナルメフェンの薬物動態パラメータでは，肝機能障害群と肝機能正常群との間で，$AUC_{0\text{-}48}$（$p = 0.048$），$AUC_{0\text{-}inf}$（$p = 0.050$）及び CL（$p = 0.022$）に差が認められた（資料番号 5.3.3.3-04：Appendix C Table C.9.6.2.1 参照）。k_{el}，C_{max} 及び t_{max} には差が認められなかった。

ナルメフェン抱合体の薬物動態パラメータでは，肝機能障害群と肝機能正常群との間で t_{max}（$p = 0.035$）にのみ差が認められた（資料番号 5.3.3.3-04：Appendix C Table C.9.6.3.1 参照）。

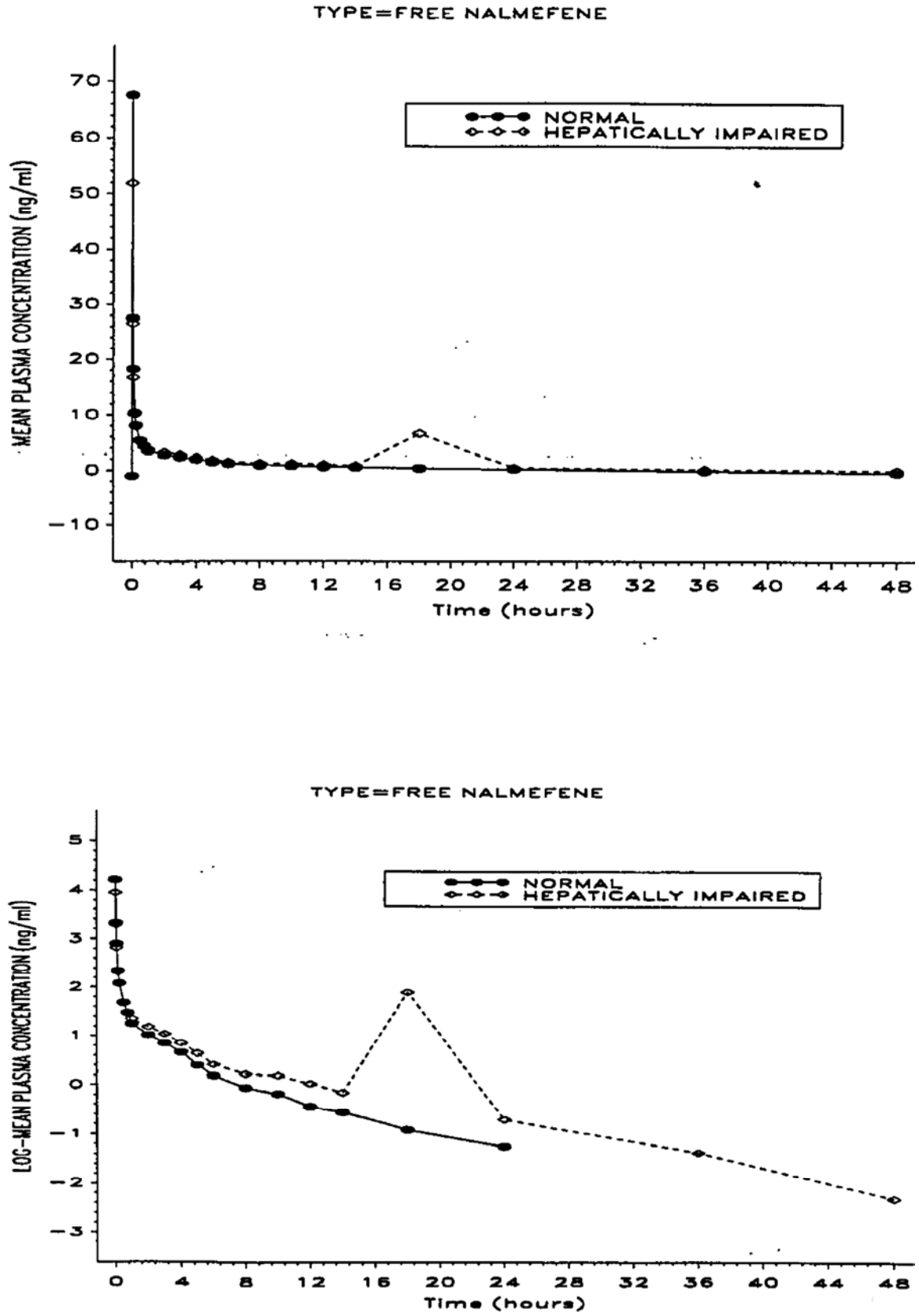
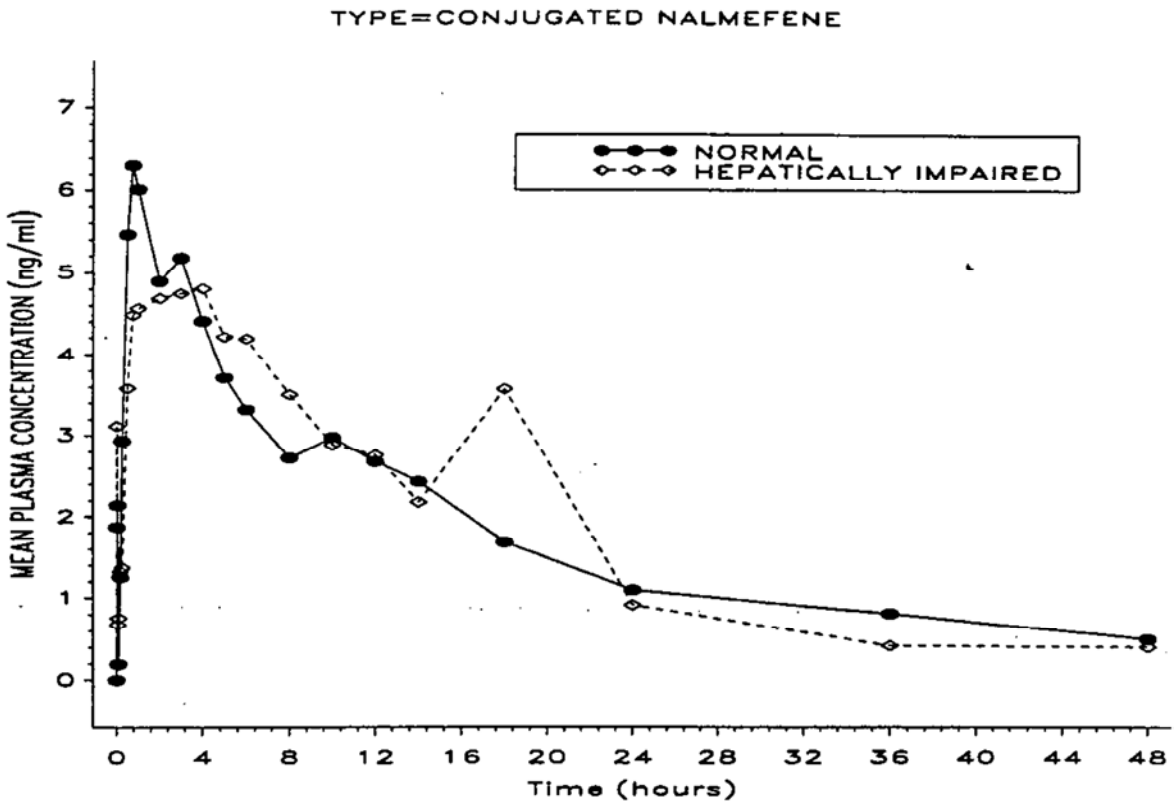


図 2.7.6.3.10-1　　血漿中ナルメフェン濃度推移（平均値）

＜資料番号 5.3.3.3-04：Figure 9.6.2＞



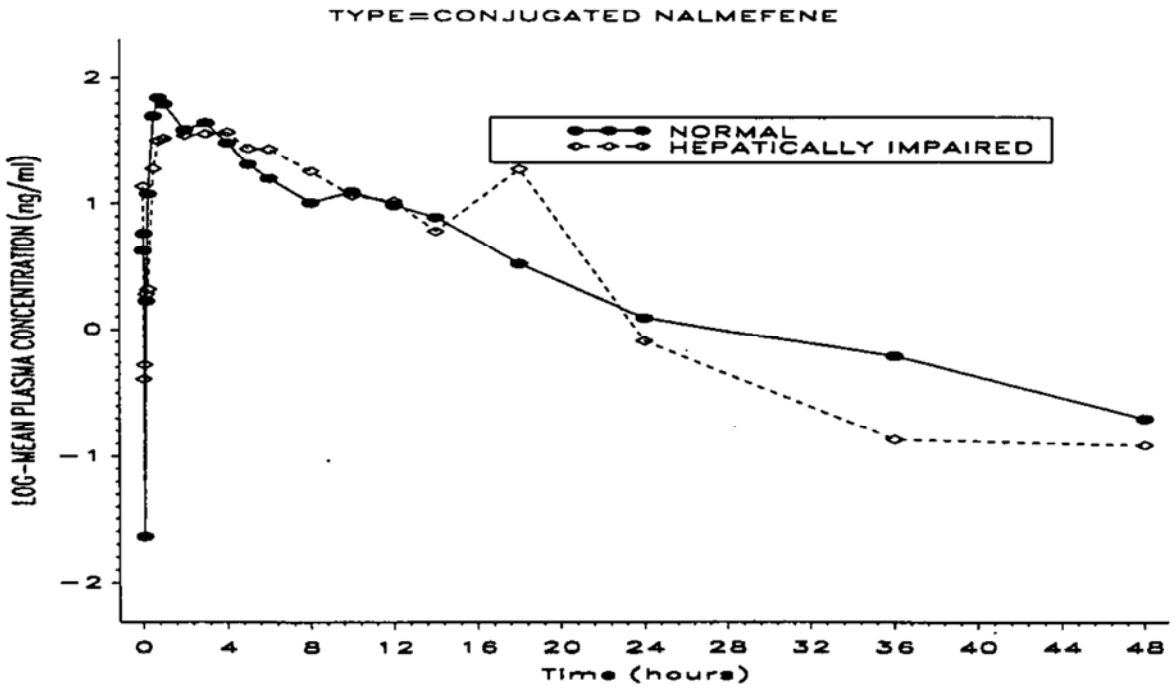
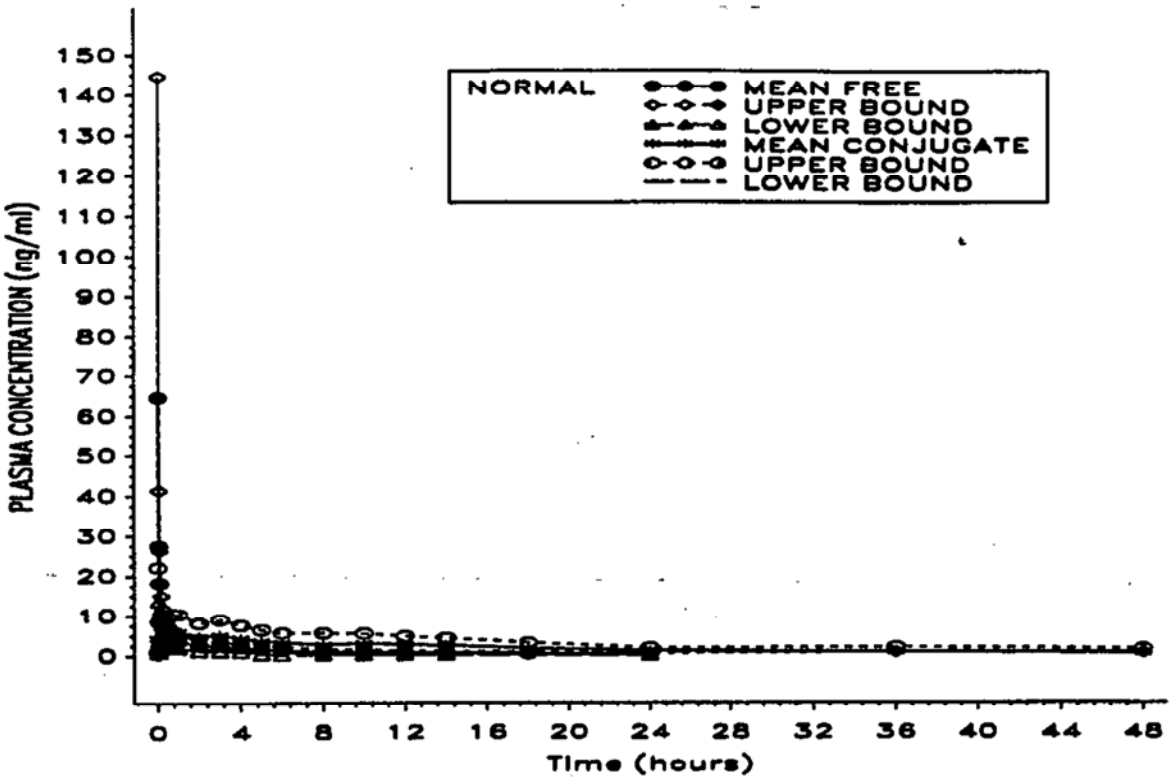


図 2.7.6.3.10-2　　血漿中ナルメフェン抱合体濃度推移（平均値）

＜資料番号 5.3.3.3-04：Figure 9.6.2＞



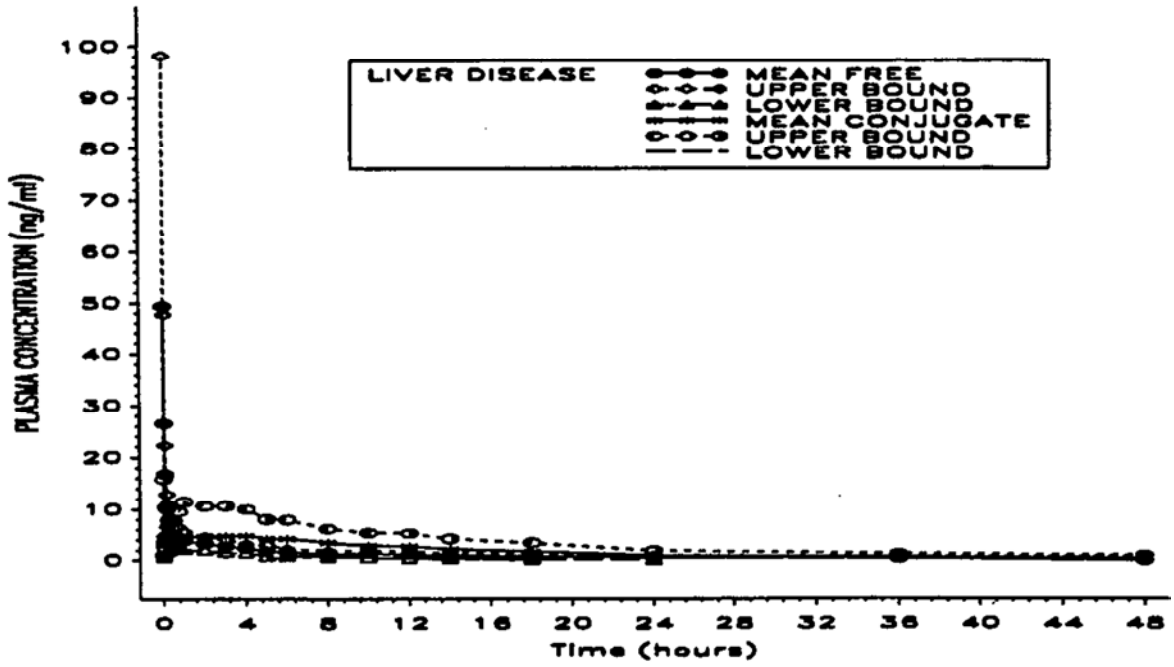


図 2.7.6.3.10-3　　血漿中ナルメフェン濃度の信頼限界（0～48 時間，平均値）

＜資料番号 5.3.3.3-04：Figure 9.6.3＞

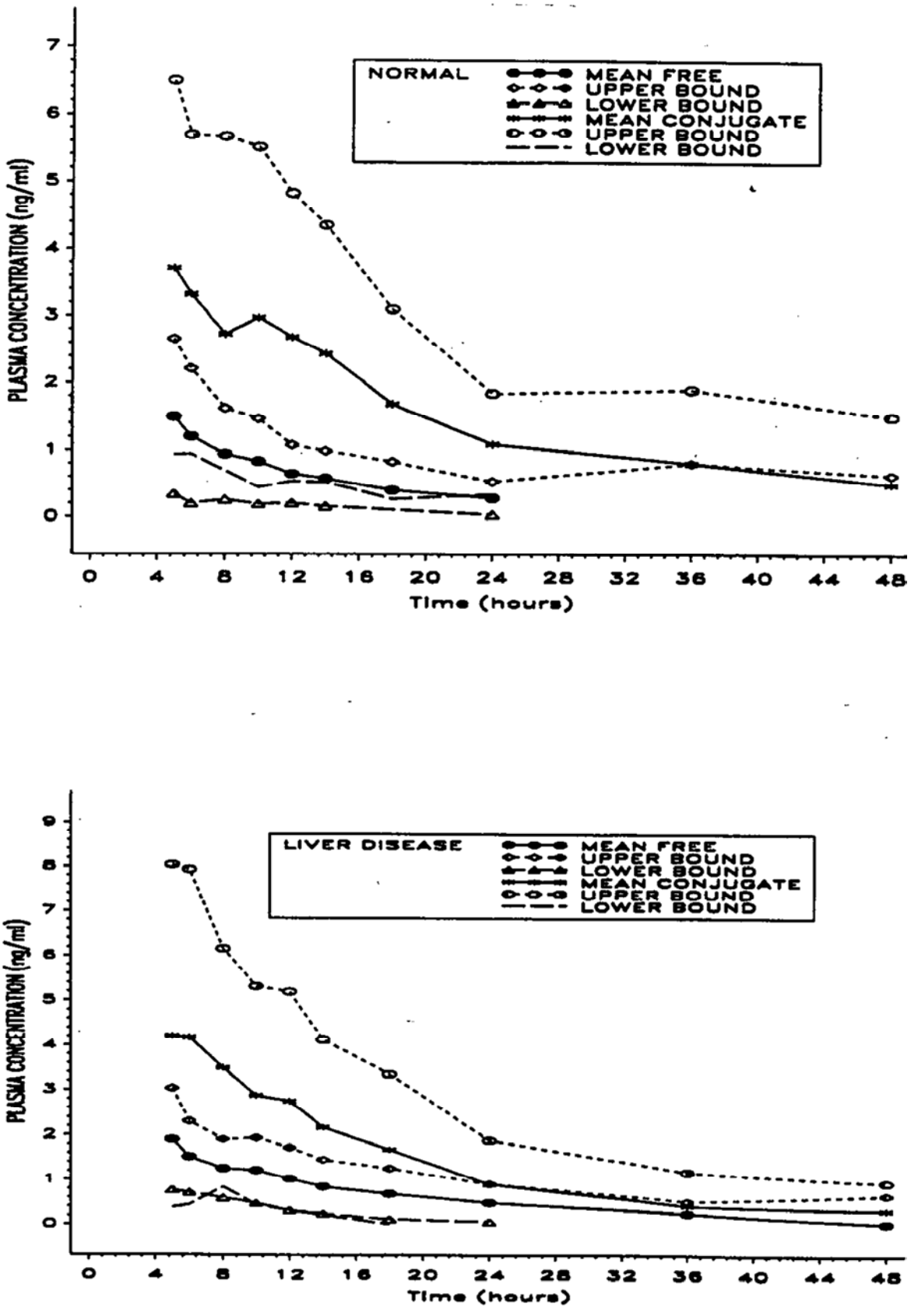


図 2.7.6.3.10-4　　血漿中ナルメフェン濃度の信頼限界（4～48 時間，平均値）

＜資料番号 5.3.3.3-04：Figure 9.6.4＞

表 2.7.6.3.10-5　ナルメフェン及びナルメフェン抱合体の血漿中薬物動態パラメータ（平均値）

Summary of the Pharmacokinetic Parameters - Plasma (Free and Conjugated)**					
	Normal Subjects	Hepatically Impaired Subjects			
	Pooled N = 12	Pooled N = 12	Mild N = 4	Moderate N = 5	Severe N = 3
Mean Plasma Half-Life (hr)					
Free	10.1681	11.8838	11.2189	12.2379	12.1800
Conjugated	13.8745	10.2524	7.9593	11.2372	11.6684
Elimination Rate Constant (1/hr)					
Free	0.0716	0.0565	0.0527	0.0588	0.0579
Conjugated	0.0596	0.0724	0.0914	0.0640	0.0612
Mean AUC_{0-48} (ng/hr/ml)					
Free	32.3865	42.6215*	33.0665	46.6677	48.6180
Conjugated	77.5190	76.4212	65.9424	99.2855	52.2858
Mean AUC_{0-Inf} (ng/hr/ml)					
Free	34.3092	45.1789*	34.4093	49.7442	51.9296
Conjugated	89.4535	80.7406	67.9357	105.7249	56.1730
Mean Maximum Plasma Concentration (ng/ml)					
Free	62.9096	50.2208	56.9550	58.3220	27.7400
Conjugated	8.3485	6.9428	5.8850	9.3467	4.3467
Mean Time of Maximum Plasma Concentration (hr)					
Free	0.0300	0.0369	0.0325	0.0280	0.0577
Conjugated	0.6142	2.1283*	2.1250	3.2120	0.3267
Mean Total Body Clearance (L/hr/kg)					
Free	0.7856	0.5635*	0.6129	0.5297	0.5538
* Significant at .05 significance level normal vs hepatically impaired subjects **Excluding subject [redacted] outliers at 18 and 48 hours					

＜資料番号 5.3.3.3-04：Section 2.8.1＞

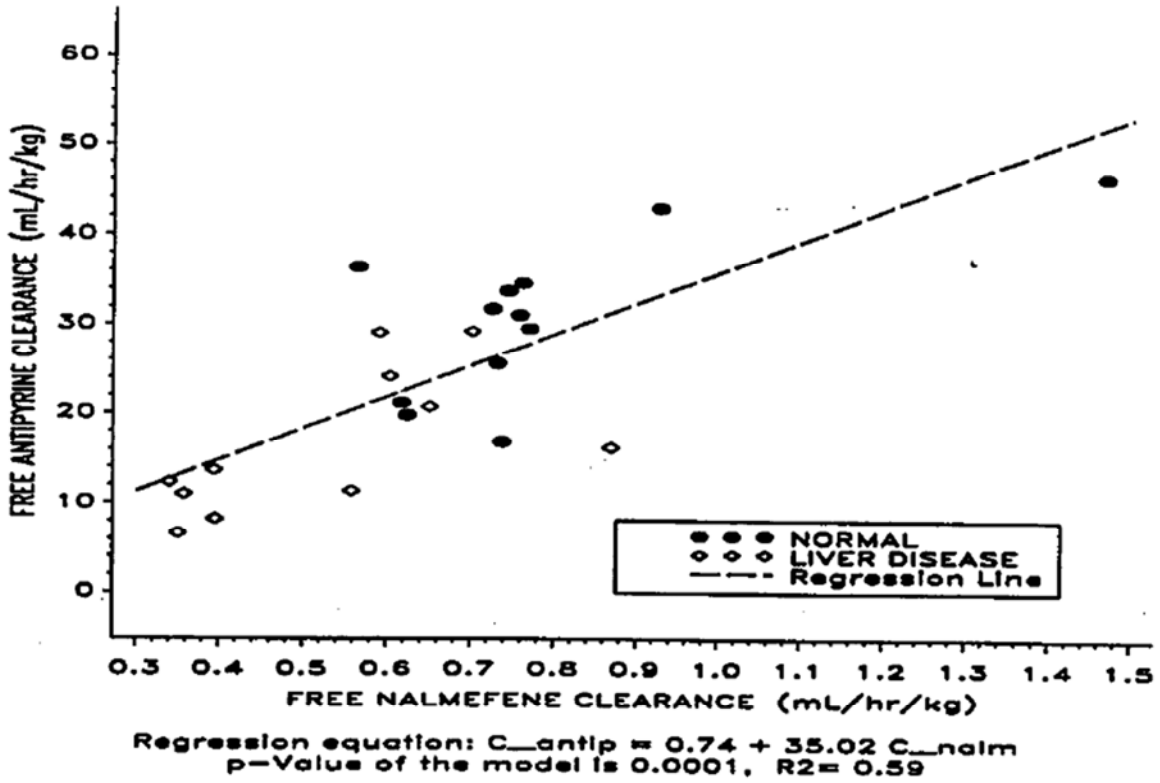
ナルメフェンの CL_r（平均値 ± 標準偏差）は肝機能障害群及び肝機能正常群でそれぞれ 0.0561 ± 0.0209 L/hr/kg 及び 0.0780 ± 0.0419 L/hr/kg（p = 0.147）であった（資料番号 5.3.3.3-04：Table 9.7.2.2, Appendix C Table C.9.7.2.1 参照）。

表 2.7.6.3.10-6　ナルメフェン及びナルメフェン抱合体の CL_r（平均値）

Summary of Mean Renal Clearance of Nalmefene 0 - 48 hr (L/hr/kg)					
	Normal Subjects	Hepatically Impaired Subjects			
	Pooled N = 12	Pooled N =11**	Mild N = 3	Moderate N = 5	Severe N = 3
Free	0.0780	0.0561	0.0670	0.0520	0.0519
Conjugated	0.1147	0.1067	0.1141	0.0795	0.1421
* Significant at .05 significance level normal vs hepatically impaired subjects ** Excluding Subject [redacted] outliers at 18 and 48 hours					

＜資料番号 5.3.3.3-04：Section 2.8.1＞

肝代謝速度に及ぼす肝機能障害の影響を検討するため，唾液中アンチピリン濃度推移の非線形回帰分析から被験者ごとのアンチピリンの CL を算出した。また，肝血流量に及ぼす肝機能障害の影響を検討するため，ガラクトースの CL を算出した。ナルメフェンの CL は肝機能障害群で肝機能正常群に比べ 28%低かった（それぞれ 0.5635 L/hr/kg 及び 0.7856 L/hr/kg）。ナルメフェンの CL はアンチピリン及びガラクトースの CL と正の相関性を示した（資料番号 5.3.3.3-04：Appendix C Table C.9.5 参照）。



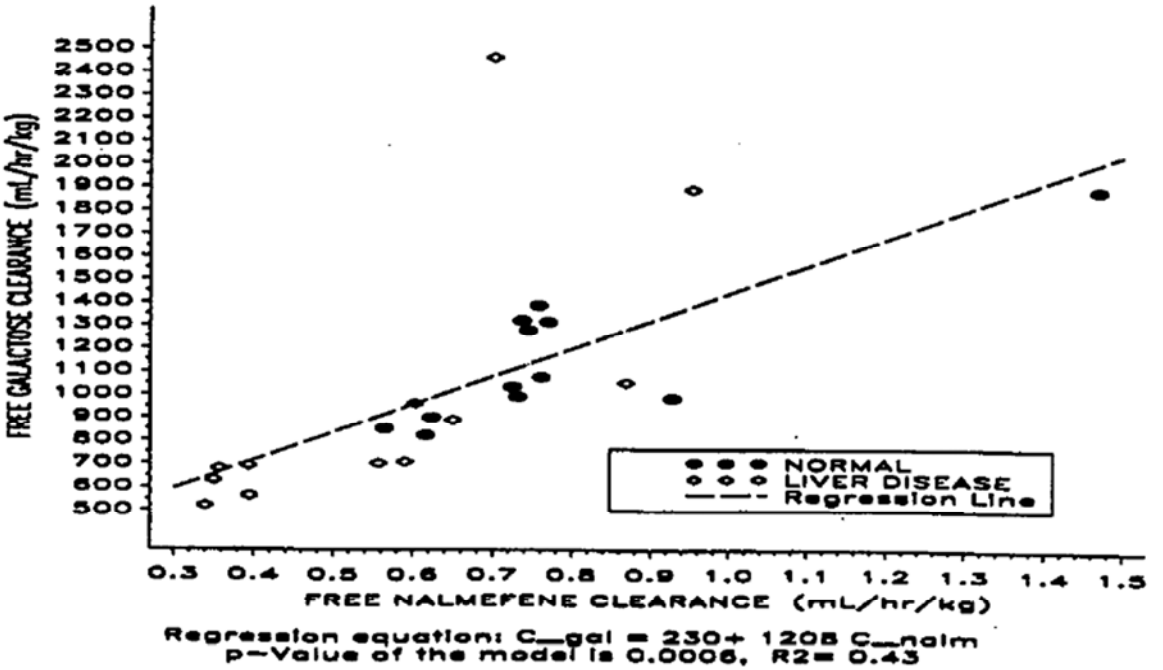


図 2.7.6.3.10-5　　アンチピリン及びガラクトースの CL とナルメフェンの CL との相関性

＜資料番号 5.3.3.3-04：Figure 9.5＞

(5) 安全性

(a) 治験薬の曝露状況

24 例にナルメフェン塩酸塩 2.0 mg が単回静脈内投与された。

(b) 有害事象

すべての有害事象を表 2.7.6.3.10-7 に示した。

全体で最も多く認められた有害事象は，悪心及び浮動性めまいであった。いずれも 3 例に認められた。次いで，頭痛が 2 例に認められた。他のすべての有害事象は 1 例でのみ認められた。肝機能障害群と肝機能正常群の間で，有害事象発現例数に差は認められなかった。すべての有害事象は重症度が軽度又は中等度であり，一過性であった。

表 2.7.6.3.10-7　すべての有害事象

	Normal Subjects	Hepatically Impaired Subjects			
	Pooled	Pooled	Mild	Moderate	Severe
	N = 12	N = 12	N = 4	N = 5	N = 3
Adverse Event	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Any Adverse Events	4 (33.3)	5 (41.7)	2 (50.0)	2 (40.0)	1 (33.3)
Body					
腹痛	0 (0)	1 (8.3)	0 (0)	0 (0)	1 (33.3)
胸痛	1 (8.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
頭痛	2 (16.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
注射部位炎症	0 (0)	1 (8.3)	1 (25.0)	0 (0)	0 (0)
疼痛	0 (0)	1 (8.3)	1 (25.0)	0 (0)	0 (0)
Cv					
心電図異常	1 (8.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dig					
悪心	2 (16.7)	1 (8.3)	0 (0)	1 (20.0)	0 (0)
Ner					
離人症	0 (0)	1 (8.3)	0 (0)	1 (20.0)	0 (0)
浮動性めまい	1 (8.3)	2 (16.7)	1 (25.0)	1 (20.0)	0 (0)
多幸症	0 (0)	1 (8.3)	0 (0)	1 (20.0)	0 (0)
傾眠	0 (0)	1 (8.3)	1 (25.0)	0 (0)	0 (0)
思考異常	1 (8.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Skin					
発汗	0 (0)	1 (8.3)	0 (0)	1 (20.0)	0 (0)
Ss					
耳の障害	0 (0)	1 (8.3)	0 (0)	0 (0)	1 (33.3)

COSTART を MedDRA version13.0 で読替えた。

＜資料番号 5.3.3.3-04：Section 11.0＞

(c) 治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

4 件の浮動性めまい，3 件の悪心，2 件の頭痛は，治験責任医師によりナルメフェンとの関連

性を「possible」又は「probable」と判断された。

(d) 死亡，その他の重篤な有害事象

i) 死亡

本治験で死亡は報告されなかった。

ii) その他の重篤な有害事象

本治験でその他の重篤な有害事象は，肝機能正常群での心電図異常 1 件であった。

(e) 投与中止に至った有害事象

本治験で投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(f) 臨床検査

生化学検査，血液学的検査及び尿検査において，検査値の上昇及び低下は臨床的に重要なものではなく，ナルメフェン投与との関連性は認められなかった。

(g) バイタルサイン

呼吸数，心拍数及び血圧は，肝機能障害群及び肝機能正常群のいずれでも，ベースラインからの変動は認められず，群間差も認められなかった。

(6) 結論

- ナルメフェンの薬物動態パラメータでは，肝機能障害群と肝機能正常群との間で，$AUC_{0\text{-}48}$（$p = 0.048$），$AUC_{0\text{-}inf}$（$p = 0.050$）及び CL（$p = 0.022$）に差が認められた。k_{el}，C_{max} 及び t_{max} には差が認められなかった。
- ナルメフェン抱合体の薬物動態パラメータでは，肝機能障害群と肝機能正常群との間で，t_{max}（$p = 0.035$）にのみ差が認められた。
- ナルメフェンの CL_r（平均値 ± 標準偏差）は肝機能障害群及び肝機能正常群でそれぞれ 0.0561 ± 0.0209 L/hr/kg 及び 0.0780 ± 0.0419 L/hr/kg（$p = 0.147$）であった。
- ナルメフェンの CL は肝機能障害群で肝機能正常群に比べ 28%低かった（それぞれ 0.5635 L/hr/kg 及び 0.7856 L/hr/kg）。この差は同一の肝機能障害患者及び肝機能正常者で評価された総合的肝機能の有用な 2 つの指標（肝代謝の一般的指標であるアンチピリン及び肝血流量の指標であるガラクトース）と相関した。
- ナルメフェンの CL は，肝機能障害群と肝機能正常群の間で差が認められたが（$p = 0.022$），差の程度は肝機能障害患者で急性使用する場合に推奨用量の変更が必要になるほどではなかった。
- 有害事象の発現例数は，肝機能障害群と肝機能正常群の間に差は認められなかった。すべての有害事象は重症度が軽度又は中等度であり，一過性であった。重篤な有害事象（心電図異常）が 1 件報告された。

- 死亡は報告されなかった。
- 臨床検査値の上昇及び低下は，ナルメフェン投与に関連したものではなく，臨床的に重要なものではないと考えられた。
- 呼吸数，心拍数及び血圧は，肝機能障害群及び肝機能正常群のいずれでも，ベースラインからの変動は認められず，群間差も認められなかった。
- ナルメフェンの忍容性は全般的に良好であった。

2.7.6.3.11　腎機能障害患者を対象とした単回投与時の薬物動態試験（注射剤 1 mg）（外国人：22 試験，添付資料番号 5.3.3.3-05）【参考資料】

2.7.6.3.11.1 試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	腎機能障害患者でのナルメフェン塩酸塩 1.0 mg 単回静脈内投与の安全性及び薬物動態プロファイルを腎機能正常者と比較検討する。
試験デザイン	単施設，非盲検
対象	腎機能障害患者
選択基準	1) 年齢が 18～80 歳の男女 2) 身長及び体重が Metropolitan Life Insurance Company standards 1983 の理想値の−20%～+40%に含まれる者 3) 末期腎臓病（ESRD）と診断された慢性血液透析患者及び高度な腎機能障害患者（クレアチニンクリアランスが 10～90 mL/min/1.73 m^2） 4) スクリーニングの前に同意文書に署名した者
除外基準	1) 身体所見，心電図検査又は臨床検査で臨床的に重要な異常が認められた者（腎機能障害に関連する所見は除く） 2) 主要なアレルギー，喘息，アレルギー性皮膚発疹，重要なアレルギー性鼻炎又は薬物過敏症，臨床的に重要な心血管系，肝臓，造血系又は代謝性障害の病歴を有する者 3) 薬物乱用検査が陽性の者及び薬物又はエタノール乱用歴を有する者 4) 妊娠尿検査が陽性又は授乳中の女性 5) 入所前 28 日以内に何らかの治験薬を投与された者又は何らかの治験機器を使用した者 6) 治験薬投与前 24 時間以内にエタノール又はカフェインを摂取した者又は喫煙した者 7) ベースライン前 30 日以内に献血した者 8) ベースライン前 7 日以内に血漿成分献血した者 9) 以下のいずれかの薬物で長期治療を受けている者 カルバマゼピン，クロルイミプラミン，クロラムフェニコール，シメチジン，シプロフロキサシン，エノキサシン，ジスルフィラム，ジルチアゼム，フルコナゾール，フルオキセチン，イソニアジド，イトラコナゾール，ケトコナゾール，オメプラゾール，経口避妊薬，フェノバルビタール，フェニルブタゾン，フェニトイン，ピロキシカム，リファンピン，スルフィンピラゾン，チオリダジン，トロレアンドマイシン，バルプロ酸，ベラパミル

項目	内容
使用薬剤, ロット番号	**被験薬** ナルメフェン塩酸塩注射剤 1.0 mg/mL：[redacted]
用量及び投与方法	血液透析後（透析 1 日後以降かつ次回の血液透析の前まで）にナルメフェン塩酸塩 1.0 mg を 15 秒かけて単回静脈内ボーラス投与した［Interdialysis 期（Visit 1）］。1～2 週間の休薬後，血液透析の 4 時間前に再度ナルメフェン塩酸塩 1.0 mg を 15 秒かけて単回静脈内ボーラス投与した［Intradialysis 期（Visit 2）］。
投与期間	2 回の単回投与
目標被験者数	8 例 対照の腎機能正常者の薬物動態データは他試験（Protocol 21）の肝機能正常者のものを用いた。
目標被験者数の 設定根拠	目標被験者数について統計学的な算定は行っていない。
主な併用薬の規定	**併用禁止薬/療法** 治験期間中，併用薬物治療は許容された。
評価項目	**薬物動態** ナルメフェン及びナルメフェン抱合体の血漿中薬物動態パラメータ：$t_{1/2}$，k_{el}，$AUC_{0\text{-}T}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，C_{max}，t_{max}，CL ナルメフェン及びナルメフェン抱合体の尿中排泄パラメータ：CL_r **安全性** バイタルサイン，臨床検査値，身体所見，有害事象
解析方法	ナルメフェン及びナルメフェン抱合体の血漿中薬物動態パラメータは，分散分析を用いて解析した。ナルメフェン及びナルメフェン抱合体の CL_r は要約するのみとした。
治験依頼者	[redacted]
治験実施医療機関	米国 1 施設
治験期間	19[redacted] 年 [redacted] 月～19[redacted] 月 [redacted] 月

2.7.6.3.11.2 治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.3.11-1 に示した。

表 2.7.6.3.11-1　　治験スケジュール

Event/Time	Pre	Baseline 0	5 min	15 min	30 min	1 hr	2 hr	3 hr	4 hr	5[1] hr	6 hr	6.5[1] hr	8[1] hr	9 hr	10 hr	12 hr	18 hr	24 hr	30 hr	36 hr	44 hr	48 hr	[4]Study Comp-letion
Admit to Research Unit	X																						
Medical History & Physical Examination	X[b]																						X
Vital Signs	X[a]		X	X	X	X	X		X		X		X			X	X	X	X	X		X	X
Body Temperature	X[a]																						X
Heparin Lock	X																						
Drug of Abuse Screen	X																						
Pregnancy Test	X																						
Laboratory[a] Tests	X																						X
ECG	X[b]																						X
Administer[c] Nalmefene		X																					
Pharmacokinetic Sample Interdialysis	X	X[a]	X	X	X	X	X	X			X			X		X	X	X		X	X		
Pharmacokinetic Sample Intradialysis	X	X[a]	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X		X		X	
Urine Collection		I-	—	—	—	–	–	–	-I I	–	–	–	I -I	–	–	-I I	–	I I	–	-I I	–	-I	
Adverse Reactions (monitored continually)		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

[a](Vital Signs, Body Temperature, Laboratory Tests) To be done within 5 minutes prior to dosing.

[b](Medical History and Physical Examination, ECG) Within 7 days prior to administration of study drug.

[c](Administer Nalmefene) Subjects undergoing hemodialysis to receive single IV bolus dose over 15 seconds once interdialysis and once intradialysis separated by 7-14 days. (A single IV dose over 15 seconds was administered to subjects who were significantly renally impaired but not on dialysis if needed.)

[d](Study Completion) To be completed within 48 hours after study completion.

[e](Pharmacokinetic Sample Interdialysis, Pharmacokinetic Sample Intradialysis) For all subjects tests to be performed once pre-dose and once upon study completion. Subjects undergoing dialysis had an additional post-study test after the second dosing of nalmefene.

[f]The time points 5, 6.5 and 8 hours included pre-hemodialysis and post-hemodialysis filter samples.

＜資料番号 5.3.3.3-05：APPENDICES A.2 Final Version of Protocol APPENDIX II STUDY FLOW CHART＞

2.7.6.3.11.3 試験結果

(1) 被験者の内訳

9 例が組入れられ，8 例が治験［Interdialysis 期（Visit 1）及び Intradialysis 期（Visit 2）］を完了した。1 例（被験者番号 [redacted]）は組入れ前から腎臓移植の待機中であり，腎臓提供者紹介の連絡を受けて，Interdialysis 期（Visit 1）の途中で治験を中止した。

(2) 解析したデータセット

治験を完了した 8 例を薬物動態の解析対象とした。組入れられた 9 例を安全性の解析対象とした。

対照の腎機能正常者との比較には，他試験（Protocol 21）の肝機能正常者 12 例の薬物動態及び安全性のデータを用いた。

(3) 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.3.11-2 に示した。

腎機能障害患者と腎機能正常者との間で，年齢，体重又は性別に差は認められなかった。人種には差が認められた（p = 0.046，資料番号 5.3.3.3-05：Appendix Table C.9.2 参照）。

表 2.7.6.3.11-2　　人口統計学的及び他の基準値の特性

Summary of Demographics		
	ESRD Subjects N = 9	Normal Subjects N = 12
Age (yrs) Mean Range	 46.55 27.49 - 63.09	 48.2 22.0 - 73.5
Weight (kg) Mean Range	 67.73 52.30 - 79.70	 81.9 56.0 - 109.6
Gender Female Male	 4 5	 2 10
Race Black Caucasian Oriental	 5 4 0	 1 10 1
Source: Table 9.2. Data on normal subjects from protocol 21.		

＜資料番号 5.3.3.3-05：Section 9.1，Table 9.2＞

(4) 薬物動態

ナルメフェン及びナルメフェン抱合体の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.3.11-3 に，CL_r を表 2.7.6.3.11-4 に，血漿中ナルメフェン及びナルメフェン抱合体の濃度推移をそれぞれ図 2.7.6.3.11-1 及び図 2.7.6.3.11-2 に示した。

ナルメフェンの薬物動態パラメータは，Interdialysis 期（Visit 1）の腎機能障害患者と腎機能正常者の間で，$AUC_{0\text{-}inf}$（$p = 0.003$），k_{el}（$p < 0.001$），$t_{1/2}$（$p = 0.003$），CL（$p = 0.038$），C_{max}（$p = 0.006$）及び t_{max}（$p < 0.001$）に差が認められた（資料番号 5.3.3.3-05 : Appendix C Table C.9.5.2 参照）。$AUC_{0\text{-}T}$ には差が認められなかった。Intradialysis 期（Visit 2）の腎機能障害患者と腎機能正常者の間では，$AUC_{0\text{-}T}$（$p = 0.035$），$AUC_{0\text{-}inf}$（$p = 0.006$），k_{el}（$p < 0.001$），$t_{1/2}$（$p = 0.004$）及び t_{max}（$p < 0.001$）に差が認められた（資料番号 5.3.3.3-05：Appendix C Table C.9.5.2 参照）。CL 及び C_{max} には差が認められなかった。

ナルメフェンの CL（平均値 ± 標準偏差）は，腎機能障害患者の Interdialysis 期（Visit 1）で 0.5739 ± 0 .2001 L/hr/kg 及び Intradialysis 期（Visit 2）で 0.5888 ± 0.1819 L/hr/kg であり，腎機能正常者の 0 .7856 ± 0.2342 L/hr/kg に比べそれぞれ 26.9%（$p = 0.038$）及び 25.1 %（$p = 0.052$）低かった（資料番号 5.3.3.3-05：Section 9.5.2, Appendix C Table C.9.5.2 参照）。

ナルメフェンの $t_{1/2}$（平均値 ± 標準偏差）は，腎機能障害患者の Interdialysis 期（Visit 1）で 26.0970 ± 9.8948 時間（$p = 0.003$）及び Intradialysis 期（Visit 2）で 25.6674 ± 17.2533 時間（$p = 0.004$）であり，腎機能正常者の 10.1681 ± 2.2276 時間に比べ長かった（資料番号 5.3.3.3-05 : Section 9.5.2, Appendix C Table C.9.5.2 参照）。

ナルメフェン及びナルメフェン抱合体の CL_r 測定のための尿は，Interdialysis 期（Visit 1）及び Intradialysis 期（Visit 2）にて，被験者番号 [redacted]，[redacted] 及び [redacted] の 3 例でのみ得られた。CL_r は，Interdialysis 期（Visit 1）の被験者番号 [redacted] 及び [redacted] の 2 例及び Intradialysis 期（Visit 2）の被験者番号 [redacted]，[redacted] 及び [redacted] の 3 例で算出された。ナルメフェンの CL_r（平均値 ± 標準偏差）は，腎機能障害患者の Interdialysis 期（Visit 1）で 0.0107 ± 0.0009 L/hr/kg（N = 2）及び Intradialysis 期（Visit 2）で 0.0117 ± 0.0053 L/hr/kg（N = 3）であり，腎機能正常者では 0.0780 ± 0.0419 L/hr/kg（$p = 0.15$）であった（資料番号 5.3.3.3-05 : Table 9.6.2.2，Section 11.0 参照）。ナルメフェン抱合体の CL_r（平均値 ± 標準偏差）は，Interdialysis 期（Visit 1）で 0.0037 ± 0.0027 L/hr/kg（N = 2）及び Intradialysis 期（Visit 2）で 0.0036 ± 0.0014 L/hr/kg（N = 3）であった（資料番号 5.3.3.3-05 : Table 9.6.3.2 参照）。

表 2.7.6.3.11-3　ナルメフェン及びナルメフェン抱合体の血漿中薬物動態パラメータ（平均値）

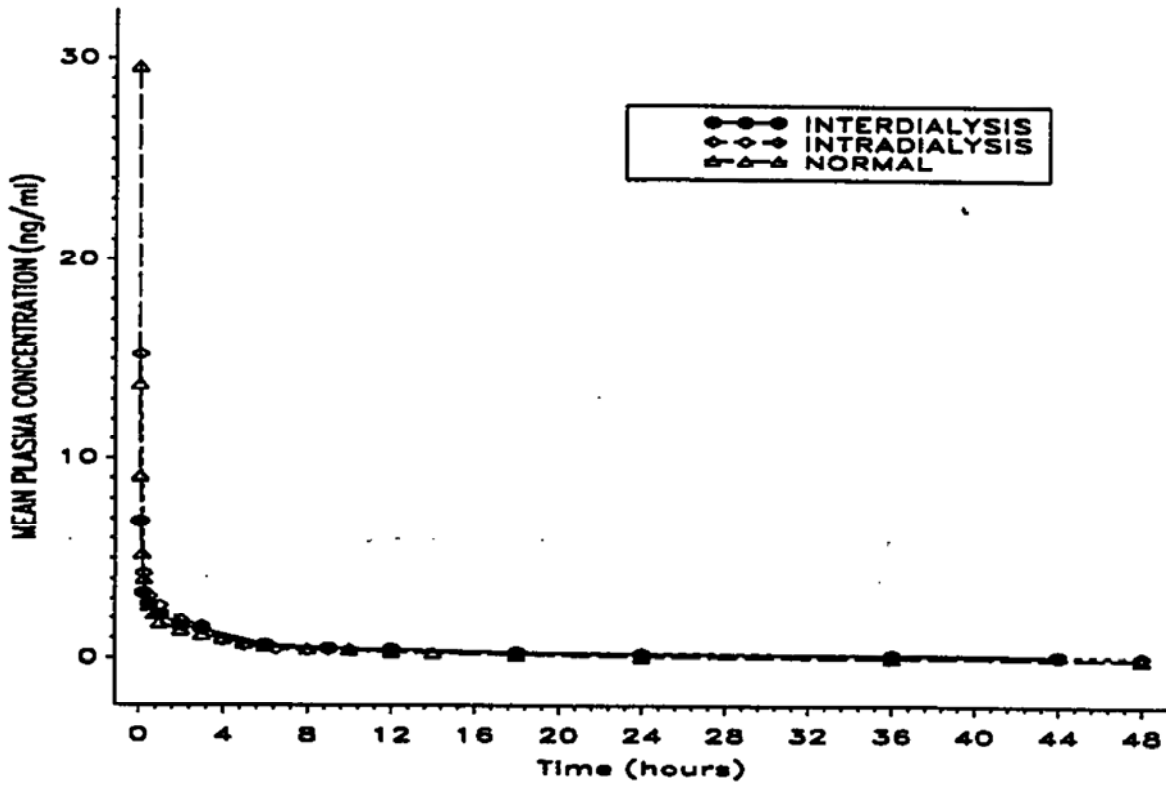
Summary of Pharmacokinetic Parameters - Plasma			
	Normal Subjects	Renally Impaired Subjects	
	(from protocol 21) N = 12	Interdialysis N = 8	Intradialysis N = 8
Mean Plasma Half-Life (hr)			
Free	10.1681	26.0970*	25.6674*
Conjugated	13.8745	27.2591	21.5971
Elimination Rate Constant (1/hr)			
Free	0.0716	0.0298*	0.0332*
Conjugated	0.0596	0.0384*	0.0369*
Mean $AUC_{0\text{-}T}$ (ng/hr/ml)			
Free	16.1932	21.7046	22.1953*
Conjugated	38.7595	233.3683*	170.9990
Mean $AUC_{0\text{-}Inf}$ (ng/hr/ml)			
Free	17.1546	28.3702*	27.4780*
Conjugated	44.7268	384.2894*	235.2910*
Mean Maximum Plasma Concentration (ng/ml)			
Free	31.4548	6.8513*	15.2300
Conjugated	4.1742	7.5619*	6.4601*
Mean Time of Maximum Plasma Concentration (hr)			
Free	0.0300	0.0833*	0.0833*
Conjugated	0.6142	10.4938*	4.9354*
Mean Total Body Clearance (L/hr/kg)			
Free**	0.7856	0.5739*	0.5888
* Significant at .05 significance level normal subjects vs inter- or intradialysis ** N = 3			

＜資料番号 5.3.3.3-05：Section 2.8.1＞

表 2.7.6.3.11-4　ナルメフェン及びナルメフェン抱合体の CL_r（平均値）

Summary of Mean Renal Clearance of Nalmefene 0 - T* (L/hr/kg)			
	Normal Subjects	Renally Impaired Subjects	
	(from Protocol 21) N = 12	Interdialysis N = 2	Intradialysis N = 3
Free	0.0780	0.0107	0.0117
Conjugated	0.1147	0.0037	0.0036
* T = 44 hrs interdialysis, 48 hrs intradialysis, 48 hrs normal subjects			

＜資料番号 5.3.3.3-05：Section 2.8.1＞



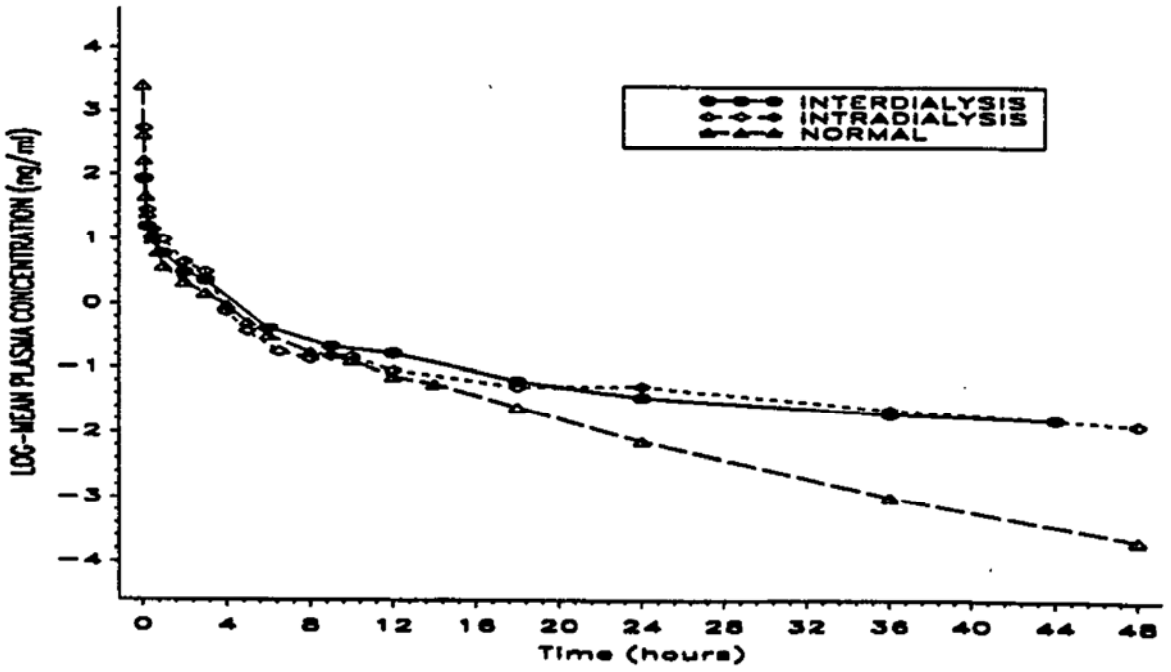
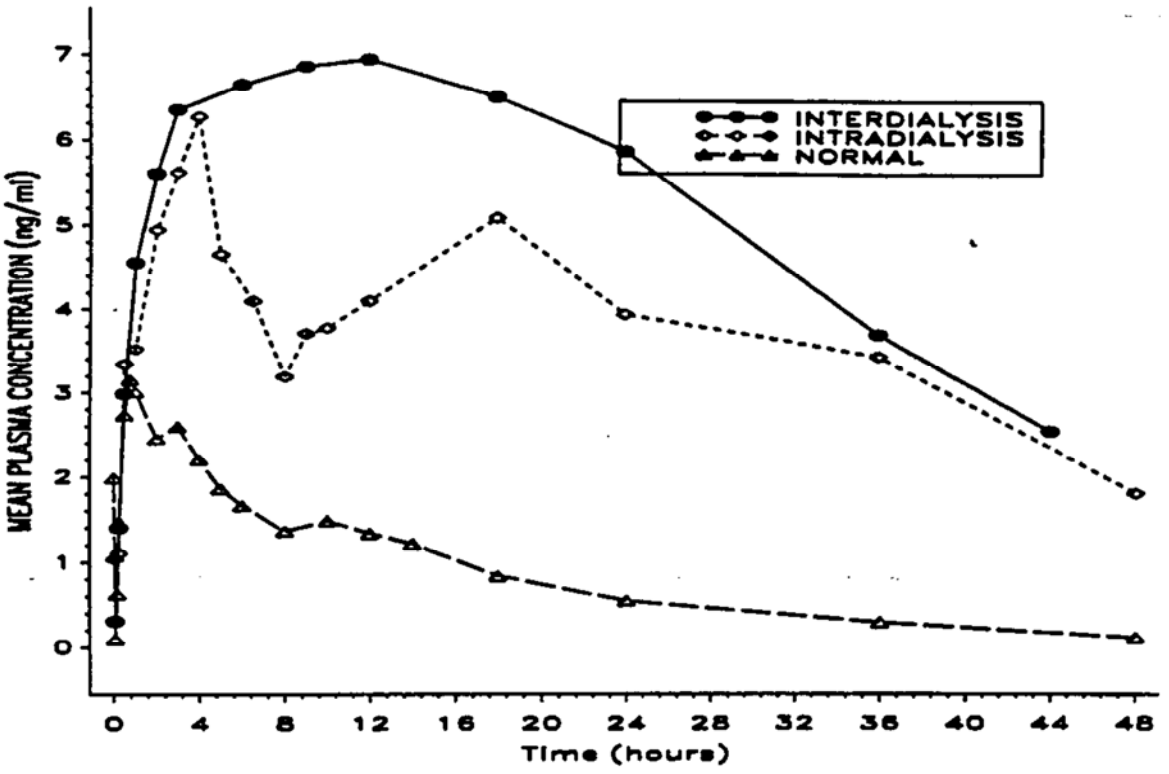


図 2.7.6.3.11-1　　血漿中ナルメフェン濃度推移（平均値）

＜資料番号 5.3.3.3-05：Figure 9.5.2-B＞



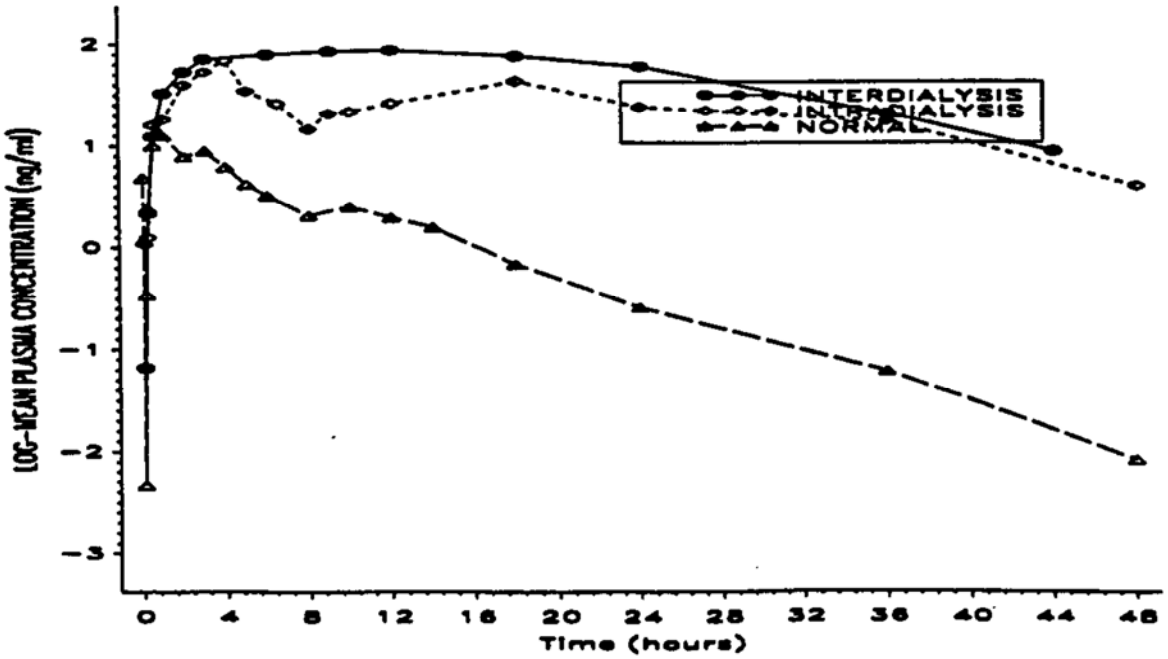


図 2.7.6.3.11-2　　血漿中ナルメフェン抱合体濃度推移（平均値）

＜資料番号 5.3.3.3-05：Figure 9.5.3-B＞

(5) 安全性

(a) 治験薬の曝露状況

ナルメフェン塩酸塩 1.0 mg が 8 例に 2 回，1 例に 1 回，単回静脈内投与された。

(b) 有害事象

すべての有害事象を表 2.7.6.3.11-5 に示した。

全体で最も多く認められた有害事象は浮動性めまい（3 例）で，次いで悪心（2 例），嘔吐（2 例）及び悪寒（2 例）であった。有害事象はすべて軽度又は中等度であった。有害事象の発現割合は，Interdialysis 期（Visit 1）と Intradialysis 期（Visit 2）の間で差は認められなかった。

表 2.7.6.3.11-5　すべての有害事象

	Normal Subjects N = 12	Visit 1 Interdialysis N = 9	Visit 2 Interdialysis N = 8
Adverse Event	n (%)	n (%)	n (%)
Any ADE	4 (33.3)	4 (44.4)	5 (62.5)
BODY			
胸痛	1 (8.3)	0 (0)	0 (0)
悪寒	0 (0)	1 (11.1)	1 (12.5)
頭痛	2 (16.7)	0 (0)	1 (12.5)
注射部位炎症	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)
疼痛	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)
CV			
心電図異常	1 (8.3)	0 (0)	0 (0)
高血圧	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)
低血圧	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)
DIG			
悪心	2 (16.7)	1 (11.1)	1 (12.5)
嘔吐	0 (0)	0 (0)	2 (25.0)
NER			
浮動性めまい	1 (8.3)	3 (33.3)	0 (0)
傾眠	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)
思考異常	1 (8.3)	0 (0)	0 (0)
振戦	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)

COSTART を MedDRA version13.0 で読替えた。

＜資料番号 5.3.3.3-05：Table 10.4＞

(c) 治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

浮動性めまい 1 例（被験者番号 [redacted]）は，ナルメフェンとの関連性を「remotely related」（他の原因が示唆される）と判断された。浮動性めまい 2 例（被験者番号 [redacted], [redacted]），悪心 1 例（被験者番号 [redacted]），嘔吐 1 例（被験者番号 [redacted]）は治験責任医師によりナルメフェンとの関連性を「probably related」と判断された。悪寒 2 例（被験者番号 [redacted], [redacted]），悪心 1 例（被験者番号 [redacted]），嘔吐 1 例（被験者番号 [redacted]）は治験責任医師によりナルメフェンとの関連性を「possibly related」

と判断された。

(d) 死亡，その他の重篤な有害事象

i) 死亡

本治験で死亡は報告されなかった。

ii) その他の重篤な有害事象

本治験でその他の重篤な有害事象は認められなかった。

(e) 投与中止に至った有害事象

本治験で投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(f) 臨床検査

生化学検査は CPK 及び LDH でベースラインからの変動が認められたが，臨床的に重要ではないと考えられた。血液学的検査又は尿検査でベースラインからの変動は認められなかった。

(g) バイタルサイン

呼吸数又は心拍数にベースラインからの変動は認められなかった。

血圧は，Interdialysis 期（Visit 1）のナルメフェン投与後 5 及び 15 分でベースラインからの変動が認められた。最初に組入れられた 4 例のうちの 3 例は，Interdialysis 期（Visit 1）及び Intradialysis 期（Visit 2）のナルメフェン投与後 15 分から 2 時間の間に収縮期血圧の上昇が認められた。

(6) 結論

- ナルメフェンの薬物動態パラメータは，Interdialysis 期（Visit 1）の腎機能障害患者と腎機能正常者の間で，$AUC_{0\text{-}inf}$（$p = 0.003$），k_{el}（$p < 0.001$），$t_{1/2}$（$p = 0.003$），CL（$p = 0.038$），C_{max}（$p = 0.006$）及び t_{max}（$p < 0.001$）に差が認められた。$AUC_{0\text{-}T}$ には差が認められなかった。Intradialysis 期（Visit 2）の腎機能障害患者と腎機能正常者の間では，$AUC_{0\text{-}T}$（$p = 0.035$），$AUC_{0\text{-}inf}$（$p = 0.006$），k_{el}（$p < 0.001$），$t_{1/2}$（$p = 0.004$）及び t_{max}（$p < 0.001$）に差が認められた。CL 及び C_{max} には差が認められなかった。
- ナルメフェンの CL（平均値 ± 標準偏差）は，腎機能障害患者の Interdialysis 期（Visit 1）で 0.5739 ± 0.2001 L/hr/kg 及び Intradialysis 期（Visit 2）で 0.5888 ± 0.1819 L/hr/kg であり，腎機能正常者の 0.7856 ± 0.2342 L/hr/kg に比べそれぞれ 26.9%（$p = 0.038$）及び 25.1%（$p = 0.052$）低かった。
- ナルメフェンの $t_{1/2}$（平均値 ± 標準偏差）は，腎機能障害患者の Interdialysis 期（Visit 1）で 26.10 ± 9.90 時間（$p = 0.003$）及び Intradialysis 期（Visit 2）で 25.67 ± 17.25（$p = 0.004$）であり，腎機能正常者の 10.2 ± 2.2 時間に比べ長かった。
- ナルメフェンの CL_r（平均値 ± 標準偏差）は，腎機能障害患者の Interdialysis 期（Visit 1）

で 0.0107 ± 0.0009 L/hr/kg（N = 2）及び Intradialysis 期（Visit 2）で 0.0117 ± 0.0053 L/hr/kg（N = 3）であり，腎機能正常者では 0.0780 ± 0.0419 L/hr/kg（p = 0.15）であった。

- 有害事象の発現例数に，Interdialysis 期（Visit 1）と Intradialysis 期（Visit 2）の間で差は認められなかった。全体で最も多く認められた有害事象は浮動性めまい，次いで悪心，嘔吐及び悪寒であった。有害事象はすべて軽度又は中等度であった。重篤な有害事象は認められず，死亡の報告もなかった。
- 生化学検査は CPK 及び LDH でベースラインからの変動が認められたが，臨床的に重要ではないと考えられた。血液学的検査又は尿検査でベースラインからの変動は認められなかった。臨床検査値の上昇及び低下はナルメフェンに関連したものではなく，臨床的に重要ではないと考えられた。
- 全般的に，腎機能障害患者の呼吸数，心拍数又は血圧に，ベースラインからの臨床的に重要な変動は認められなかった。バイタルサインは Interdialysis 期（Visit 1）と Intradialysis 期（Visit 2）の間で差は認められなかった。血圧は，Interdialysis 期（Visit 1）のナルメフェン投与後 5 及び 15 分でベースラインからの変動が認められた。最初に組入れられた 4 例のうちの 3 例は，Interdialysis 期（Visit 1）及び Intradialysis 期（Visit 2）のナルメフェン投与後 15 分から 2 時間の間に収縮期血圧の上昇が認められた。
- ナルメフェンは全般的に良好な忍容性を示した。腎機能障害患者でのナルメフェンの安全性プロファイルは，ナロキソン又は他のナルメフェン試験での安全性プロファイルと同様であった。

2.7.6.3.12　アルコールとの薬物相互作用試験（外国人：13513A 試験，添付資料番号 5.3.3.4-01）【参考資料】

2.7.6.3.12.1 試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	主目的： ナルメフェンとエタノールの薬物動態学的薬物相互作用を検討する。 副次目的： • ナルメフェンとエタノールを併用したときのナルメフェンの薬力学的作用へ及ぼす影響を検討する。 • ナルメフェンとエタノールを併用したときのナルメフェンの安全性を検討する。
試験デザイン	単施設，無作為化，二重盲検，クロスオーバー，プラセボ対照，単回投与
対象	健康成人
選択基準	1) 説明文書の読解が可能な者 2) 被験者と担当医師が当該治験の同意文書に署名している。担当医師が被験者から文書による同意を得る前に，スクリーニング検査を含む治験に関連したいかなる行為も行ってはならない。 3) 男性又は女性 • 被験者が男性の場合，以下のいずれかに該当する者 - 被験者のパートナーが妊娠可能，妊娠中又は授乳中の場合，パートナーと共に 2 種類の避妊法を使用する。この併用避妊法は，治験開始から少なくとも治験薬の最終投与 3 ヵ月後まで使用する。避妊法のうち少なくとも 1 つはバリアー避妊法でなければならない。許容される避妊法には，コンドーム，ペッサリーと殺精子薬の併用，子宮内避妊器具，避妊用インプラント，ミニ・ピル（黄体ホルモンのみ），黄体ホルモン注射剤，ホルモン併用避妊法（エチニルエストラジオール及び黄体ホルモン含有の錠剤，パッチ又は避妊リング）がある。 - 治験組入れ時に性的に活動的でなかったが，治験中又は治験薬最終投与後 3 ヵ月以内に被験者が性的に活動的になった場合，二重バリアー避妊法を使用することに同意した。 - 治験組入れ前に避妊手術を受けた。 - パートナーが閉経後かつ最後の自然月経が治験組入れの 24 ヵ月以上前であった。

項目	内容
	- パートナーが治験組入れ前に子宮摘出術を受けた。 - パートナーが治験組入れ前に避妊手術を受けた。 • 被験者が女性の場合，以下のいずれかに該当する者 - 被験者が妊娠可能な場合，男性のパートナーとともに 2 種類の避妊法を用いる。この併用避妊法は治験開始から少なくとも治験薬最終投与 3 ヵ月後まで使用する。避妊法のうち少なくとも 1 つはバリアー避妊法でなければならない。許容される避妊法には，コンドーム，ペッサリーと殺精子薬の併用，子宮内避妊器具，避妊用インプラント，ミニ・ピル（黄体ホルモンのみ），黄体ホルモン注射剤，ホルモン併用避妊法（エチニルエストラジオール及び黄体ホルモン含有の錠剤，パッチ又は避妊リング）がある。 - 治験組入れ時に性的に活動的でなかったが，治験中又は治験薬最終投与後 3 ヵ月以内に被験者が性的に活動的になった場合，二重バリアー避妊法を使用することに同意した。 - 閉経後かつ最後の自然月経が治験組入れの 24 ヵ月以上前であった。 - 治験組入れ前に子宮摘出術を受けた。 - 治験組入れ前に避妊手術を受けた。 - パートナーが治験組入れ前に避妊手術を受けた。 4) スクリーニング来院時に 18 歳以上，55 歳以下の者 5) スクリーニング来院時に BMI が 19 kg/m^2 以上，29 kg/m^2 以下の者 6) スクリーニング来院時に安静時の脈拍数及び心電図からの心拍数が 45 bpm 以上，100 bpm 以下である者 7) スクリーニング来院時に安静時の収縮期血圧が 91 mmHg 以上，140 mmHg 以下，拡張期血圧が 51 mmHg 以上，90 mmHg 以下である者。スクリーニング来院時又はスクリーニング来院時に検査しなかった場合のベースライン来院時で，安静時収縮期血圧が基準値を外れた場合，白衣性高血圧や低温の屋外からの入室など医学的に妥当な理由があれば，1 回再測定してよい。医学的に妥当な理由は，治験責任医師が記録して署名する。 8) スクリーニング来院時に仰臥位から立位に体位変換した際の収縮期血圧の低下が 20 mmHg 未満である者（立位の収縮期血圧 − 仰臥位の収縮期血圧 ＞−20 mmHg） 9) スクリーニング来院時の臨床検査値が基準範囲内の者。境界領域

項目	内容
	の値は，治験責任医師が臨床的に重要でないと判断した場合，許容される。 10) 親がアルコール依存症でない者（低リスク被験者） 11) 1 週間に 2 単位以上，14 単位以下の標準的な飲酒歴を有する者。アルコールの 1 単位は，ラガー/ビールで 250 mL，ワインで 100 mL，蒸留酒で 25 mL と定義した。 12) 治験責任医師が，病歴，身体所見，バイタルサイン，心電図検査，血液学的検査，生化学検査，尿検査，血清学的検査，及び他の臨床検査から全般的に健康と判断した者
除外基準	1) 併用禁止薬を，治験薬初回投与前 1 週間以内に服用した者，又は治験組入れから遡って何らかの薬剤をその半減期の 5 倍の期間以内に服用した者。併用禁止薬は，すべての処方薬又は OTC 薬，及び CYP 代謝経路に影響を及ぼすことが知られているセントジョーンズワートなどのハーブである。処方薬以外の全身性又は局所性薬物治療を受けた被験者は，治験責任医師が，その薬物治療が治験手順，治験結果又は安全性の確保を妨害しないと判断した場合，治験に登録することができる。 2) DSM-IV-TR で定義される物質乱用関連疾患を有する者，又は 1 週間に男性で 21 単位以上，女性で 14 単位以上の飲酒で定義されるアルコール乱用歴，又は過去 6 ヵ月以内に薬物乱用歴，又は治験責任医師によって重要とみなされた物質乱用歴を有する者。アルコールの 1 単位は，ラガー/ビールで 250 mL，ワインで 100 mL，蒸留酒で 25 mL と定義。 3) 治験薬初回投与前 3 ヵ月以内に何らかの治験薬を投与された者 4) 過去にナルメフェン又はナルトレキソンを投与された者 5) 治験薬又はそれらの賦形剤に過敏症を示した者 6) 高度の薬物アレルギー又は過敏症の病歴を有する者 7) 妊娠中又は授乳中の者 8) 何らかの臨床的に重要な免疫，心血管系，呼吸器系，代謝性，腎臓，肝臓，消化管，内分泌，血液，皮膚，性病，神経又は精神の疾患，又は他の主要な疾患の病歴又は現症を有する者 9) 皮膚の基底細胞又はステージ 1 の扁平上皮癌以外の癌の病歴のある者で少なくとも治験薬初回投与前 5 年間に寛解していない者 10) 治験薬初回投与前 6 ヵ月以内に，腹部手術（腹腔鏡下胆嚢摘出術又は単純性虫垂切除術を除く）を受けた者又は胸部又は非末梢性血管外科手術を受けた者 11) 治験薬の標的又は代謝に影響を及ぼすおそれのある何らかの疾

項目	内容
	患を有する者 12) 治験薬初回投与前4週間以内に臨床的に重要な疾患に罹患した者 13) 治験薬初回投与前3ヵ月以内に大量の出血を伴う手術又は外傷を受けた者 14) 治験薬初回投与前3ヵ月以内に献血した者 15) HIV，HBsAg又は抗HCVの検査で陽性の者 16) 喫煙者又は他のニコチン含有製品（嗅ぎタバコ，ニコチン・パッチ，ニコチン・チューインガム，モック・シガレット及び吸入器など）を使用している者。元喫煙者/禁煙者の場合，最初の治験薬投与3ヵ月以上前から禁煙している者 17) スクリーニング来院後又はベースライン来院時に，薬物［オピオイド，メタドン，コカイン，アンフェタミン（エクスタシーを含む），バルビツール酸，ベンゾジアゼピン及びカンナビノイド］乱用検査の結果が陽性の者 18) スクリーニング来院時の心電図検査でQTc（Bazett's又はFridericia's補正）が450 msecを超えた者。スクリーニング来院時又はスクリーニング来院時に検査しなかった場合のベースライン来院時の基準範囲外又は心電図異常は，再検査してよい。連続して計3回記録し，治験責任医師はそれら3回分を評価する。そのうち2回以上でQTcが450 msecを超える場合，治験責任医師はその被験者を除外すること。 19) 治験薬初回投与前3週間以内に夜勤を含む交代勤務をした者 20) 通常の生活でマラソン，トライアスロン，競技レベルでの身体スポーツなどの激しい運動を行う者 21) 治験責任医師が，治験実施計画書に不遵守のおそれがある又はその他の理由により不適切であると判断した者 22) 社会的に脆弱な者（引きこもりなど） 23) 治験依頼者又はCROの職員
使用薬剤， ロット番号	**被験薬** ナルメフェン塩酸塩錠20 mg：[redacted] **対照薬** エタノール溶液 プラセボ（ナルメフェン）錠：[redacted] プラセボ（エタノール）溶液
用量及び投与方法	本治験は4群4期のクロスオーバー試験であり，治験薬の用量は以下のとおりである。 • ナルメフェンーエタノール（NE）投与：ナルメフェン20 mg＋エ

項目	内容
	タノール 0.6 g/kg • ナルメフェンープラセボ（NP）投与：ナルメフェン 20 mg + プラセボ（エタノール） • プラセボーエタノール（PE）投与：プラセボ（ナルメフェン）+ エタノール 0.6 g/kg • プラセボープラセボ（PP）投与：プラセボ（ナルメフェン）+ プラセボ（エタノール） 投与は，上記の組み合わせで，ナルメフェン塩酸塩 20 mg 又は対応するプラセボ（ナルメフェン）及びエタノール 0.6 g/kg 又は対応するプラセボ（エタノール）の単回経口投与が 1 人の被験者に対して 4 回（1～4 期）行われた。 各期の Day 1 の朝（標準的な朝食の約 1 時間後），被験者はナルメフェン塩酸塩 20 mg 又はプラセボ（ナルメフェン）を単回経口投与された。ナルメフェン又はプラセボ（ナルメフェン）投与の 1 時間後，エタノール 0.6 g/kg 又はプラセボ（エタノール）を 3 杯に分けて投与された。各杯を 10 分以内に飲むこととし，計 30 分までとした。 （試験デザインの概要，表 2.7.6.3.12-1 参照）
投与期間	4 回の単回投与
目標被験者数	32 例［各群 8 例（男性 4 例，女性 4 例）］
目標被験者数の設定根拠	32 例の被験者数は，投与群ごとに男女それぞれ 4 例を確保するために当初設定された。しかし，治験の中止割合が高かったため，この設定は，治験を終了した集団から最低 28 例分の有効なデータを確実に得るように変更された。 薬物動態の薬物相互作用試験は，最低 16 例で十分であると考えた。薬力学的変数である識別反応時間スコアについては，エタノールーナルメフェンとエタノーループラセボ（ナルメフェン）間の被験者内の差の平均値 0.041（識別反応時間スコアでの 10%の差に相当）を検出できる検出力は，識別反応時間スコアでの被験者内の差の標準偏差が 0.07 と仮定した場合，サンプル・サイズが 32 例の場合 89% で，28 例の場合 84.8%であった。
主な併用薬の規定	**併用禁止薬/療法** 治験期間中，薬物治療は原則禁止とした。治験責任医師の裁量でパラセタモール 1 日 2 g までを最大 3 日間許容された。
評価項目	**薬力学的作用** 識別課題及び検出課題からの反応時間スコア及び反応速度 視覚再認学習課題からの精度スコア

項目	内容
	Bond Lader VAS からの主観的覚醒度，満足感及び落ち着き度 **薬物動態** ナルメフェン，ナルメフェン 3-O-グルクロニド，ノルナルメフェン，ノルナルメフェン 3-O-グルクロニドについて標準的ノンコンパートメント方を用いて算出した以下の薬物動態パラメータ： AUC_{0-inf}，AUC_{0-t}，C_{max}，CL/F，MR，$t_{1/2}$，t_{max}，，V_z/F エタノールについて標準的ノンコンパートメント方を用いて算出した以下の薬物動態パラメータ： AUC_{0-t}，C_{max}，t_{max} **安全性** 有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，体重，12 誘導心電図，身体所見
解析方法	• 以下の解析集団が計画された。 - ASRS - ASTS • 中止例が多かったことと嘔吐の頻度が高かったことから, 以下の解析集団が開鍵前に定義された。 - PKS：ナルメフェン又はプラセボ（ナルメフェン）投与後 9 時間以内に嘔吐した時期及び治験責任医師による無作為化エラーのためエタノール投与が遅れた時期を ASTS から除いた集団 - PDS：ナルメフェン又はプラセボ（ナルメフェン）投与後 9 時間以内に嘔吐した時期及び許容時間外に薬力学的評価を実施した時期を ASTS から除いた集団 • 更に, 以下の解析集団が薬物動態データのレビュー後に定義された。 - Reduced PKS：ナルメフェンへの曝露が極端に少ない時期（AUC_{0-t} がナルメフェンを投与された他の時期の AUC_{0-t} の 0.2%未満）を PKS から除いた集団 - Reduced PDS：Reduced PKS で除かれた時期を PDS から除いた集団 • ナルメフェンとエタノールの薬物動態学的薬物相互作用の可能性は，ASTS，PKS 及び Reduced PKS について，自然対数に変換されたナルメフェンの AUC_{0-t},AUC_{0-inf} 及び C_{max} 及びエタノールの AUC_{0-t} 及び C_{max} の混合モデル解析に基づいて評価された。混合モデルには，性別，時期及び投与の系統効果を含めた。被験者

項目	内容
	内の投与間の非構造化共分散が適用され，自由度の Kenward-Roger's 調整が用いられた。Reduced PKS での解析結果は生物学的により重要と考えられた。 • 定量下限未満の血漿中薬物濃度プロファイルを示す被験者については，混合モデル解析に含まれる C_{max} の値は，ナルメフェン及びエタノールでそれぞれ 0.1 及び 2.2 ng/mL に設定された。対応する AUC_{0-t} の値は 0 に，AUC_{0-inf} は不明に設定され，したがって解析には含まれなかった。 • 主要な薬力学的評価項目は，治験実施計画書で，ナルメフェン又はプラセボ（ナルメフェン）投与後 2.5 時間の識別課題の反応時間スコアと決められた。他のすべての薬力学的変数と評価時点との組み合わせは，探索的な薬力学的評価項目とした。各評価時点では，性別及び時期の系統効果に，その後，新たな共変量の「エタノール男性」「エタノール女性」「ナルメフェン単独」及び「ナルメフェンエタノール」に，切片を使わずにモデルを適合させた。解析は ASTS，PDS 及び Reduced PDS で行われ，投与前値で調整し，各投与後の時点で繰り返された。
治験依頼者	H. Lundbeck A/S
治験実施医療機関	ドイツ 1 施設
治験期間	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

表 2.7.6.3.12-1　試験デザイン

Treatment Sequence	Number of Subjects	Treatment Periods			
		Period 1	Period 2	Period 3	Period 4
I	8 (4 men and 4 women)	A	B	C	D
II	8 (4 men and 4 women)	B	D	A	C
III	8 (4 men and 4 women)	C	A	D	B
IV	8 (4 men and 4 women)	D	C	B	A

A: 20 mg nalmefene + 0.6 g/kg ethanol (NE)
B: 20 mg nalmefene + placebo to ethanol (NP)
C: placebo to nalmefene + 0.6 g/kg ethanol (PE)
D: placebo to nalmefene + placebo to ethanol (PP)
＜資料番号 5.3.3.4-01：Panel 2＞

2.7.6.3.12.2 治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.3.12-2 に示した。

表 2.7.6.3.12-2　治験スケジュール

Visit/ Period	Screen	Baseline[a]	Periods 1, 2, 3, and 4					Follow -up[b]
Day	**-21 to -2**	**-1**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**5**
Screening Baseline Assessments								
Signed informed consent	√							
Demographics and height	√							
Relevant history (social, medical, psychiatric, neurological)	√							
Neurological examination	√							
Blood sampling for serology	√							
Inclusion / exclusion criteria	√							
Randomisation[c]			√					
IMP Administration and Pharmacokinetic/ Pharmacodynamic Assessments								
Nalmefene administered [d]			√					
Ethanol administered [e]			√					
Blood sampling for nalmefene and its metabolites [f]			√	√	√	√	√	√
Blood sampling for ethanol [g]			√	√				
Pharmacodynamic assessments [h]		√	√					
Safety Assessments								
Adverse events [i]		√	√	√	√	√	√	√
Blood sampling for clinical safety laboratory tests [j]	√	√		√				√
Vital signs including respiratory rate [k]	√	√	√	√	√	√	√	√
Weight [l]	√	√						√
Body temperature	√	√						√
Physical examination [m]	√							√
ECG[n]	√	√	√					√
Other study procedures								
Drug and alcohol screen [o]	√	√			√	√	√	√
Recent and concomitant medication	√		√	√	√	√	√	√
Pregnancy test (serum)	√		√					√
Subjects confined to CRO		√	√	√				
Subjects on out-of-clinic basis					√	√	√	√

All timings relate to the time of dosing with nalmefene or placebo (to nalmefene). Thus all "post-dose" time points refer to the time after intake of nalmefene or placebo (to nalmefene).

[a]Pharmacodynamic training session took place on Day −1 in Period 1 only.

[b]All subjects were seen for a Follow-up Visit on Day 5 in Period 4. Subjects who withdrew from the study were to be seen for a Follow-up Visit.

[c]Subjects were randomised to one of the four treatment sequences on Day 1 in Period 1.

[d]Subjects received a single oral dose of nalmefene 20 mg or matching placebo in the morning of Day 1 approximately 1 hour following the start of a standard breakfast.

[e]One hour following administration of nalmefene or placebo (to nalmefene), and at least 2 hours after food ingestion, ethanol (0.6 g/kg) or placebo (to ethanol), divided into three drinks, was administered to the subjects. Subjects were allowed 10 minutes to consume each of the three drinks, with a total administration time of up to 30 minutes.

[f]Blood samples (4.5 mL per time point) for analysis of IMP and its metabolites were drawn at: pre-dose (prior to intake of breakfast), 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 24, 48, 72, and 96 hours post-dose.

[g]Blood samples (1.1 mL per time point) for analysis of the ethanol concentration were drawn at 1 (prior to drinking), 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, and 24 hours post-dose nalmefene or placebo administration.

[h]Cognitive tests and Bond and Lader VAS were performed on Day 1 at pre-dose (baseline) 0.5, 2.5, 5, and 10 hours post-dose. Subjects were allowed to sleep between pharmacodynamic assessments, but had to be fully awake at least 15 minutes prior to each assessment. A training session of the cognitive tests and the Bond and Lader VAS took place at

Baseline (Day –1) in Period 1. A pharmacodynamic baseline assessment of all pharmacodynamic tests took place in the morning of Day 1 after intake of a standard breakfast and prior to dosing of nalmefene. The order of the tasks was as follows: Bond and Lader VAS, cognitive tests (detection, identification, and one-card learning task).

[i]Pre-treatment adverse events were recorded on the *Adverse Event Form*. Adverse events from open questioning on Baseline (Day −1), Day 1 at pre-dose, 1 (prior to drinking ethanol or placebo [to ethanol]), 2, 4, 6, 12, 24, 48, 72, and 96 hours post-dose in each period and at the Follow-up Visit, in addition to all spontaneously reported adverse events, were recorded in the CRF. If the adverse event was a serious adverse event (SAE), the *Serious Adverse Event Report Form* was also completed. For practical reasons, questioning for adverse events could follow vital sign assessments.

[j]Blood samples for clinical safety laboratory tests according to Panel 4 in the protocol were drawn at Screening, Baseline (Day –1), Day 2 and the Follow-up Visit.

[k]Vital signs were assessed at Screening, Baseline (Day –1), Day 1 at pre-dose, 1 (prior to ethanol/ethanol placebo), and 2, 4, 6, and 12 hours post-dose. Vital signs were recorded (once in the morning at approximately the same time each day) on Days 2, 3, 4, 5 in each period and at the Follow-up Visit. Respiratory rate was included at Screening, Baseline (Day –1), and Day 1 at pre-dose, and 2 and 4 hours post-dose in each treatment period and at the Follow-up Visit.

[l]Weight was recorded at Screening, Baseline (Day –1) every period, and at the Follow-up Visit. The ethanol dose was calculated in every period using the weight collected at Baseline (Day –1) for the specific period.

[m]The physical examination at Screening was considered the baseline physical examination.

[n]12-lead ECGs were assessed at Screening, Baseline (Day –1), Day 1 at pre-dose, and approximately 2 hours post-dose in each period and at the Follow-up Visit.

[o]Alcohol screen only was performed 24 hours post-dose (Day 2), and on Days 3, 4, and 5.

＜資料番号 5.3.3.4-01：Panel 3＞

2.7.6.3.12.3 試験結果

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.3.12-3 に，中止例の内訳を表 2.7.6.3.12-4 に示した。

46 例が無作為化された。37 例（80%）の被験者が治験を完了し，2 例の交代を含む 9 例（20%）の被験者が治験を中止した。中止理由は，有害事象 4 例，アルコール陽性（Protocol deviation）4 例，同意撤回 1 例であった（資料番号 5.3.3.4-01：Panel 8 参照）。

表 2.7.6.3.12-3　被験者の内訳

	Treatment Sequence				
	ABCD N (%)	BDAC N (%)	CADB N (%)	DCBA N (%)	Overall
Subjects randomised	14	11	11	10	46
Subjects completed	10 (71%)	9 (82%)	9 (82%)	9 (90%)	37 (80%)
Subjects withdrawn	4 (29%)	2 (18%)	2 (18%)	1 (10%)	9 (20%)

N = number of subjects

A: 20 mg nalmefene + 0.6 g/kg ethanol (NE)

B: 20 mg nalmefene + placebo to ethanol (NP)

C: placebo to nalmefene + 0.6 g/kg ethanol (PE)

D: placebo to nalmefene + placebo to ethanol (PP)

＜資料番号 5.3.3.4-01：Panel 7＞

表 2.7.6.3.12-4　　中止例の内訳

Treatment NE

	Period			
	1	2	3	4
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects Treated (ASTS)				
Subjects Completed	13 (93%)	10 (91%)	9 (100%)	9 (100%)
Subjects Withdrawn	1 (7%)	1 (9%)	0	0
Primary Reason:				
Adverse Event	1 (7%)	1 (9%)	0	0
Death	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0
Non-compliance with study drug	0	0	0	0
Physician decision	0	0	0	0
Pregnancy	0	0	0	0
Protocol deviation	0	0	0	0
Study terminated by sponsor	0	0	0	0
Technical problems	0	0	0	0
Withdrawal by subject	0	0	0	0
Other	0	0	0	0

Treatment NP

	Period			
	1	2	3	4
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects Treated (ASTS)				
Subjects Completed	9 (82%)	12 (92%)	9 (90%)	9 (100%)
Subjects Withdrawn	2 (18%)	1 (8%)	1 (10%)	0
Primary Reason:				
Adverse Event	1 (9%)	1 (8%)	0	0
Death	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0
Non-compliance with study drug	0	0	0	0
Physician decision	0	0	0	0
Pregnancy	0	0	0	0
Protocol deviation	0	0	1 (10%)	0
Study terminated by sponsor	0	0	0	0
Technical problems	0	0	0	0
Withdrawal by subject	1 (9%)	0	0	0
Other	0	0	0	0

表 2.7.6.3.12-4　　中止例の内訳（続き）

Treatment PE

	Period			
	1	2	3	4
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects Treated (ASTS)				
Subjects Completed	11 (100%)	10 (100%)	12 (100%)	9 (100%)
Subjects Withdrawn	0	0	0	0
Primary Reason:				
Adverse Event	0	0	0	0
Death	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0
Non-compliance with study drug	0	0	0	0
Physician decision	0	0	0	0
Pregnancy	0	0	0	0
Protocol deviation	0	0	0	0
Study terminated by sponsor	0	0	0	0
Technical problems	0	0	0	0
Withdrawal by subject	0	0	0	0
Other	0	0	0	0

Treatment PP

	Period			
	1	2	3	4
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects Treated (ASTS)				
Subjects Completed	10 (100%)	9 (100%)	9 (90%)	10 (83%)
Subjects Withdrawn	0	0	1 (10%)	2 (17%)
Primary Reason:				
Adverse Event	0	0	0	0
Death	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0
Non-compliance with study drug	0	0	0	0
Physician decision	0	0	0	0
Pregnancy	0	0	0	0
Protocol deviation	0	0	1 (10%)	2 (17%)
Study terminated by sponsor	0	0	0	0
Technical problems	0	0	0	0
Withdrawal by subject	0	0	0	0
Other	0	0	0	0

NE: 20 mg nalmefene + 0.6 g/kg ethanol

NP: 20 mg nalmefene + placebo to ethanol

PE: placebo to nalmefene + 0.6 g/kg ethanol

PP: placebo to nalmefene + placebo to ethanol

＜資料番号 5.3.3.4-01：Table 3＞

(2)　解析したデータセット

安全性の解析は，ASTS の 46 例で実施した（資料番号 5.3.3.4-01：Listing 1）。薬物動態の解析

は，ASTS，PKS，及び Reduced PKS で実施した（資料番号 5.3.3.4-01：Panel 11，12，Listing 2，6 参照）。薬力学的作用の解析は，ASTS，PDS，及び Reduced PDS で実施した（資料番号 5.3.3.4-01：Panel 13，Listing 3～6 参照）。

(3) 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.3.12-5 に示した。

男性が 22 例で女性が 24 例であった。46 例のうち，45 例は白人で 1 例は不詳であった。すべての被験者の年齢は 20～53 歳で，BMI は 18.7～29.4 kg/m^2 であった（資料番号 5.3.3.4-01：Table 4 及び Table 5 参照）。

表 2.7.6.3.12-5　人口統計学的及び他の基準値の特性（ASTS）

	Treatment Sequence				
	ABCD	BDAC	CADB	DCBA	Overall
Sex: Men N (%)	7 (50%)	5 (45%)	5 (45%)	5 (50%)	22 (48%
Women N (%)	7 (50%)	6 (55%)	6 (55%)	5 (50%)	24 (52%)
Age (years)	37 (8.1)	38 (8.3)	36 (8.1)	36 (8.0)	37 (7.9)
Height (cm)	173 (9.0)	174 (11.2)	179 (12.3)	172 (9.5)	174 (10.5)
Weight (kg)	70.7 (7.13)	69.5 (14.29)	77.2 (13.53)	69.0 (12.16)	71.6 (11.87)
BMI (kg/m^2)	23.8 (3.35)	22.7 (2.90)	24.1 (2.59)	23.3 (2.80)	23.5 (2.91)

Arithmetic mean (SD) data are presented for all parameters.

N = number of subjects

A: 20 mg nalmefene + 0.6 g/kg ethanol (NE)

B: 20 mg nalmefene + placebo to ethanol (NP)

C: placebo to nalmefene + 0.6 g/kg ethanol (PE)

D: placebo to nalmefene + placebo to ethanol (PP)

＜資料番号 5.3.3.4-01：Panel 10＞

(4) 薬力学的作用

ナルメフェンの識別課題-反応時間スコア（$\log_{10}$ msec 及び%）に及ぼす影響を表 2.7.6.3.12-6 に，ナルメフェンの Bond Lader VAS に及ぼす影響を表 2.7.6.3.12-7（覚醒度スコア），表 2.7.6.3.12-8（落ち着き度スコア）及び表 2.7.6.3.12-9（満足感スコア）に示した。

主要な薬力学的評価項目である投与後 2.5 時間の識別課題反応時間スコアに及ぼすナルメフェンの影響は，その後のエタノールへの曝露に依存せず，ナルメフェンとプラセボの差は統計学的に有意ではなかった。

識別テストに及ぼすナルメフェンの影響は，その後のエタノールへの曝露に依存しなかった。識別機能に及ぼすナルメフェンの有意な影響は，投与後の 1 回以上の検査時の 1 回以上の識別テストで認められ，被験者がナルメフェンを投与された場合，識別機能は低下した。

主観的 Bond Lader VAS の覚醒度スコアでは，ナルメフェンとエタノールの相互作用が認められた。観察された時間的推移から，ナルメフェン及びエタノールの相互作用により，覚醒度が遅延することが示唆された。ナルメフェン投与後のすべての時点でプラセボとの統計学的に有意な差が認められ，ナルメフェンへの曝露によって覚醒度が亢進することが示された。

主観的 Bond Lader VAS の落ち着き度スコアでは，被験者がその後の特定の時期にエタノールに曝露されるかどうかにかかわらず，ナルメフェンの影響は認められなかった。

主観的 Bond Lader VAS の満足感スコアでは，ナルメフェンの影響は，その後のエタノールへの曝露に依存しなかった。ナルメフェン投与後 2.5，5 及び 10 時間でプラセボとの統計学的に有意な差が認められ，ナルメフェンへの曝露によって満足感が上昇することが示された。

被験者がエタノール単独に曝露された場合，プラセボとの統計学的に有意な差が女性にて投与後 2.5 時間（エタノール摂取開始後 1.5 時間）に視覚再認学習課題で認められ，プラセボに比べて能力が悪化したことが示された（資料番号 5.3.3.4-01：Panel 39 参照）。エタノール単独の影響は，主観的 Bond Lader VAS の覚醒度にて男女共に投与後 2.5 及び 5 時間（エタノール摂取開始後 1.5 及び 4 時間）の検査で認められ，覚醒度の亢進が示された（資料番号 5.3.3.4-01：Panel 42 参照）。

表 2.7.6.3.12-6　ナルメフェンの影響：識別課題-反応時間スコア（log_{10} msec 及び%）の統計解析（Reduced PDS）

Time point (h)	Contrast	Reduced PDS (log_{10} msec) Estimate (95% CI)	Reduced PDS (%) Estimate (95% CI)	p-value
0	NE - PE	-0.009 (-0.030, 0.012)	98.0 (93.3, 102.9)	0.403
	NP - PP	0.000 (-0.016, 0.017)	100.1 (96.3, 104.0)	0.968
	0.5·(NE – PE + NP – PP)	-0.004 (-0.019, 0.011)	99.0 (95.7, 102.5)	0.567
	NE – NP – PE + PP	-0.009 (-0.033, 0.014)	97.9 (92.8, 103.3)	0.432
0.5	NE - PE	0.014 (-0.008, 0.035)	103.2 (98.2, 108.3)	0.206
	NP - PP	0.013 (-0.004, 0.031)	103.1 (99.0, 107.3)	0.132
	0.5·(NE – PE + NP – PP)	0.013 (0.001, 0.026)	103.1 (100.2, 106.2)	0.038
	NE – NP – PE + PP	0.000 (-0.029, 0.030)	100.1 (93.5, 107.1)	0.987
2.5 (Primary endpoint)	NE - PE	0.012 (-0.010, 0.035)	102.9 (97.7, 108.4)	0.275
	NP - PP	0.017 (-0.002, 0.035)	103.9 (99.6, 108.4)	0.076
	0.5·(NE – PE + NP – PP)	0.014 (-0.000, 0.029)	103.4 (99.9, 107.0)	0.056
	NE – NP – PE + PP	-0.004 (-0.033, 0.024)	99.0 (92.8, 105.7)	0.762
5	NE - PE	0.013 (-0.007, 0.033)	103.1 (98.5, 107.9)	0.181
	NP - PP	0.026 (0.004, 0.049)	106.3 (100.9, 111.9)	0.023
	0.5·(NE – PE + NP – PP)	0.020 (0.006, 0.034)	104.7 (101.3, 108.2)	0.008
	NE – NP – PE + PP	-0.013 (-0.044, 0.018)	97.0 (90.3, 104.3)	0.399
10	NE - PE	0.026 (0.005, 0.047)	106.2 (101.1, 111.4)	0.017
	NP - PP	0.017 (-0.000, 0.034)	104.0 (99.9, 108.2)	0.054
	0.5·(NE – PE + NP – PP)	0.021 (0.006, 0.036)	105.1 (101.5, 108.7)	0.006
	NE – NP – PE + PP	0.009 (-0.015, 0.033)	102.1 (96.7, 107.9)	0.444

NE: 20 mg nalmefene + 0.6 g/kg ethanol

NP: 20 mg nalmefene + placebo to ethanol

PE: placebo to nalmefene + 0.6 g/kg ethanol

PP: placebo to nalmefene + placebo to ethanol

＜資料番号 5.3.3.4-01：Panel 26＞

表 2.7.6.3.12-7　ナルメフェンの影響 : Bond Lader VAS の覚醒度スコアの統計解析（Reduced PDS）

		Reduced PDS	
Time point (h)	Contrast	Estimate (95% CI)	p-value
0	NE - PE	1.2 (-2.5, 4.9)	0.516
	NP - PP	1.5 (-2.2, 5.2)	0.410
	0.5·(NE – PE + NP – PP)	1.4 (-1.4, 4.1)	0.319
	NE – NP – PE + PP	-0.3 (-5.3, 4.7)	0.895
0.5	NE - PE	2.0 (-1.2, 5.2)	0.220
	NP - PP	4.0 (-0.2, 8.2)	0.061
	0.5·(NE – PE + NP – PP)	3.0 (0.6, 5.4)	0.016
	NE – NP – PE + PP	-2.0 (-7.8, 3.8)	0.484
2.5	NE - PE	4.0 (0.2, 7.8)	0.039
	NP - PP	13.9 (8.3, 19.5)	<.001
	0.5·(NE – PE + NP – PP)	8.9 (5.1, 12.7)	<.001
	NE – NP – PE + PP	-9.8 (-15.7, -3.9)	0.002
5	NE - PE	9.9 (6.6, 13.2)	<.001
	NP - PP	12.3 (7.4, 17.3)	<.001
	0.5·(NE – PE + NP – PP)	11.1 (8.1, 14.2)	<.001
	NE – NP – PE + PP	-2.4 (-8.5, 3.7)	0.418
10	NE - PE	12.2 (6.7, 17.8)	<.001
	NP - PP	5.4 (0.6, 10.1)	0.027
	0.5·(NE – PE + NP – PP)	8.8 (5.1, 12.5)	<.001
	NE – NP – PE + PP	6.9 (-0.7, 14.5)	0.072

NE: 20 mg nalmefene + 0.6 g/kg ethanol
NP: 20 mg nalmefene + placebo to ethanol
PE: placebo to nalmefene + 0.6 g/kg ethanol
PP: placebo to nalmefene + placebo to ethanol
＜資料番号 5.3.3.4-01：Panel 41＞

表 2.7.6.3.12-8　ナルメフェンの影響 : Bond Lader VAS の落ち着き度スコアの統計解析（Reduced PDS）

		Reduced PDS	
Time point (h)	Contrast	Estimate (95% CI)	p-value
0	NE - PE	-0.2 (-3.3, 2.9)	0.910
	NP - PP	1.1 (-3.2, 5.5)	0.604
	0.5·(NE – PE + NP – PP)	0.5 (-1.9, 2.8)	0.678
	NE – NP – PE + PP	-1.3 (-7.5, 4.9)	0.667
0.5	NE - PE	2.1 (-2.4, 6.7)	0.340
	NP - PP	0.0 (-4.9, 4.8)	0.996
	0.5·(NE – PE + NP – PP)	1.1 (-2.5, 4.6)	0.543
	NE – NP – PE + PP	2.2 (-4.1, 8.4)	0.482
2.5	NE - PE	3.2 (-2.4, 8.8)	0.248
	NP - PP	-0.8 (-5.3, 3.8)	0.739
	0.5·(NE – PE + NP – PP)	1.2 (-2.2, 4.6)	0.467
	NE – NP – PE + PP	4.0 (-3.6, 11.6)	0.296
5	NE - PE	-3.9 (-9.0, 1.1)	0.124
	NP - PP	0.1 (-3.9, 4.0)	0.978
	0.5·(NE – PE + NP – PP)	-1.9 (-5.1, 1.2)	0.223
	NE – NP – PE + PP	-4.0 (-10.5, 2.5)	0.218
10	NE - PE	3.8 (-0.6, 8.3)	0.089
	NP - PP	3.6 (-2.2, 9.4)	0.217
	0.5·(NE – PE + NP – PP)	3.7 (-0.7, 8.1)	0.094
	NE – NP – PE + PP	0.2 (-5.3, 5.8)	0.936

NE: 20 mg nalmefene + 0.6 g/kg ethanol
NP: 20 mg nalmefene + placebo to ethanol
PE: placebo to nalmefene + 0.6 g/kg ethanol
PP: placebo to nalmefene + placebo to ethanol
＜資料番号 5.3.3.4-01：Panel 44＞

表 2.7.6.3.12-9　ナルメフェンの影響 : Bond Lader VAS の満足感スコアの統計解析（Reduced PDS）

Time point (h)	Contrast	Reduced PDS	
		Estimate (95% CI)	p-value
0	NE - PE	1.1 (-1.5, 3.7)	0.414
	NP - PP	-0.2 (-3.6, 3.1)	0.892
	0.5·(NE – PE + NP – PP)	0.4 (-1.7, 2.5)	0.690
	NE – NP – PE + PP	1.3 (-3.0, 5.6)	0.547
0.5	NE - PE	1.3 (-1.3, 4.0)	0.316
	NP - PP	0.7 (-2.5, 4.0)	0.645
	0.5·(NE – PE + NP – PP)	1.0 (-1.0, 3.1)	0.314
	NE – NP – PE + PP	0.6 (-3.7, 4.9)	0.782
2.5	NE - PE	6.7 (0.5, 12.9)	0.036
	NP - PP	5.1 (0.8, 9.3)	0.022
	0.5·(NE – PE + NP – PP)	5.9 (1.5, 10.3)	0.011
	NE – NP – PE + PP	1.6 (-4.7, 7.9)	0.597
5	NE - PE	2.9 (-1.1, 7.0)	0.153
	NP - PP	5.2 (1.9, 8.6)	0.003
	0.5·(NE – PE + NP – PP)	4.1 (1.5, 6.6)	0.003
	NE – NP – PE + PP	-2.3 (-7.7, 3.1)	0.385
10	NE - PE	4.6 (-0.0, 9.2)	0.051
	NP - PP	3.7 (-0.5, 7.8)	0.085
	0.5·(NE – PE + NP – PP)	4.1 (0.3, 7.9)	0.034
	NE – NP – PE + PP	0.9 (-3.7, 5.6)	0.682

NE: 20 mg nalmefene + 0.6 g/kg ethanol
NP: 20 mg nalmefene + placebo to ethanol
PE: placebo to nalmefene + 0.6 g/kg ethanol
PP: placebo to nalmefene + placebo to ethanol
＜資料番号 5.3.3.4-01：Panel 47＞

(5)　薬物動態

健康被験者でのナルメフェン 20 mg 単回経口投与及びその後のエタノール 0.6 g/kg 又はプラセボ投与後の血漿中のナルメフェン濃度を図 2.7.6.3.12-1 に，ナルメフェン 3-O-グルクロニド濃度を図 2.7.6.3.12-2 に，ノルナルメフェン濃度を図 2.7.6.3.12-3 に，ノルナルメフェン 3-O-グルクロニド濃度を図 2.7.6.3.12-4 に示した。

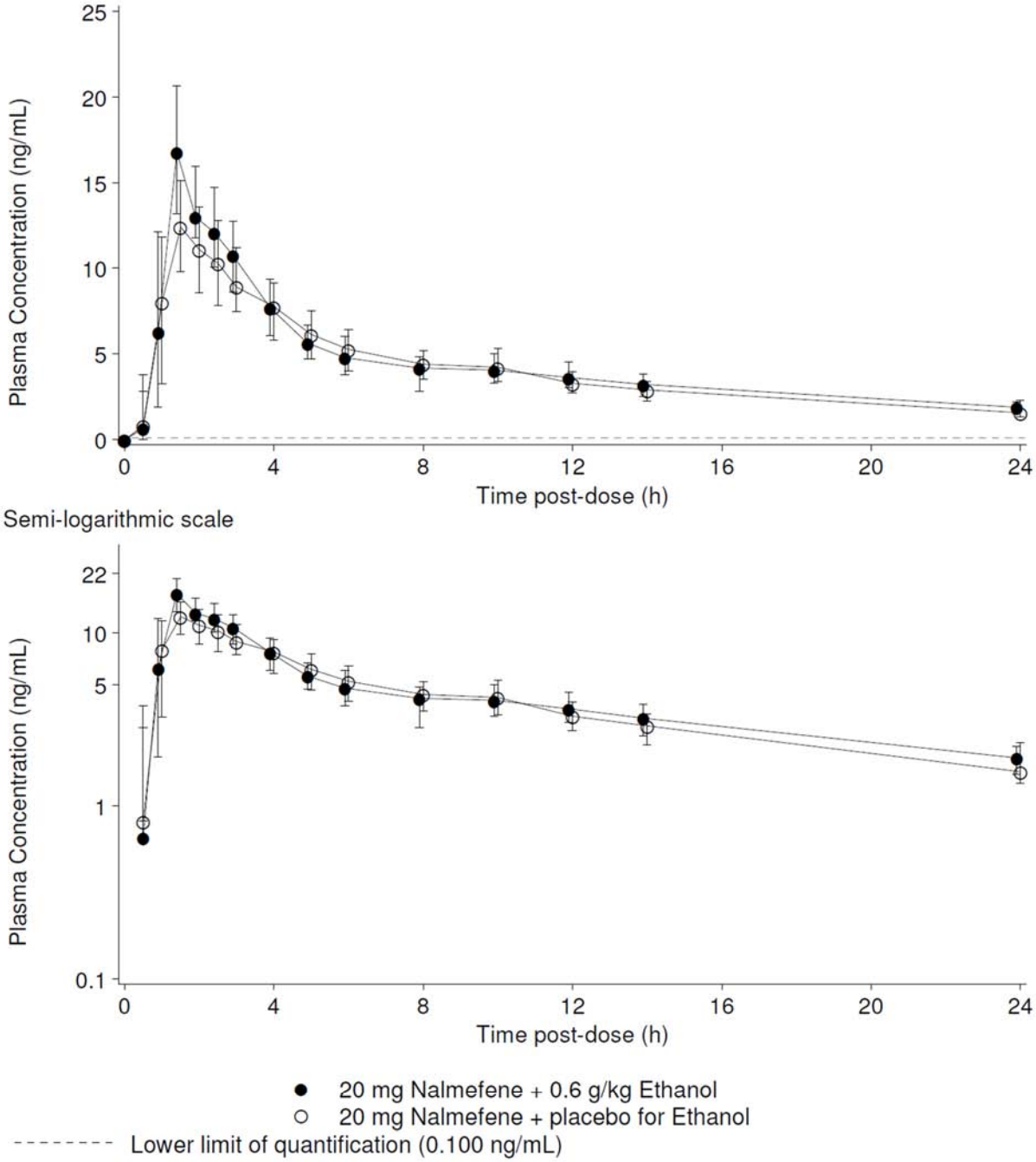


図 2.7.6.3.12-1　健康被験者でのナルメフェン 20 mg 単回経口投与及びその後のエタノール 0.6 g/kg 又はプラセボ投与後の血漿中ナルメフェン濃度（中央値及び四分位）（Reduced PKS）

＜資料番号 5.3.3.4-01：Panel 14＞

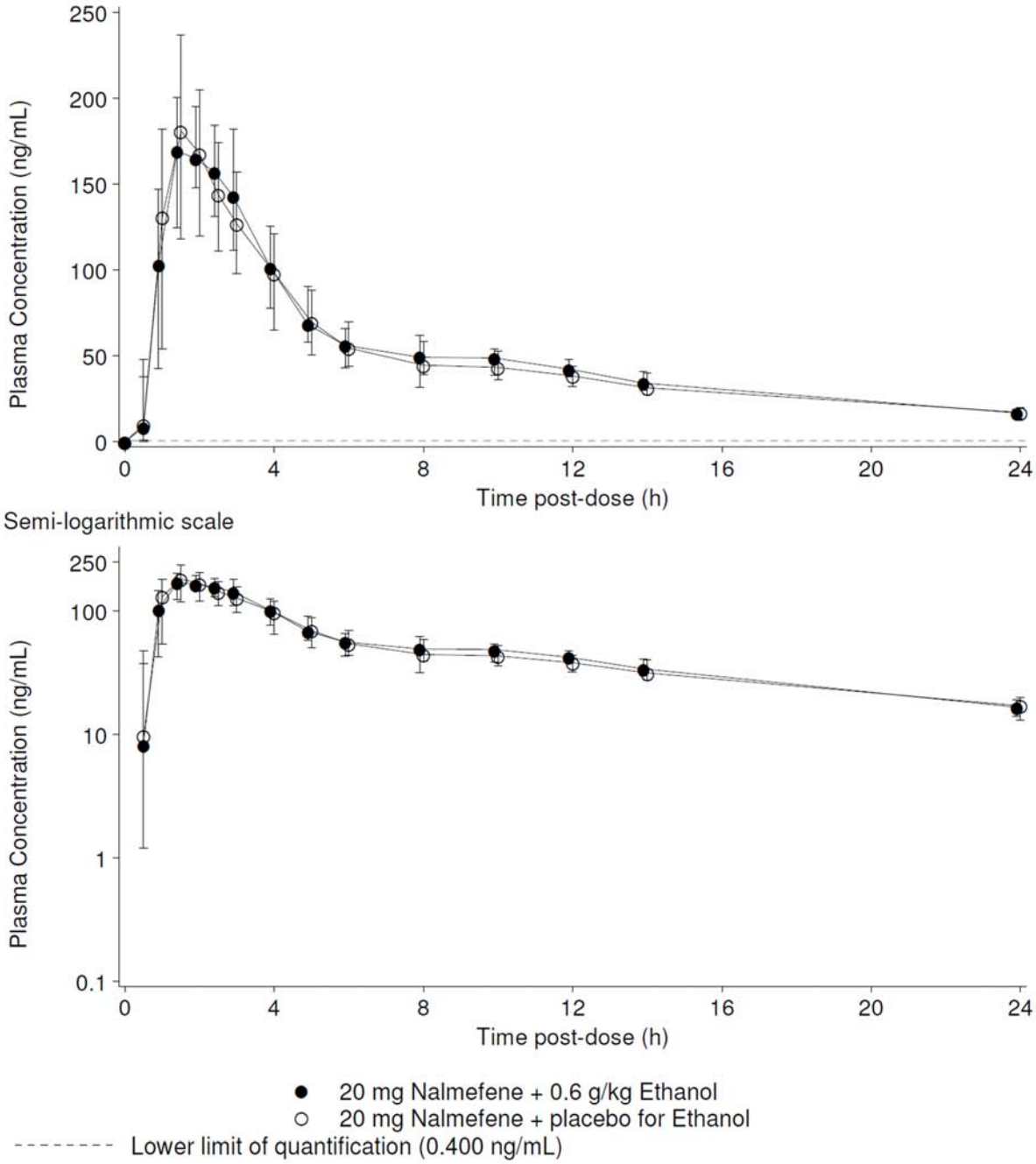


図 2.7.6.3.12-2　健康被験者でのナルメフェン20 mg 単回経口投与及びその後のエタノール 0.6 g/kg 又はプラセボ投与後の血漿中ナルメフェン 3-O-グルクロニド濃度（中央値及び四分位）（Reduced PKS）

＜資料番号 5.3.3.4-01：Panel 15＞

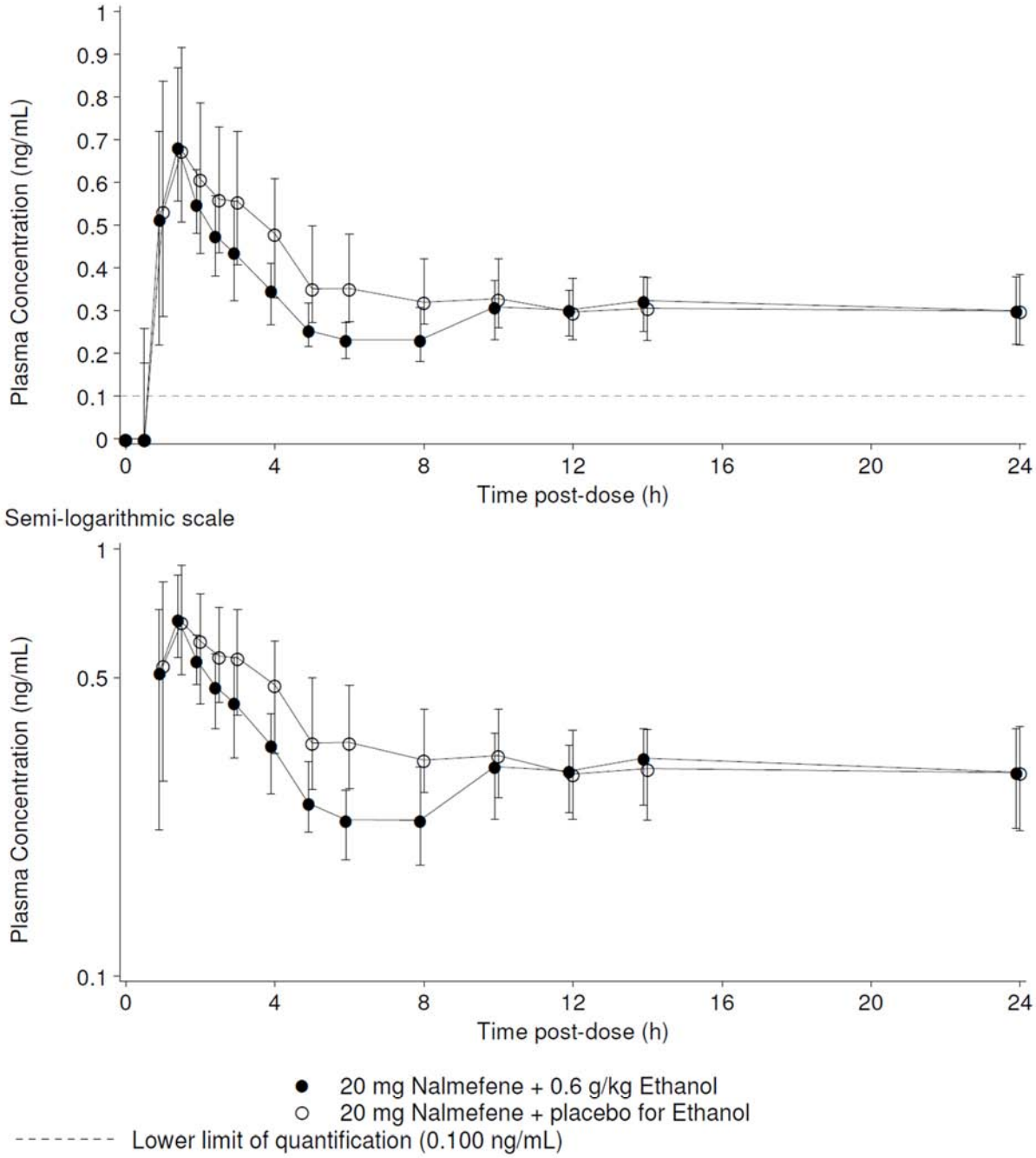


図 2.7.6.3.12-3　健康被験者でのナルメフェン20 mg 単回経口投与及びその後のエタノール 0.6 g/kg 又はプラセボ投与後の血漿中ノルナルメフェン濃度（中央値及び四分位）（Reduced PKS）

＜資料番号 5.3.3.4-01：Panel 16＞

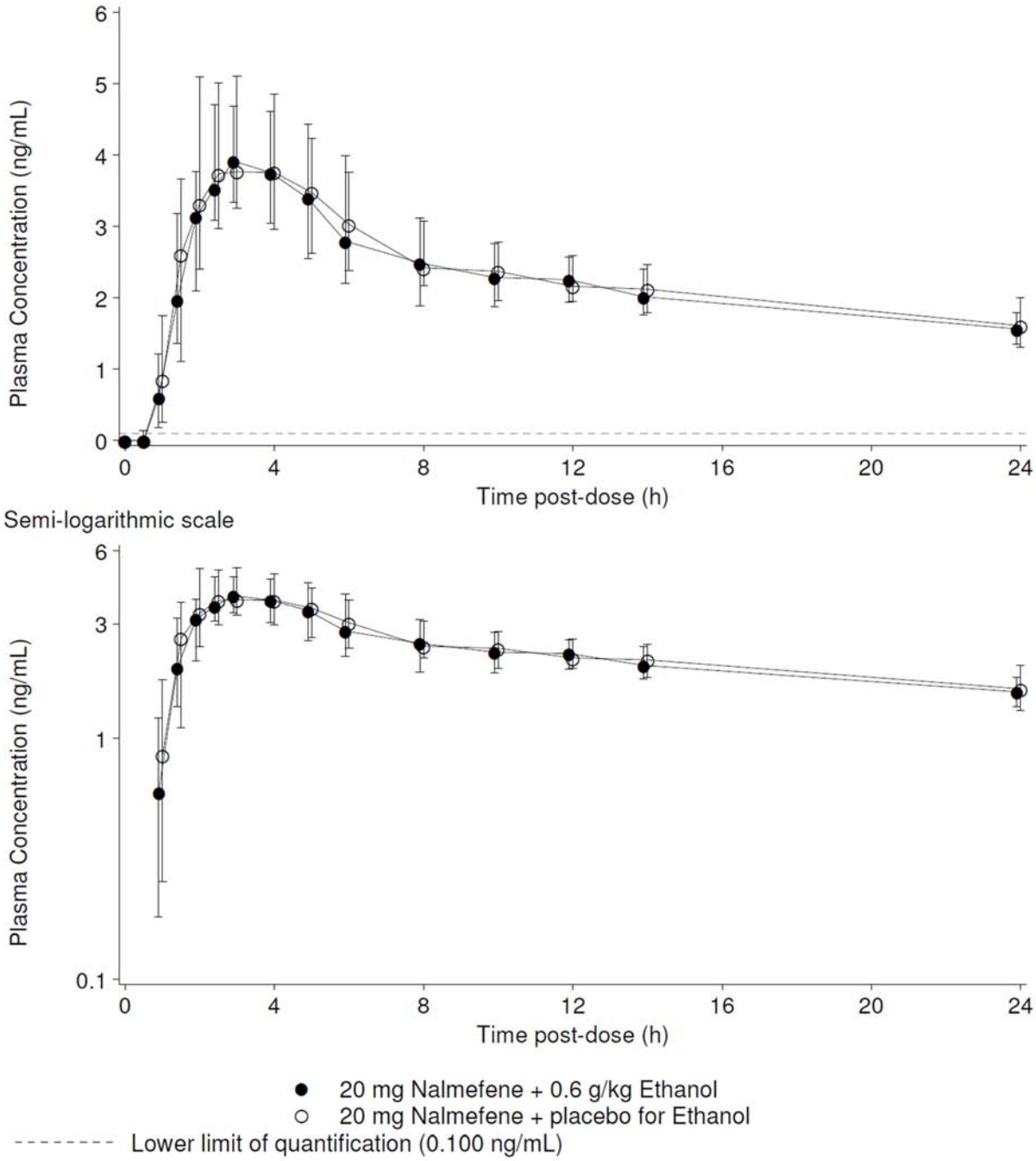


図 2.7.6.3.12-4　健康被験者でのナルメフェン20 mg 単回経口投与及びその後のエタノール 0.6 g/kg 又はプラセボ投与後の血漿中ノルナルメフェン 3-O-グルクロニド濃度（中央値及び四分位）（Reduced PKS）

＜資料番号 5.3.3.4-01：Panel 17＞

ナルメフェン 20 mg 単回経口投与及びその後のエタノール 0.6 g/kg 又はプラセボ投与後のナルメフェン，ナルメフェン 3-O-グルクロニド，ノルナルメフェン及びノルナルメフェン 3-O-グルクロニドの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.3.12-10 に，ナルメフェン 20 mg 単回経口投与及びその後のエタノール 0.6 g/kg 又はプラセボ投与後のナルメフェンの $AUC_{0\text{-}t}$，$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の幾何平均比の 90%信頼区間を表 2.7.6.3.12-11 に，ナルメフェン 20 mg 又はプラセボを投与さ

れた被験者でのエタノール 0.6 g/kg 単回経口投与後のエタノールの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.3.12-12 に，ナルメフェン 20 mg 又はプラセボを投与された被験者でのエタノール 0.6 g/kg 単回経口投与後のエタノールの AUC_{0-t} 及び C_{max} の幾何平均比の 90%信頼区間を表 2.7.6.3.12-13 に示した。

ナルメフェン，ナルメフェン 3-O-グルクロニド，ノルナルメフェン及びノルナルメフェン 3-O-グルクロニドの薬物動態パラメータの平均値は，被験者がエタノールに曝露されるかどうかにかかわらず同様であった。

被験者にナルメフェンを投与した後にエタノール又はプラセボを投与した場合，ナルメフェンの AUC_{0-t}，AUC_{0-inf} 及び C_{max} の統計解析から，AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の比の 90%信頼区間は，生物学的同等性の基準範囲内（0.8～1.25）であった。ナルメフェンの C_{max} については，エタノールへの曝露により 22.5%の増加につながった。

エタノールの薬物動態パラメータの平均値は，男性及び女性でそれぞれ，被験者がナルメフェンに曝露されるかどうかにかかわらず同様であった。被験者にナルメフェン又はプラセボを投与した後にエタノールを投与した場合，すべての被験者（男性及び女性）で，エタノールの AUC_{0-t} 及び C_{max} の統計解析から，それぞれの比の 90%信頼区間は生物学的同等性の基準範囲内（0.80～1.25）であった。

表 2.7.6.3.12-10　ナルメフェン 20 mg 単回経口投与及びその後のエタノール 0.6 g/kg 又はプラセボ投与後のナルメフェン，ナルメフェン 3-O-グルクロニド，ノルナルメフェン及びノルナルメフェン 3-O-グルクロニドの薬物動態パラメータの要約（Reduced PKS）

Parameter	Treatment	Nalmefene	Nalmefene 3-O-glucuronide	Nornalmefene	Nornalmefene 3-O-glucuronide
AUC_{0-t} (h·ng/mL)	NE	134 (24.3) [f]	1530 (21.3) [f]	11.8 (43.3) [f]	93.7 (32.1) [f]
	NP	129 (26.1) [k]	1486 (23.8) [k]	13.7 (49.0) [k]	98.3 (31.5) [k]
AUC_{0-inf} (h·ng/mL)	NE	141 (22.5) [d]	1540 (21.5) [e]	20.9 (26.5) [a]	101 (30.3) [e]
	NP	135 (23.8) [i]	1522 (22.9) [i]	25.0 (25.5) [b]	105 (29.7) [j]
C_{max} (ng/mL)	NE	18.4 (24.8) [f]	201 (31.4) [f]	0.768 (34.4) [f]	4.41 (37.8) [f]
	NP	15.2 (32.6) [k]	207 (37.7) [k]	0.857 (38.4) [k]	4.64 (35.4) [k]
t_{max} (h)	NE	1.50 (0.500, 2.50) [f]	1.50 (1.00, 3.00) [f]	1.50 (0.500, 3.00) [f]	3.00 (2.00, 14.00) [f]
	NP	1.50 (0.500, 5.00) [k]	1.50 (1.00, 5.00) [k]	1.50 (0.500, 24.0) [k]	3.00 (2.00, 10.00) [k]
$t_{½}$ (h)	NE	11.9 (18.2) [d]	11.2 (17.0) [e]	25.2 (28.4) [a]	19.5 (20.1) [e]
	NP	11.8 (18.6) [i]	11.4 (18.0) [i]	24.0 (17.6) [b]	20.3 (21.6) [j]
CL/F (L/h)	NE	150 (27.4) [d]			
	NP	157 (27.1) [i]			
V_z/F (L)	NE	2534 (23.0) [d]			
	NP	2647 (26.7) [i]			
MR	NE		11.3 (26.9) [d]	0.170 (31.3) [a]	0.739 (44.7) [c]
	NP		11.8 (29.5) [i]	0.160 (31.6) [b]	0.842 (42.3) [i]

Arithmetic mean (CV%) data are presented for AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, C_{max}, $t_{½}$, CL/F, V_Z/F, and MR.

Median (min, max) data are presented for t_{max}.

N = number of subjects

[a]N=5; [b]N=9; [c]N=29; [d]N=30; [e]N=31; [f]N=32; [g]N=33; [h]N=34; [i]N=39; [j]N=40; [k]N=41

＜資料番号 5.3.3.4-01：Panel 18＞

表 2.7.6.3.12-11　ナルメフェン 20 mg 単回経口投与及びその後のエタノール 0.6 g/kg 又はプラセボ投与後のナルメフェンの $AUC_{0\text{-}t}$，$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の幾何平均比の 90%信頼区間（Reduced PKS）

Analyte	Parameter	Number of subjects NE	Number of subjects NP	Nalmefene plus Ethanol *versus* Nalmefene plus Placebo : Ratio (90% CI)
Nalmefene	$AUC_{0\text{-}t}$	32	41	1.037 (0.999, 1.076)
	$AUC_{0\text{-}inf}$	30	39	1.047 (1.012, 1.084)
	C_{max}	32	41	1.225 (1.096, 1.371)

＜資料番号 5.3.3.4-01：Panel 19＞

表 2.7.6.3.12-12　ナルメフェン 20 mg 又はプラセボを投与された被験者でのエタノール 0.6 g/kg 単回経口投与後のエタノールの薬物動態パラメータの要約（Reduced PKS）

Parameter	Treatment	Ethanol Men	Ethanol Women
$AUC_{0\text{-}t}$ (h·mmol/L)	NE	42.0 (25.6) [a]	52.1 (30.9) [a]
	PE	38.4 (35.4) [c]	46.8 (37.2) [d]
C_{max} (mmol/L)	NE	14.7 [0.56] (19.5) [a]	18.1 [0.69] (31.5) [a]
	PE	15.2 [0.58] (<2.20, 19.1) [c]	18.5 [0.70] (24.8) [d]
t_{max} (h)	NE	2.25 (1.50, 3.00) [a]	2.50 (1.50, 4.00) [a]
	PE	2.00 (1.50, 3.00) [b]	2.00 (1.50, 3.00) [d]

Arithmetic mean (CV%) data are presented for $AUC_{0\text{-}t}$ and C_{max} (NE for men and women and PE for women).

Median (min, max) data are presented for t_{max} and C_{max} (PE for men).

Values in [ ] refer to blood alcohol concentrations (‰).

N = number of subjects

[a] N=16; [b]N=17; [c]N=18; [d]N=21

＜資料番号 5.3.3.4-01：Panel 23＞

表 2.7.6.3.12-13　ナルメフェン 20 mg 又はプラセボを投与された被験者でのエタノール 0.6 g/kg 単回経口投与後のエタノールの $AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} の幾何平均比の 90%信頼区間（Reduced PKS）

Analyte	Parameter	Number of subjects NE	Number of subjects PE	Nalmefene plus Ethanol *versus* Placebo plus Ethanol Ratio (90% CI)
Ethanol	$AUC_{0\text{-}t}$	32	39	1.086 (0.977, 1.208)
	C_{max}	32	39	1.003 (0.913, 1.101)

＜資料番号 5.3.3.4-01：Panel 24＞

(6)　安全性

(a)　治験薬の曝露状況

46 例中 39 例がナルメフェン塩酸塩 20 mg を 2 回（40 mg），プラセボ（ナルメフェン）を 2 回，エタノール 0.6 g/kg を 2 回（1.2 g/kg），及びプラセボ（エタノール）を 2 回投与された。

他の 7 例が投与された治験薬は以下のとおりであった（資料番号 5.3.3.4-01：Listing 8，9）。

- 1 例：ナルメフェン 1 回投与 20 mg 及びエタノール 1 回投与 0.6 g/kg

- 1 例：ナルメフェン 2 回投与 40 mg，エタノール 1 回投与 0.6 g/kg 及びプラセボ（エタノール）1 回投与
- 1 例：ナルメフェン 1 回投与 20 mg，プラセボ（ナルメフェン）2 回投与，エタノール 1 回投与 0.6 g/kg 及びプラセボ（エタノール）2 回投与
- 1 例：ナルメフェン 1 回投与 20 mg，プラセボ（ナルメフェン）2 回投与，エタノール 2 回投与 1.2 g/kg 及びプラセボ（エタノール）1 回投与
- 2 例：ナルメフェン 1 回投与 20 mg 及びプラセボ（エタノール）1 回投与
- 1 例：ナルメフェン 1 回投与 20 mg，プラセボ（ナルメフェン）1 回投与及びエタノール 2 回投与 1.2 g/kg

(b) 有害事象

4 例以上に発現した有害事象を表 2.7.6.3.12-14 に，すべての有害事象を表 2.7.6.3.12-15 に，重症度別有害事象を表 2.7.6.3.12-16（軽度），表 2.7.6.3.12-17（中等度），表 2.7.6.3.12-18（高度）に示した。

有害事象の発現割合は，ナルメフェンーエタノール投与で 100%，ナルメフェンープラセボ投与で 81%，プラセボーエタノール投与で 100%，プラセボープラセボ投与で 15%であった。有害事象の 80%～86%が軽度，14%～19%が中等度であった。

単回投与後，最も発現割合が高かった有害事象は酩酊感（ナルメフェンーエタノール投与 67%，プラセボーエタノール投与 86%）であった。酩酊感の発現は最初のエタノール投与後短時間で認められ，ナルメフェン又はプラセボ投与後 1 時間 53 分以内に発現し，その後 1～10 時間で回復した（資料番号 5.3.3.4-01：10.1 参照）。

ナルメフェン投与後に発現割合の高かった有害事象は，傾眠（ナルメフェンーエタノール投与 47%，ナルメフェンープラセボ投与 33%，以下同順），浮動性めまい（49%，33%），及び悪心（44%，12%）であった。

有害事象の悪心，嘔吐，及び注意力障害の発現割合は，ナルメフェンーエタノール投与で高く，ナルメフェンープラセボ投与の 2 倍超であった（それぞれ 44%対 12%，21%対 5%及び 9%対 2%）。食欲減退及び動悸の発現割合は，ナルメフェンーエタノール投与で，ナルメフェンープラセボ投与の約 2 倍であった（それぞれ 21%対 12%，16%対 9%）。

表 2.7.6.3.12-14　4 例以上に発現した有害事象（ASTS）

	Number of subjects (% subjects) with adverse events			
Preferred term	20 mg Nalmefene + 0.6 g/kg Ethanol (N = 43)	20 mg Nalmefene + Placebo (to Ethanol) (N = 43)	Placebo (to Nalmefene) + 0.6 g/kg Ethanol (N = 42)	Placebo (to Nalmefene) + Placebo (to Ethanol) (N = 41)
酩酊感	29 (67%)		36 (86%)	
傾眠	20 (47%)	14 (33%)	7 (17%)	1 (2%)
浮動性めまい	21 (49%)	14 (33%)	4 (10%)	
悪心	19 (44%)	5 (12%)	3 (7%)	
頭痛	10 (23%)	7 (16%)	8 (19%)	3 (7%)
疲労	8 (19%)	12 (28%)	4 (10%)	1 (2%)
ジストニー	9 (21%)	13 (30%)		
食欲減退	9 (21%)	5 (12%)		
嘔吐	9 (21%)	2 (5%)	2 (5%)	
動悸	7 (16%)	4 (9%)		
不眠症	3 (7%)	4 (9%)		1 (2%)
攻撃性	3 (7%)	5 (12%)		
睡眠障害	4 (9%)	3 (7%)		
中期不眠症	2 (5%)	4 (9%)		
注意力障害	4 (9%)	1 (2%)		

MedDRA Version 13.1

N = number of subjects

＜資料番号 5.3.3.4-01：Panel 50＞

(c)　治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

副作用を表 2.7.6.3.12-19 に，重症度別及び治験薬との関連性別有害事象を表 2.7.6.3.12-20 に示した。

副作用の発現割合は，ナルメフェンーエタノール投与 100%，ナルメフェンープラセボ投与 81%，プラセボーエタノール投与 100%，プラセボープラセボ投与 5%であった。

(d)　死亡，その他の重篤な有害事象

i)　死亡

本治験で死亡は報告されなかった。

ii)　その他の重篤な有害事象

本治験でその他の重篤な有害事象は認められなかった。

(e)　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象一覧表を表 2.7.6.3.12-21 に示した。

投与中止に至った有害事象は 4 例に発現した。ナルメフェンーエタノール投与で，悪心及び嘔吐が 1 例，傾眠，健忘，起立性低血圧及び浮動性めまいが 1 例に発現した。ナルメフェンー

プラセボ投与で，食欲減退及び嘔吐が 1 例，悪心，回転性めまい，疲労，食欲減退，気力低下，起立不耐性，不眠症及び落ち着きのなさが 1 例に発現した。

(f) 臨床検査

臨床的に重要な臨床検査値の変動は認められなかった。

(g) バイタルサイン及び体重

臨床的に重要なバイタルサイン及び体重の変動は認められなかった。

(h) 心電図検査

臨床的に重要な心電図検査値の変動は認められなかった。

(7) 結論

- 薬物動態パラメータにて，臨床的に重要な薬物相互作用は認められなかった。幾何平均比の 90%信頼区間は，ナルメフェンの $AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ 並びにエタノールの $AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} について，生物学的同等性の基準である 0.80～1.25 の範囲内であった。ナルメフェンの C_{max} は，エタノールへの曝露によって 22.5%増加したが，臨床的に重要ではないと考えられた。
- 併用投与に伴う識別機能の低下は，ナルメフェン及びエタノール単独の影響の和を超えるものではなかった。ナルメフェン投与時のパフォーマンスの障害は，投与後のすべての時点で 1 つ以上の識別評価項目について観察されたが，主要な識別評価項目である投与後 2.5 時間の識別課題での反応時間スコアでのプラセボとの差は統計学的に有意ではなかった。
- 主観的 Bond Lader VAS にて，ナルメフェン及びエタノールは覚醒度の増加に関連し，ナルメフェンは 1 つ以上の時点で満足度の増加に関連したが，いずれの薬物も落ち着き度には影響しなかった。ナルメフェン及びエタノールの覚醒度に及ぼす影響は，両者を併用した場合，遅延することが示唆された。
- ナルメフェンとエタノールの併用は安全で忍容性も良好であった。最も発現割合の高かった有害事象は酩酊感であり，ナルメフェンとの併用にかかわらずエタノールを投与された被験者で認められた。健康被験者でナルメフェンとエタノールを併用した場合，ナルメフェン単独投与の場合より傾眠，浮動性めまい及び悪心の発現割合が高かった。

2.7.6.3.12.4 付録

(1) 有害事象

表 2.7.6.3.12-15　すべての有害事象（ASTS）

	Treatment											
	NE			NP			PE			PP		
SOC and preferred term[a]	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
Total Number of Subjects	43			43			42			41		
Subjects with Adverse Events	43	(100%)	224	35	(81%)	152	42	(100%)	80	6	(15%)	7
神経系障害	37	(86%)	80	31	(72%)	62	18	(43%)	21	4	(10%)	4
傾眠	20	(47%)	20	14	(33%)	18	7	(17%)	7	1	(2%)	1
浮動性めまい	21	(49%)	25	14	(33%)	14	4	(10%)	4			
頭痛	10	(23%)	12	7	(16%)	7	8	(19%)	9	3	(7%)	3
ジストニー	9	(21%)	9	13	(30%)	13						
注意力障害	4	(9%)	4	1	(2%)	1						
錯感覚	2	(5%)	2	3	(7%)	4						
下肢静止不能症候群	3	(7%)	3	2	(5%)	2						
平衡障害	2	(5%)	2									
感覚鈍麻	1	(2%)	1				1	(2%)	1			
健忘	1	(2%)	1									
体位性めまい				1	(2%)	1						
運動低下				1	(2%)	1						
嗜眠	1	(2%)	1									
起立不耐性				1	(2%)	1						
一般・全身障害および投与部位の状態	33	(77%)	44	14	(33%)	15	37	(88%)	43	1	(2%)	1
酩酊感	29	(67%)	29				36	(86%)	36			
疲労	8	(19%)	10	12	(28%)	13	4	(10%)	4	1	(2%)	1
不活発	1	(2%)	1	2	(5%)	2	1	(2%)	1			
熱感	3	(7%)	3									
カテーテル留置部位紅斑							1	(2%)	1			
体温変動感	1	(2%)	1									
発熱							1	(2%)	1			
胃腸障害	21	(49%)	46	7	(16%)	23	5	(12%)	8			
悪心	19	(44%)	23	5	(12%)	6	3	(7%)	3			
嘔吐	9	(21%)	19	2	(5%)	11	2	(5%)	2			
下痢	2	(5%)	2	1	(2%)	1	2	(5%)	2			
口内乾燥	1	(2%)	1	1	(2%)	1						
腹痛				1	(2%)	2						
上腹部痛				1	(2%)	1						
消化不良				1	(2%)	1						
胃腸障害												
歯肉炎	1	(2%)	1									
レッチング							1	(2%)	1			
精神障害	14	(33%)	20	14	(33%)	25	1	(2%)	1	1	(2%)	1
不眠症	3	(7%)	3	4	(9%)	5				1	(2%)	1
攻撃性	3	(7%)	3	5	(12%)	5						
睡眠障害	4	(9%)	4	3	(7%)	3						
中期不眠症	2	(5%)	2	4	(9%)	4						
抑うつ気分	2	(5%)	2	1	(2%)	1						
気力低下	1	(2%)	1	2	(5%)	2						

表 2.7.6.3.12-15　すべての有害事象（ASTS）（続き）

	Treatment											
	NE			NP			PE			PP		
SOC and preferred term[a]	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
精神障害												
錯覚	2	(5%)	2									
神経過敏	1	(2%)	1	1	(2%)	1						
落ち着きのなさ				2	(5%)	2						
不安	1	(2%)	1									
転導性				1	(2%)	1						
多幸気分	1	(2%)	1									
言葉もれ							1	(2%)	1			
保続				1	(2%)	1						
代謝および栄養障害	9	(21%)	9	5	(12%)	5						
食欲減退	9	(21%)	9	5	(12%)	5						
心臓障害	7	(16%)	8	4	(9%)	6						
動悸	7	(16%)	8	4	(9%)	6						
血管障害	5	(12%)	5	3	(7%)	4	1	(2%)	1			
ほてり	2	(5%)	2	2	(5%)	2	1	(2%)	1			
起立性低血圧	2	(5%)	2	2	(5%)	2						
末梢冷感	1	(2%)	1									
筋骨格系および結合組織障害	3	(7%)	3	3	(7%)	3	2	(5%)	3			
背部痛	1	(2%)	1				1	(2%)	1			
筋肉痛	1	(2%)	1	1	(2%)	1						
重感	1	(2%)	1	1	(2%)	1						
筋力低下							1	(2%)	1			
筋骨格痛				1	(2%)	1						
四肢痛							1	(2%)	1			
皮膚および皮下組織障害	3	(7%)	3	3	(7%)	3						
多汗症	3	(7%)	3	3	(7%)	3						
感染症および寄生虫症	1	(2%)	1	1	(2%)	1	2	(5%)	2	1	(2%)	1
鼻咽頭炎	1	(2%)	1	1	(2%)	1	1	(2%)	1	1	(2%)	1
口腔ヘルペス							1	(2%)	1			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(7%)	3	1	(2%)	1	1	(2%)	1			
呼吸困難	1	(2%)	1	1	(2%)	1						
咳嗽							1	(2%)	1			
咽喉乾燥	1	(2%)	1									
咽喉刺激感	1	(2%)	1									
耳および迷路障害	2	(5%)	2	2	(5%)	2						
回転性めまい	2	(5%)	2	2	(5%)	2						
眼障害				1	(2%)	2						
眼の異常感				1	(2%)	1						
眼充血				1	(2%)	1						

[a]MedDRA Version 13.1

Sorting is done after SOC code.

n: Number of subjects

E: Number of events

＜資料番号 5.3.3.4-01：Table 54＞

(2) 重症度別有害事象

表 2.7.6.3.12-16 重症度別有害事象－軽度－（ASTS）

	Treatment NE		Treatment NP		Treatment PE		Treatment PP	
Preferred term[a]	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Total Number of Subjects	43		43		42		41	
Number of Subjects with Adverse Events	42 (98%)	180	32 (74%)	130	39 (93%)	68	5 (12%)	6
酩酊感	21 (49%)	21			28 (67%)	28		
傾眠	16 (37%)	16	13 (30%)	16	6 (14%)	6	1 (2%)	1
浮動性めまい	15 (35%)	17	12 (28%)	12	3 (7%)	3		
頭痛	8 (19%)	9	7 (16%)	7	6 (14%)	7	2 (5%)	2
悪心	13 (30%)	14	3 (7%)	3	3 (7%)	3		
疲労	8 (19%)	9	9 (21%)	9	4 (10%)	4	1 (2%)	1
ジストニー	9 (21%)	9	13 (30%)	13				
食欲減退	9 (21%)	9	4 (9%)	4				
嘔吐	9 (21%)	18	2 (5%)	9	2 (5%)	2		
動悸	6 (14%)	6	4 (9%)	5				
攻撃性	3 (7%)	3	5 (12%)	5				
睡眠障害	4 (9%)	4	3 (7%)	3				
不眠症	2 (5%)	2	3 (7%)	3			1 (2%)	1
多汗症	3 (7%)	3	3 (7%)	3				
下痢	2 (5%)	2	1 (2%)	1	2 (5%)	2		
注意力障害	4 (9%)	4	1 (2%)	1				
錯感覚	2 (5%)	2	3 (7%)	4				
中期不眠症	2 (5%)	2	3 (7%)	3				
ほてり	1 (2%)	1	2 (5%)	2	1 (2%)	1		
鼻咽頭炎	1 (2%)	1	1 (2%)	1	1 (2%)	1	1 (2%)	1
不活発	1 (2%)	1	2 (5%)	2	1 (2%)	1		
抑うつ気分	2 (5%)	2	1 (2%)	1				
熱感	3 (7%)	3						
下肢静止不能症候群	2 (5%)	2	2 (5%)	2				
気力低下	1 (2%)	1	2 (5%)	2				
背部痛	1 (2%)	1			1 (2%)	1		
口内乾燥	1 (2%)	1	1 (2%)	1				
呼吸困難	1 (2%)	1	1 (2%)	1				
感覚鈍麻	1 (2%)	1			1 (2%)	1		
錯覚	2 (5%)	2						
神経過敏	1 (2%)	1	1 (2%)	1				
落ち着きのなさ			2 (5%)	2				
回転性めまい	1 (2%)	1	1 (2%)	1				
腹痛			1 (2%)	2				
筋肉痛	1 (2%)	1	1 (2%)	1				
重感	1 (2%)	1	1 (2%)	1				
眼の異常感			1 (2%)	1				
健忘	1 (2%)	1						
不安	1 (2%)	1						
平衡障害	1 (2%)	1						
カテーテル留置部位紅斑					1 (2%)	1		
咳嗽					1 (2%)	1		
転導性			1 (2%)	1				

表 2.7.6.3.12-16　重症度別有害事象－軽度－（ASTS）（続き）

	Treatment NE		Treatment NP		Treatment PE		Treatment PP	
Preferred term[a]	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
体位性めまい			1 (2%)	1				
咽喉乾燥	1 (2%)	1						
消化不良			1 (2%)	1				
体温変動感	1 (2%)	1						
歯肉炎	1 (2%)	1						
運動低下			1 (2%)	1				
嗜眠	1 (2%)	1						
言葉もれ					1 (2%)	1		
筋力低下					1 (2%)	1		
筋骨格痛			1 (2%)	1				
眼充血			1 (2%)	1				
口腔ヘルペス					1 (2%)	1		
起立不耐性			1 (2%)	1				
四肢痛					1 (2%)	1		
末梢冷感	1 (2%)	1						
保続			1 (2%)	1				
発熱					1 (2%)	1		
レッチング					1 (2%)	1		
咽喉刺激感	1 (2%)	1						

[a]MedDRA Version 13.1

Sorting is done after number of subjects experiencing the specific adverse event.

n: number of subjects

E: number of events

＜資料番号 5.3.3.4-01：Table 62＞

表 2.7.6.3.12-17　重症度別有害事象－中等度－（ASTS）

	Treatment NE		Treatment NP		Treatment PE		Treatment PP	
Preferred term[a]	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Total Number of Subjects	43		43		42		41	
Number of Subjects with Adverse Events	21 (49%)	43	11 (26%)	21	11 (26%)	12	1 (2%)	1
酩酊感	8 (19%)	8			8 (19%)	8		
悪心	8 (19%)	9	3 (7%)	3				
浮動性めまい	7 (16%)	8	2 (5%)	2	1 (2%)	1		
頭痛	3 (7%)	3			2 (5%)	2	1 (2%)	1
傾眠	3 (7%)	3	2 (5%)	2	1 (2%)	1		
疲労	1 (2%)	1	4 (9%)	4				
起立性低血圧	2 (5%)	2	2 (5%)	2				
不眠症	1 (2%)	1	2 (5%)	2				
動悸	1 (2%)	2	1 (2%)	1				
嘔吐	1 (2%)	1	1 (2%)	2				
回転性めまい	1 (2%)	1	1 (2%)	1				
上腹部痛			1 (2%)	1				
平衡障害	1 (2%)	1						
多幸気分	1 (2%)	1						
ほてり	1 (2%)	1						
中期不眠症			1 (2%)	1				
下肢静止不能症候群	1 (2%)	1						

[a]MedDRA Version 13.1

Sorting is done after number of subjects experiencing the specific adverse event.

n: Number of subjects

E: Number of events

＜資料番号 5.3.3.4-01：Table 63＞

表 2.7.6.3.12-18　重症度別有害事象－高度－（ASTS）

	Treatment NE		Treatment NP		Treatment PE		Treatment PP	
Preferred term[a]	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Total Number of Subjects	43		43		42		41	
Number of Subjects with Adverse Events	1 (2%)	1	1 (2%)	1				
食欲減退			1 (2%)	1				
傾眠	1 (2%)	1						

[a]MedDRA Version 13.1

Sorting is done after number of subjects experiencing the specific adverse event.

n: Number of subjects

E: Number of events

＜資料番号 5.3.3.4-01：Table 64＞

(3) 副作用

表 2.7.6.3.12-19　副作用（ASTS）

	Treatment NE		Treatment NP		Treatment PE		Treatment PP	
Preferred term[a]	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Total Number of Subjects	43		43		42		41	
Number of Subjects with Adverse Events	43 (100%)	220	35 (81%)	150	42 (100%)	69	2 (5%)	3
酩酊感	29 (67%)	29			36 (86%)	36		
傾眠	20 (47%)	20	14 (33%)	18	7 (17%)	7	1 (2%)	1
浮動性めまい	21 (49%)	25	14 (33%)	14	4 (10%)	4		
悪心	19 (44%)	23	5 (12%)	6	3 (7%)	3		
頭痛	10 (23%)	12	7 (16%)	7	7 (17%)	8	1 (2%)	1
疲労	8 (19%)	10	12 (28%)	13	3 (7%)	3		
ジストニー	9 (21%)	9	13 (30%)	13				
食欲減退	9 (21%)	9	5 (12%)	5				
嘔吐	9 (21%)	19	2 (5%)	11	2 (5%)	2		
動悸	7 (16%)	8	4 (9%)	6				
不眠症	3 (7%)	3	4 (9%)	5			1 (2%)	1
攻撃性	3 (7%)	3	5 (12%)	5				
睡眠障害	4 (9%)	4	3 (7%)	3				
多汗症	3 (7%)	3	3 (7%)	3				
中期不眠症	2 (5%)	2	4 (9%)	4				
注意力障害	4 (9%)	4	1 (2%)	1				
錯感覚	2 (5%)	2	3 (7%)	4				
ほてり	2 (5%)	2	2 (5%)	2	1 (2%)	1		
回転性めまい	2 (5%)	2	2 (5%)	2				
下肢静止不能症候群	3 (7%)	3	2 (5%)	2				
起立性低血圧	2 (5%)	2	2 (5%)	2				
不活発	1 (2%)	1	2 (5%)	2	1 (2%)	1		
抑うつ気分	2 (5%)	2	1 (2%)	1				
下痢	2 (5%)	2	1 (2%)	1				
熱感	3 (7%)	3						
気力低下	1 (2%)	1	2 (5%)	2				
平衡障害	2 (5%)	2						
口内乾燥	1 (2%)	1	1 (2%)	1				
呼吸困難	1 (2%)	1	1 (2%)	1				
感覚鈍麻	1 (2%)	1			1 (2%)	1		
錯覚	2 (5%)	2						
神経過敏	1 (2%)	1	1 (2%)	1				
落ち着きのなさ			2 (5%)	2				
腹痛			1 (2%)	2				
筋肉痛	1 (2%)	1	1 (2%)	1				
重感	1 (2%)	1	1 (2%)	1				
上腹部痛			1 (2%)	1				
眼の異常感			1 (2%)	1				
健忘	1 (2%)	1						
不安	1 (2%)	1						
転導性			1 (2%)	1				
体位性めまい			1 (2%)	1				

表 2.7.6.3.12-19　副作用（ASTS）（続き）

	Treatment NE		Treatment NP		Treatment PE		Treatment PP	
Preferred term[a]	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
咽喉乾燥	1 (2%)	1						
消化不良			1 (2%)	1				
多幸気分	1 (2%)	1						
体温変動感	1 (2%)	1						
運動低下			1 (2%)	1				
嗜眠	1 (2%)	1						
言葉もれ					1 (2%)	1		
筋力低下					1 (2%)	1		
眼充血			1 (2%)	1				
起立不耐性			1 (2%)	1				
末梢冷感	1 (2%)	1						
保続			1 (2%)	1				
レッチング					1 (2%)	1		

[a]MedDRA Version 13.1

Sorting is done after number of subjects experiencing the specific adverse event.

E: Number of events

＜資料番号 5.3.3.4-01：Table 67＞

表 2.7.6.3.12-20　重症度別及び治験薬との関連性別有害事象（ASTS）

Treatment: 20 mg Nalmefene + 0.6 g/kg Ethanol

	Mild						Moderate						Severe					
	Related			Not related			Related			Not related			Related			Not related		
Preferred term[a]	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
Total Number of Subjects	43			43			43			43			43			43		
Subjects with Adverse Events	42	(98%)	176	3	(7%)	4	21	(49%)	43	0			1	(2%)	1	0		
酩酊感	21	(49%)	21				8	(19%)	8									
浮動性めまい	15	(35%)	17				7	(16%)	8									
傾眠	16	(37%)	16				3	(7%)	3				1	(2%)	1			
悪心	13	(30%)	14				8	(19%)	9									
頭痛	8	(19%)	9				3	(7%)	3									
嘔吐	9	(21%)	18				1	(2%)	1									
食欲減退	9	(21%)	9															
ジストニー	9	(21%)	9															
疲労	8	(19%)	9				1	(2%)	1									
動悸	6	(14%)	6				1	(2%)	2									
注意力障害	4	(9%)	4															
睡眠障害	4	(9%)	4															
攻撃性	3	(7%)	3															
熱感	3	(7%)	3															
多汗症	3	(7%)	3															
不眠症	2	(5%)	2				1	(2%)	1									
下肢静止不能症候群	2	(5%)	2				1	(2%)	1									
平衡障害	1	(2%)	1				1	(2%)	1									
抑うつ気分	2	(5%)	2															
下痢	2	(5%)	2															

表 2.7.6.3.12-20　重症度別及び治験薬との関連性別有害事象（ASTS）（続き）

Treatment: 20 mg Nalmefene + 0.6 g/kg Ethanol

	Mild						Moderate						Severe					
	Related			Not related			Related			Not related			Related			Not related		
Preferred term[a]	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
Total Number of Subjects	43			43			43			43			43			43		
Subjects with Adverse Events	42	(98%)	176	3	(7%)	4	21	(49%)	43	0			1	(2%)	1	0		
ほてり	1	(2%)	1				1	(2%)	1									
錯覚	2	(5%)	2															
中期不眠症	2	(5%)	2															
起立性低血圧							2	(5%)	2									
錯感覚	2	(5%)	2															
回転性めまい	1	(2%)	1				1	(2%)	1									
健忘	1	(2%)	1															
不安	1	(2%)	1															
背部痛				1	(2%)	1												
口内乾燥	1	(2%)	1															
咽喉乾燥	1	(2%)	1															
呼吸困難	1	(2%)	1															
多幸気分							1	(2%)	1									
体温変動感	1	(2%)	1															
歯肉炎				1	(2%)	1												
感覚鈍麻	1	(2%)	1															
嗜眠	1	(2%)	1															
気力低下	1	(2%)	1															
筋肉痛	1	(2%)	1															
鼻咽頭炎				1	(2%)	1												
神経過敏	1	(2%)	1															
末梢冷感	1	(2%)	1															
重感	1	(2%)	1															
不活発	1	(2%)	1															
咽喉刺激感				1	(2%)	1												

表 2.7.6.3.12-20　重症度別及び治験薬との関連性別有害事象（ASTS）（続き）

Treatment: 20 mg Nalmefene + Placebo for Ethanol

	Mild						Moderate						Severe					
	Related			Not related			Related			Not related			Related			Not related		
Preferred term[a]	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
Total Number of Subjects	43			43			43			43			43			43		
Subjects with Adverse Events	32	(74%)	128	2	(5%)	2	11	(26%)	21	0			1	(2%)	1	0		
傾眠	13	(30%)	16				2	(5%)	2									
浮動性めまい	12	(28%)	12				2	(5%)	2									
ジストニー	13	(30%)	13															
疲労	9	(21%)	9				4	(9%)	4									
頭痛	7	(16%)	7															
悪心	3	(7%)	3				3	(7%)	3									
攻撃性	5	(12%)	5															
食欲減退	4	(9%)	4										1	(2%)	1			
動悸	4	(9%)	5				1	(2%)	1									
不眠症	3	(7%)	3				2	(5%)	2									
中期不眠症	3	(7%)	3				1	(2%)	1									
錯感覚	3	(7%)	4															
多汗症	3	(7%)	3															
睡眠障害	3	(7%)	3															
嘔吐	2	(5%)	9				1	(2%)	2									
ほてり	2	(5%)	2															
気力低下	2	(5%)	2															
起立性低血圧							2	(5%)	2									
下肢静止不能症候群	2	(5%)	2															
落ち着きのなさ	2	(5%)	2															
不活発	2	(5%)	2															
回転性めまい	1	(2%)	1				1	(2%)	1									
腹痛	1	(2%)	2															

表 2.7.6.3.12-20　重症度別及び治験薬との関連性別有害事象（ASTS）（続き）

Treatment: 20 mg Nalmefene + Placebo for Ethanol

	Mild						Moderate						Severe					
	Related			Not related			Related			Not related			Related			Not related		
Preferred term[a]	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
上腹部痛							1	(2%)	1									
眼の異常感	1	(2%)	1															
抑うつ気分	1	(2%)	1															
下痢	1	(2%)	1															
転導性	1	(2%)	1															
注意力障害	1	(2%)	1															
体位性めまい	1	(2%)	1															
口内乾燥	1	(2%)	1															
消化不良	1	(2%)	1															
呼吸困難	1	(2%)	1															
運動低下	1	(2%)	1															
筋骨格痛				1	(2%)	1												
筋肉痛	1	(2%)	1															
鼻咽頭炎				1	(2%)	1												
神経過敏	1	(2%)	1															
眼充血	1	(2%)	1															
起立不耐性	1	(2%)	1															
保続	1	(2%)	1															
重感	1	(2%)	1															

表 2.7.6.3.12-20　重症度別及び治験薬との関連性別有害事象（ASTS）（続き）

Treatment: Placebo for Nalmefene + 0.6 g/kg Ethanol

	Mild						Moderate						Severe					
	Related			Not related			Related			Not related			Related			Not related		
Preferred term[a]	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
Total Number of Subjects	42			42			42			42			42			42		
Subjects with Adverse Events	39	(93%)	58	5	(12%)	10	10	(24%)	11	1	(2%)	1	0			0		
酩酊感	28	(67%)	28				8	(19%)	8									
頭痛	6	(14%)	7				1	(2%)	1	1	(2%)	1						
傾眠	6	(14%)	6				1	(2%)	1									
浮動性めまい	3	(7%)	3				1	(2%)	1									
疲労	3	(7%)	3	1	(2%)	1												
悪心	3	(7%)	3															
下痢				2	(5%)	2												
嘔吐	2	(5%)	2															
背部痛				1	(2%)	1												
カテーテル留置部位紅斑				1	(2%)	1												
咳嗽				1	(2%)	1												
ほてり	1	(2%)	1															
感覚鈍麻	1	(2%)	1															
言葉もれ	1	(2%)	1															
筋力低下	1	(2%)	1															
鼻咽頭炎				1	(2%)	1												
口腔ヘルペス				1	(2%)	1												
四肢痛				1	(2%)	1												
発熱				1	(2%)	1												
レッチング	1	(2%)	1															
不活発	1	(2%)	1															

表 2.7.6.3.12-20　重症度別及び治験薬との関連性別有害事象（ASTS）（続き）

Treatment: Placebo for Nalmefene + Placebo for Ethanol

	Mild						Moderate						Severe					
	Related			Not related			Related			Not related			Related			Not related		
Preferred term[a]	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
Total Number of Subjects	41			41			41			41			41			41		
Subjects with Adverse Events	2	(5%)	3	3	(7%)	3	0			1	(2%)	1	0			0		
頭痛	1	(2%)	1	1	(2%)	1				1	(2%)	1						
疲労				1	(2%)	1												
不眠症	1	(2%)	1															
鼻咽頭炎				1	(2%)	1												
傾眠	1	(2%)	1															

[a]MedDRA Version 13.1

Sorting is done after number of subjects experiencing the specific adverse event.

Related includes both possibly or probably related adverse events.

n: Number of subjects

E: Number of events

＜資料番号 5.3.3.4-01：Table 60＞

(4) 投与中止に至った有害事象一覧表

表 2.7.6.3.12-21 投与中止に至った有害事象一覧表（ASTS）

Subject No.	Sex/Race/ Age/BMI	Treat-ment	Per-iod	Adverse event [Preferred term]	Start date [Time]	Stop date [Time]	Duration	Time relative to dose of IMP[a]	Causality to Nalmefene/ Ethanol	Intensity	Event was present	SAE	Action taken
[redacted]	[redacted]	NE	1	FEELING DRUNK	[redacted]20	[redacted]20	3h 40m	1h 23m	PRO/PRO	Mild	CON	No	None
				[酩酊感]	[11:05]	[14:45]							[RCOVD]
				NAUSEA	[redacted]20	[redacted]20	2h 16m	1h 53m	PRO/PRO	Moderate	CON	No	DISC
				[悪心]	[11:35]	[13:51]							[RCOVD]
				VOMITING	[redacted]20	[redacted]20	2m	4h 3m	PRO/PRO	Mild	SIN	No	DISC
				[嘔吐]	[13:45]	[13:47]							[RCOVD]
				NAUSEA	[redacted]20	[redacted]20	13h 30m	8h 48m	PRO/POS	Moderate	CON	No	DISC
				[悪心]	[18:30]	[08:00]							[RCOVD]
				NAUSEA	[redacted]20	[redacted]20	13h 0m	1 day 0h 18m	POS/POS	Mild	CON	No	DISC
				[悪心]	[10:00]	[23:00]							[RCOVD]
[redacted]	[redacted]	NP	2	LOSS OF APPETITE	[redacted]20	[redacted]20	4 days 21h 0m	4m	POS/NR	Severe	CON	No	DISC
				[食欲減退]	[10:00]	[07:00]							[RCOVD]
				SLEEPINESS	[redacted]20	[redacted]20	17h 15m	1h 49m	PRO/POS	Mild	CON	No	None
				[傾眠]	[11:45]	[05:00]							[RCOVD]
				NAUSEA	[redacted]20	[redacted]20	19h 5m	1h 59m	PRO/POS	Mild	SIN	No	None
				[悪心]	[11:55]	[07:00]							[RCOVD]
				VOMITING	[redacted]20	[redacted]20	1m	2h 4m	PRO/POS	Mild	SIN	No	DISC
				[嘔吐]	[12:00]	[12:01]							[RCOVD]
				HEARTBURN	[redacted]20	[redacted]20	3h 45m	4h 4m	PRO/POS	Mild	CON	No	None
				[消化不良]	[14:00]	[17:45]							[RCOVD]
				VOMITING	[redacted]20	[redacted]20	12m	4h 57m	PRO/POS	Moderate	SIN	No	DISC
				[嘔吐]	[14:53]	[15:05]							[RCOVD]
				VOMITING	[redacted]20	[redacted]20	2m	5h 34m	PRO/POS	Mild	SIN	No	DISC

表 2.7.6.3.12-21　投与中止に至った有害事象一覧表（ASTS）（続き）

Subject No.	Sex/Race/ Age/BMI	Treat-ment	Per-iod	Adverse event [Preferred term]	Start date [Time]	Stop date [Time]	Duration	Time relative to dose of IMP[a]	Causality to Nalmefene/ Ethanol	Intensity	Event was present	SAE	Action taken
				[嘔吐]	[15:30]	[15:32]							[RCOVD]
				VOMITING	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	4m	10h 3m	PRO/POS	Moderate	SIN	No	DISC
				[嘔吐]	[19:59]	[20:03]							[RCOVD]
				VOMITING	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	5m	11h 19m	PRO/POS	Mild	SIN	No	DISC
				[嘔吐]	[21:15]	[21:20]							[RCOVD]
				VOMITING	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	5m	12h 34m	PRO/POS	Mild	SIN	No	DISC
				[嘔吐]	[22:30]	[22:35]							[RCOVD]
[redacted]	[redacted]	NP	1	NAUSEA	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	1 day	34m	PRO/POS	Moderate	CON	No	DISC
				[悪心]	[09:55]	[16:00]	6h 5m						[RCOVD]
				ROTATORY VERTIGO	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	1 day	34m	PRO/POS	Moderate	CON	No	DISC
				[回転性めまい]	[09:55]	[16:00]	6h 5m						[RCOVD]
				SWEATING	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	35m	34m	PRO/NR	Mild	CON	No	None
				[多汗症]	[09:55]	[10:30]							[RCOVD]
				ORTHOSTATIC REACTION (ORTHOSTATIC HYPOTENSION) [起立性低血圧]	[redacted]20[redacted] [09:58]	[redacted]20[redacted] [10:05]	7m	37m	PRO/NR	Moderate	SIN	No	None [RCOVD]
				TIREDNESS	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	1 day	49m	PRO/POS	Moderate	CON	No	DISC
				[疲労]	[10:10]	[22:00]	11h 50m						[RCOVD]
				HEAD PRESSURE	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	14h 30m	1h 9m	PRO/POS	Mild	CON	No	None
				[頭痛]	[10:30]	[01:00]							[RCOVD]
				APPETITE LOST	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	3 days	1h 39m	PRO/NR	Mild	CON	No	DISC
				[食欲減退]	[11:00]	[09:00]	22h 0m						[RCOVD]

表 2.7.6.3.12-21　投与中止に至った有害事象一覧表（ASTS）（続き）

Subject No.	Sex/Race/ Age/BMI	Treat-ment	Per-iod	Adverse event [Preferred term]	Start date [Time]	Stop date [Time]	Duration	Time relative to dose of IMP[a]	Causality to Nalmefene/ Ethanol	Intensity	Event was present	SAE	Action taken
				INVOLUNTARY DYSTONIC MOVEMENTS [ジストニー]	[redacted]20[redacted] [11:00]	[redacted]20[redacted] [20:00]	9h 0m	1h 39m	PRO/NR	Mild	CON	No	None [RCOVD]
				LISTLESSNESS [気力低下]	[redacted]20[redacted] [11:00]	[redacted]20[redacted] [07:00]	1 day 20h 0m	1h 39m	PRO/NR	Mild	CON	No	DISC [RCOVD]
				ORTHOSTATIC INTOLERANCE [起立不耐性]	[redacted]20[redacted] [11:10]	[redacted]20[redacted] [15:00]	3h 50m	1h 49m	PRO/POS	Mild	CON	No	DISC [RCOVD]
				SLEEPLESSNESS [不眠症]	[redacted]20[redacted] [22:00]	[redacted]20[redacted] [09:00]	2 days 11h 0m	12h 39m	PRO/NR	Moderate	CON	No	DISC [RCOVD]
				RESTLESSNESS [落ち着きのなさ]	[redacted]20[redacted] [07:00]	[redacted]20[redacted] [09:00]	2 days 2h 0m	1 day 21h 39m	PRO/NR	Mild	CON	No	DISC [RCOVD]
[redacted]	[redacted]	NE	2	DIZZINESS [浮動性めまい]	[redacted]20[redacted] [10:20]	[redacted]20[redacted] [14:00]	3h 40m	52m	PRO/POS	Moderate	CON	No	None [RCOVD]
				SOMNOLENCE [傾眠]	[redacted]20[redacted] [10:25]	[redacted]20[redacted] [08:00]	21h 35m	57m	PRO/POS	Severe	CON	No	DISC [RCOVD]
				AMNESIA, TRANSIENT [健忘]	[redacted]20[redacted] [11:00]	[redacted]20[redacted] [18:00]	3 days 7h 0m	1h 32m	PRO/POS	Mild	CON	No	DISC [RCOVD]
				ORTHOSTATIC HYPOTENSION SYMPTOMATIC [起立性低血圧]	[redacted]20[redacted] [11:18]	[redacted]20[redacted] [11:20]	2m	1h 50m	PRO/POS	Moderate	SIN	No	DISC [RCOVD]
				NAUSEA [悪心]	[redacted]20[redacted] [12:00]	[redacted]20[redacted] [11:00]	23h 0m	2h 32m	PRO/POS	Moderate	CON	No	None [RCOVD]
				LOSS OF APPETITE [食欲減退]	[redacted]20[redacted] [13:00]	[redacted]20[redacted] [22:00]	1 day 9h 0m	3h 32m	PRO/POS	Mild	CON	No	None [RCOVD]

表 2.7.6.3.12-21　投与中止に至った有害事象一覧表（ASTS）（続き）

Subject No.	Sex/Race/ Age/BMI	Treat-ment	Per-iod	Adverse event [Preferred term]	Start date [Time]	Stop date [Time]	Duration	Time relative to dose of IMP[a]	Causality to Nalmefene/ Ethanol	Intensity	Event was present	SAE	Action taken
				DIZZINESS	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	3 days	4h 33m	PRO/POS	Moderate	CON	No	DISC
				[浮動性めまい]	[14:01]	[15:00]	0h 59m						[RCOVD]
				HEADACHE	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	4h 30m	6h 32m	PRO/POS	Moderate	CON	No	None
				[頭痛]	[16:00]	[20:30]							[RCOVD]
				RESTLESS LEGS	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	10h 0m	12h 32m	PRO/POS	Moderate	CON	No	None
				[下肢静止不能症候群]	[22:00]	[08:00]							[RCOVD]

MedDRA Version 13.1

[redacted]

[a]start time relative to dose of nalmefene or placebo to nalmefene

Causality: NR = Not related, POS = Possible, PRO = Probable

Event was present: CON = Continuously, INT = Intermittently, SIN = Single occurrence

Action taken: CON = Change in concomitant medication, DISC = Subject discontinued, Other (1) = Therapy with hot-water bag

Outcome: RCOVD = Recovered, RCOVING = Recovering, NOT = Not recovered

＜資料番号 5.3.3.4-01：Listing 17＞

2.7.6.4　臨床薬力学試験

2.7.6.4.1　QTc 評価試験（外国人：BTT31-CD005 試験，添付資料番号 5.3.4.1-01）【参考資料】

2.7.6.4.1.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	健康成人を対象にナルメフェンの心臓再分極に及ぼす影響を検討する。
試験デザイン	単施設，無作為化，二重盲検，陽性対照（モキシフロキサシン），プラセボ対照，並行群間比較，反復投与
対象	健康成人
選択基準	1) 年齢が 18～45 歳の者 2) 体重が 50 kg 以上，BMI が 19～28 kg/m^2 の者 3) 病歴，臨床検査及び身体所見から全般的に健康と判断された者 4) 通常，午前 6～9 時の間に起床し，午後 9～12 時の間に就寝するような正常な概日リズムを有する者 5) 妊娠の可能性がない女性又は治験薬最終投与後 3 ヵ月まで以下の方法のうちの 1 つを用いて避妊する者 • ペッサリーと殺精子薬の併用及び殺精子薬つきコンドーム • 子宮内避妊器具及び殺精子薬つきコンドーム • スクリーニング前の最終の自然月経からの完全な禁欲 6) 治験計画の規定に従う意思と能力を有する者 7) 同意文書に署名した者
除外基準	1) 臨床的に重要な心血管系，血液学的，消化管，肝臓，腎臓，呼吸器系，代謝・内分泌系，神経又は精神の疾患，又は他の重大な疾患を有する者 2) 消化管手術の病歴など薬物吸収に影響する状況下にある者 3) トルサード・ド・ポアンツの病歴又は QT 延長症候群の家族歴を有する者 4) 水に溺れた経験又は繰り返す失神発作の病歴，又は原因不明の突然死の家族歴を有する者 5) 心不全又は低カリウム血症の病歴を有する者 6) スクリーニング又はベースライン（Day −2）の安静時脈拍数が 45 bpm 未満又は 100 bpm 超の者 7) 立位後 1 分の収縮期血圧に及ぼす起立性効果が 20 mmHg 超の者 8) スクリーニング又はベースライン（Day −2）の仰臥位の収縮期血圧が 140 mmHg 超又は 91 mmHg 未満，又は拡張期血圧が 51 mmHg 以下又は 90 mmHg 超の者

項目	内容
	9) 第 2 又は 3 度の房室ブロックを有する者，QRS 時間が 120 msec 超，QTc が 450 msec 超又は PR 間隔が 200 msec 超の者。洞調律以外の何らかの律動で治験責任医師が臨床的に重要と判断した者 10) スクリーニング前 4 週間以内に臨床的に重要な疾病に罹患した者 11) 過去にナルメフェンの治験に参加した者 12) ナルメフェン，フルオロキノロン又は治験薬の賦形剤に過敏症を示した者 13) ベースライン（Day −2）前 14 日以内に何らかの全身性の薬物治療（経口避妊薬，OTC 薬及びハーブ療法を含む）を受けた者 14) スクリーニング前 6 ヵ月以内にタバコを常用した者 15) スクリーニング前 1 週間以内に喫煙した者 16) ベースライン（Day −2）前 1 週間以内にグレープフルーツジュース又はグレープフルーツを摂取した者 17) ベースライン（Day −2）前 72 時間以内に過量（1 日摂取量がメチルキサンチン 500 mg 相当以上）の茶，コーヒー，チョコレート又はカフェイン含有飲料を摂取した者 18) 過去 6 ヵ月以内又は現在のアルコール又は薬物（例，大麻，合成麻薬を含むアンフェタミン，鎮静剤，睡眠薬，オピオイド，コカイン及びその誘導体又は幻覚剤）乱用者 19) スクリーニング又はベースライン（Day −2）前 48 時間以内に飲酒又は薬物を乱用した者 20) ベースライン（Day −2）前 1 週間以内に激しい身体活動を行った者 21) スクリーニング又はベースライン（Day −2）の臨床検査で臨床的に重要な異常が認められた者 22) スクリーニング又はベースライン（Day −2）で尿薬物乱用検査（コチニン検査を含む）の結果が陽性の者 23) スクリーニング又はベースライン（Day −2）で尿アルコール検査が陽性の者 24) スクリーニング前 2 ヵ月以内に全血又は血液成分を献血した者 25) スクリーニング前 3 ヵ月以内に何らかの臨床試験に参加した者 26) 妊娠又は授乳中の女性
使用薬剤， ロット番号	**被験薬** ナルメフェン塩酸塩錠 20 mg：[redacted] **対照薬** モキシフロキサシン（Avelox®）錠 400 mg：[redacted]

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td></td><td>プラセボ錠：[redacted]</td></tr>
<tr><td>用量及び投与方法</td><td>被験者は以下の投与群（ナルメフェン 20 mg 群，ナルメフェン 80 mg 群，モキシフロキサシン群，プラセボ群）に無作為化され，1 日 1 回 7 日間，以下の治験薬を反復投与された。
<table>
<tr><th>Group</th><th>Medication on Days 1-2</th><th>Medication on Days 3-6</th><th>Medication on Day 7</th></tr>
<tr><td>Placebo</td><td>2 placebo tablets</td><td>4 placebo tablets</td><td>4 placebo tablets</td></tr>
<tr><td>Moxifloxacin 400 mg</td><td>2 placebo tablets</td><td>4 placebo tablets</td><td>1 Avelox® tablet</td></tr>
<tr><td>CPH-101 20 mg</td><td>1 placebo tablet +
1 CPH-101 20 mg tablet</td><td>3 placebo tablets +
1 CPH-101 20 mg tablet</td><td>3 placebo tablets +
1 CPH-101 20 mg tablet</td></tr>
<tr><td>CPH-101 80 mg</td><td>2 CPH-101 20 mg tablets</td><td>4 CPH-101 20 mg tablets</td><td>4 CPH-101 20 mg tablets</td></tr>
</table>
＜資料番号 5.3.4.1-01：Table 9.4-1＞
（治験デザイン，図 2.7.6.4.1-1 参照）</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>7 日間</td></tr>
<tr><td>目標被験者数</td><td>240 例（各群 60 例）</td></tr>
<tr><td>目標被験者数の
設定根拠</td><td>時間を一致させた QTcI のベースラインからの変化量について，ナルメフェン投与群とプラセボ群との真の差を 3 msec 以下，SD を約 11 msec と仮定した場合，差の片側 95%信頼区間の上限が 10 msec を下回ることを 90%の検出力で証明するために必要な症例数として 1 群 43 例と算出された。
忍容性を考慮して，本治験では被験者数を各投与群で 60 例とした。</td></tr>
<tr><td>主な併用薬の規定</td><td>併用禁止薬/療法
治験中，治療薬の常用は禁止した。頭痛又は他の疼痛の治療に対しては，経口のイブプロフェン（400 mg，1 日 3 回）又はパラセタモール（500 mg，1 日 3 回）を Day 1～5 の間に治験責任医師の判断で使用できることとした。他の全身性の併用薬（経口避妊薬，OTC 薬及びハーブ療法を含む）の使用をベースライン（Day −2）前 14 日から治験期間を通して禁止した。</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>薬力学的作用
主要評価項目
時間を一致させた QTcI のナルメフェン群とプラセボ群との平均値の差（ベースライン値による調整後）
副次的評価項目
Fridericia の方法で補正した QT（QTcF），Bazett の方法で補正した QT（QTcB），心拍数，PR 間隔，QRS 時間，補正なしの QT 間隔及び心電図の形態学的パターン変化
薬物動態
血漿中ナルメフェン及びノルナルメフェンの Day 5，6 及び 7 のトラフ濃度（C_{trough}），Day 7 の t_{max}，C_{max}，$AUC_{0-\tau}$，AUC_{0-inf}，$t_{1/2}$ 及び λ_z
安全性</td></tr>
</table>

項目	内容
	有害事象，臨床検査値，バイタルサイン及び身体所見
解析方法	QT 評価項目は，ナルメフェン群とプラセボ群との平均値の差の両側90%信頼区間を基に統計学的推定を行った。他のすべての解析では，両側検定の p 値が 0.05 未満の場合，統計学的に有意とみなした。欠測値の補完は行わなかった。多重性の調整及びサブグループ解析は実施しなかった。 **薬力学的作用** 主要な統計解析は，時間を一致させた Day 7 の QTcI のベースラインからの変化量について，心電図記録期間を通して実施した。解析方法は，時間を一致させたベースラインの QTcI を共変量とし，投与，時間及び投与と時間の交互作用を因子とした RM-ANCOVA を用いた。時間を一致させた Day 7 の QTcI のナルメフェン群（20 及び 80 mg）とプラセボ群との平均値の差の両側 90%信頼区間を各時点で算出した。 モキシフロキサシン（陽性対照）投与はプラセボ投与に比べて QTcI 間隔を延長させるという副次的仮説を検証するため，主要解析と同様な RM-ANCOVA を実施した。QTcI のベースラインからの変化量について，モキシフロキサシン群とプラセボ群との差の両側 90%信頼区間を各時点で算出した。副次的に心電図の RR（心拍数），PR，QRS，QT，QTcF 及び QTcB の各間隔を QTcI 間隔と同様な方法で解析した。ナルメフェン群（20 及び 80 mg），モキシフロキサシン群及びプラセボ群での Day 7～8 の QTcI，QTcB 及び QTcF 間隔の延長度合ごとの被験者数及び割合を種々の解析を用いて示した。形態学的解析は，中央心電図検査室の心臓病専門医が特定した心電図波形判定にて実施した。 **薬物動態** ナルメフェン及びノルナルメフェンの薬物動態パラメータは，ノンコンパートメントモデルを用いて算出した。
治験依頼者	[redacted]
治験実施医療機関	英国 1 施設
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

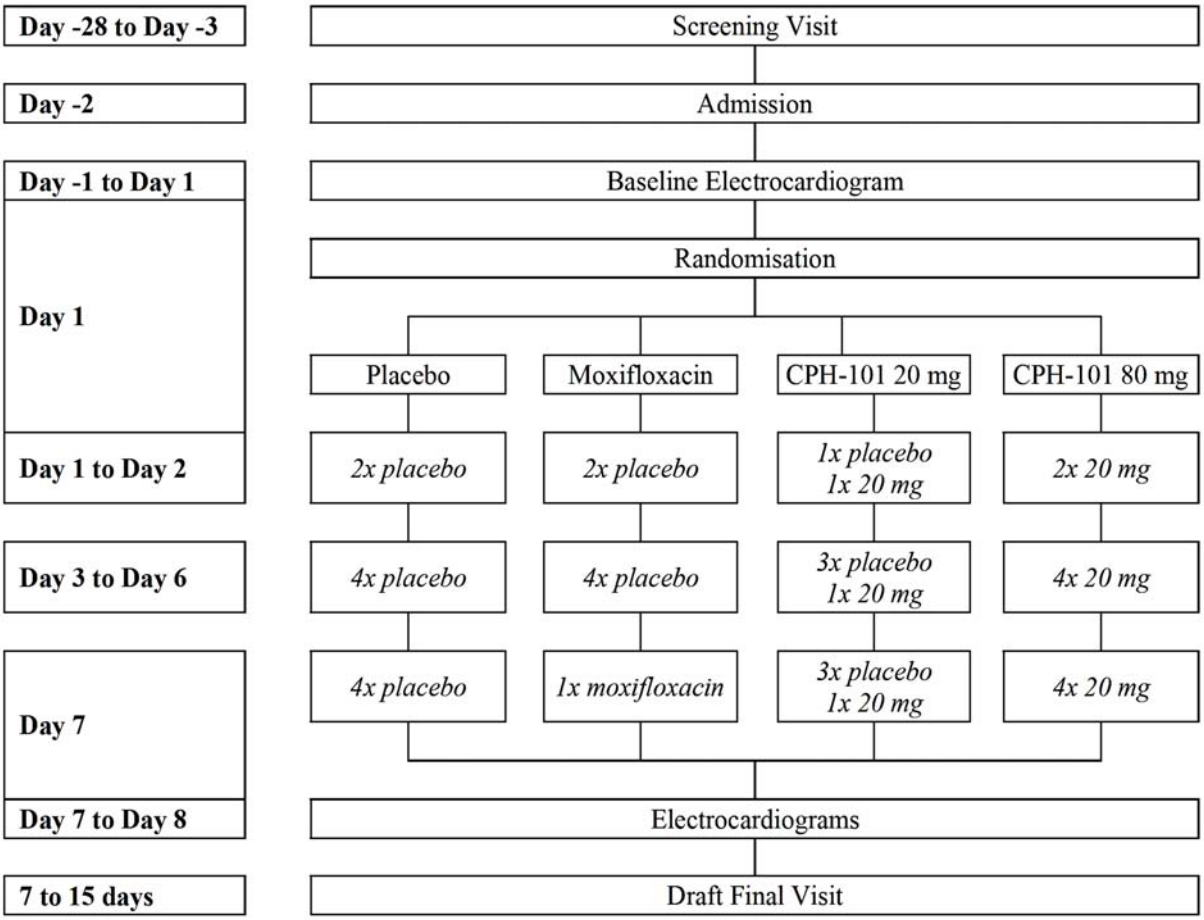


図 2.7.6.4.1-1　　治験デザイン

＜資料番号 5.3.4.1-01：Figure 9.1-1＞

2.7.6.4.1.2　治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.4.1-1 に示した。

表 2.7.6.4.1-1　　治験スケジュール

Study event	Screening Visit	Baseline Phase Days -2 to 1	Dosing Phase Days 2 to 6	Recording Phase Days 7 to 8	Draft Final Visit
Informed consent	X				
Demography	X				
Medical history	X	X			
Prior and concomitant medication and treatment	X	X	X	X	X
Blood pressure, pulse rate	X	X	X[1]	X	X
12-lead electrocardiogram	X	X	X[1]	X	X
Physical examination	X	X		X	X
Laboratory tests	X	X	X[2]	X[3]	X
Pharmacokinetic blood sampling		X	X[4]	X	
Urine drug screening; alcohol test	X	X		X	
Pregnancy test (females)	X	X			X
Inclusion and exclusion criteria	X	X			
Digital Holter electrocardiogram		X		X	
Dosing		X	X	X	
Adverse events		X	X	X	X

[1] On Day 3.
[2] Serum alanine aminotransferase activity on Day 6.
[3] Serum potassium, magnesium and calcium.
[4] Trough samples on Days 5 and 6.

＜資料番号 5.3.4.1-01：Table 9.5-1＞

2.7.6.4.1.3　試験結果

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.4.1-2 に，中止例の内訳を表 2.7.6.4.1-2 に示した。

270 例が無作為に割付けられ，全例（ナルメフェン 20 mg 群 70 例，ナルメフェン 80 mg 群 71 例，モキシフロキサシン群 65 例，プラセボ群 64 例）に治験薬が投与された。そのうち，249 例（ナルメフェン 20 mg 群 62 例，ナルメフェン 80 mg 群 61 例，モキシフロキサシン群 64 例，プラセボ群 62 例）が治験を完了した。中止例の割合は，ナルメフェン 20 mg 群 11.43%（8 例），ナルメフェン 80 mg 群 14.08%（10 例），モキシフロキサシン群 1.54%（1 例），プラセボ群 3.13%（2 例）であった（資料番号 5.3.4.1-01：Table 14.1.1 参照）。有害事象により中止した 16 例はすべてナルメフェン群であった。

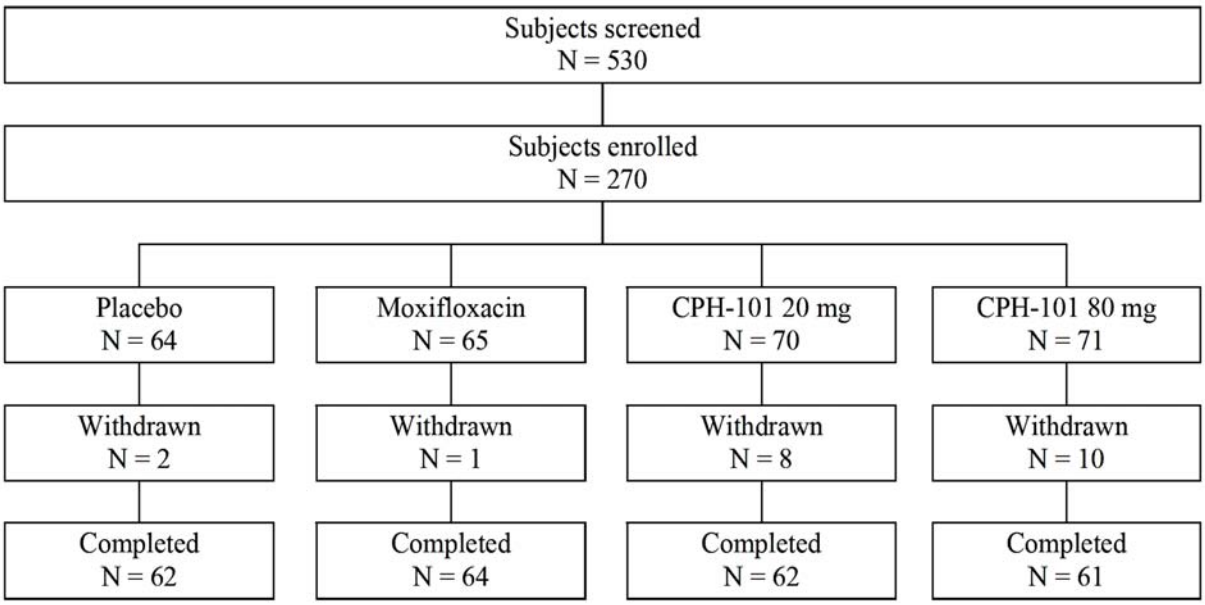


図 2.7.6.4.1-2　　被験者の内訳

＜資料番号 5.3.4.1-01：Figure 10.1-1＞

表 2.7.6.4.1-2　　中止例の内訳

	Treatment group				
			CPH-101		
	Placebo N = 64	Moxifloxacin N = 65	20 mg N = 70	80 mg N = 71	Total N = 270
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Reason for discontinuation					
'Adverse event'	0 (0.00)	0 (0.00)	8 (11.43)	8 (11.27)	16 (5.93)
'Subject decided to withdraw from the study'	1 (3.57)	1 (3.85)	0 (0.00)	2 (2.82)	4 (1.48)
'Other, specify'	1 (3.57)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.37)

＜資料番号 5.3.4.1-01：Table 10.1-1＞

(2)　解析したデータセット

解析対象集団を表 2.7.6.4.1-3 に示した。

治験薬を 1 回以上投与された 270 例を安全性の解析対象，ベースライン及び Day 7～8 の心電図データが利用可能な 245 例を心電図の解析対象，ナルメフェンを投与され評価可能な薬物動態プロファイルを有する 123 例を薬物動態の解析対象とした。

表 2.7.6.4.1-3　　解析対象集団

	Treatment group				
			CPH-101		
	Placebo	Moxifloxacin	20 mg	80 mg	Total
Safety Analysis Set	64	65	70	71	270
ECG Analysis Set	62	64	59	60	245
PK Analysis Set	0	0	62	61	123

ECG: electrocardiogram; PK: pharmacokinetic.
＜資料番号 5.3.4.1-01：Table 11.1-1＞

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

最大解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.4.1-4 に示した。
人口統計学的及び他の基準値の特性の平均値は 4 群間で同程度であった。

表 2.7.6.4.1-4　　人口統計学的及び他の基準値の特性

		Treatment group			
				CPH-101	
Variable	Statistic	Placebo N = 64	Moxifloxacin N = 65	20 mg N = 70	80 mg N = 71
Age (years)	Mean	26.9	28.5	28.4	28.1
	SD	6.21	5.8	6.92	6.77
	Min	18.0	18.0	19.0	18.0
	Max	45.0	43.0	45.0	45.0
BMI (kg/m^2)	Mean	23.64	23.56	23.71	23.59
	SD	2.33	2.16	2.16	2.4
	Min	19.1	19.5	19.1	19.0
	Max	28.0	27.8	28.0	28.0
Gender					
Male	n (%)	36 (56.3)	38 (58.5)	37 (52.9)	37 (52.1)
Female	n (%)	28 (43.8)	27 (41.5)	33 (47.1)	34 (47.9)
Race					
Black African	n (%)	8 (12.5)	7 (10.8)	9 (12.9)	8 (11.3)
Asian/Pacific	n (%)	6 (9.4)	6 (9.2)	1 (1.4)	4 (5.6)
White/Caucasian (N)	n (%)	46 (71.9)	48 (73.8)	52 (74.3)	48 (67.6)
White/Caucasian (H)	n (%)	2 (3.1)	0 (0.0)	3 (4.3)	1 (1.4)
Mixed	n (%)	2 (3.1)	4 (6.2)	4 (5.7)	9 (12.7)
Oriental	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)

Min: minimum; Max: maximum; N: not Hispanic; H: Hispanic.
＜資料番号 5.3.4.1-01：Table 11.2-1＞

(4) 薬力学的作用

(a) 時間を一致させた QTcI のナルメフェン群とプラセボ群との平均値の差（ベースライン値による調整後）

時間を一致させた Day 7 の QTcI の平均値の推移（ベースライン値による調整後）を図 2.7.6.4.1-3（ナルメフェン 20 mg 群及びプラセボ群）及び図 2.7.6.4.1-4（ナルメフェン 80 mg 群及びプラセボ群）に示した。また，時間を一致させた Day 7 の QTcI のナルメフェン群とプラセボ群との平均値の差（ベースライン値による調整後）を表 2.7.6.4.1-5（ナルメフェン 20 mg 群）及び表 2.7.6.4.1-6（ナルメフェン 80 mg 群）に示した。

時間を一致させた Day 7 の QTcI のナルメフェン 20 mg 群及び 80 mg 群とプラセボ群との平均値の差（ベースライン値による調整後）では，投与後のすべての時点で 90%信頼区間の上限が規定の 10 msec 未満であった。また，時間を一致させた Day 7 の QTcI のナルメフェン群とプラセボ群との平均値の差（ベースライン値による調整後）では，ナルメフェン塩酸塩 20 mg 投与後 3，6，8 及び 12 時間，及びナルメフェン塩酸塩 80 mg 投与後 1，2，6，8 及び 10 時間で 90%信頼区間の下限が 0 より大きかった。

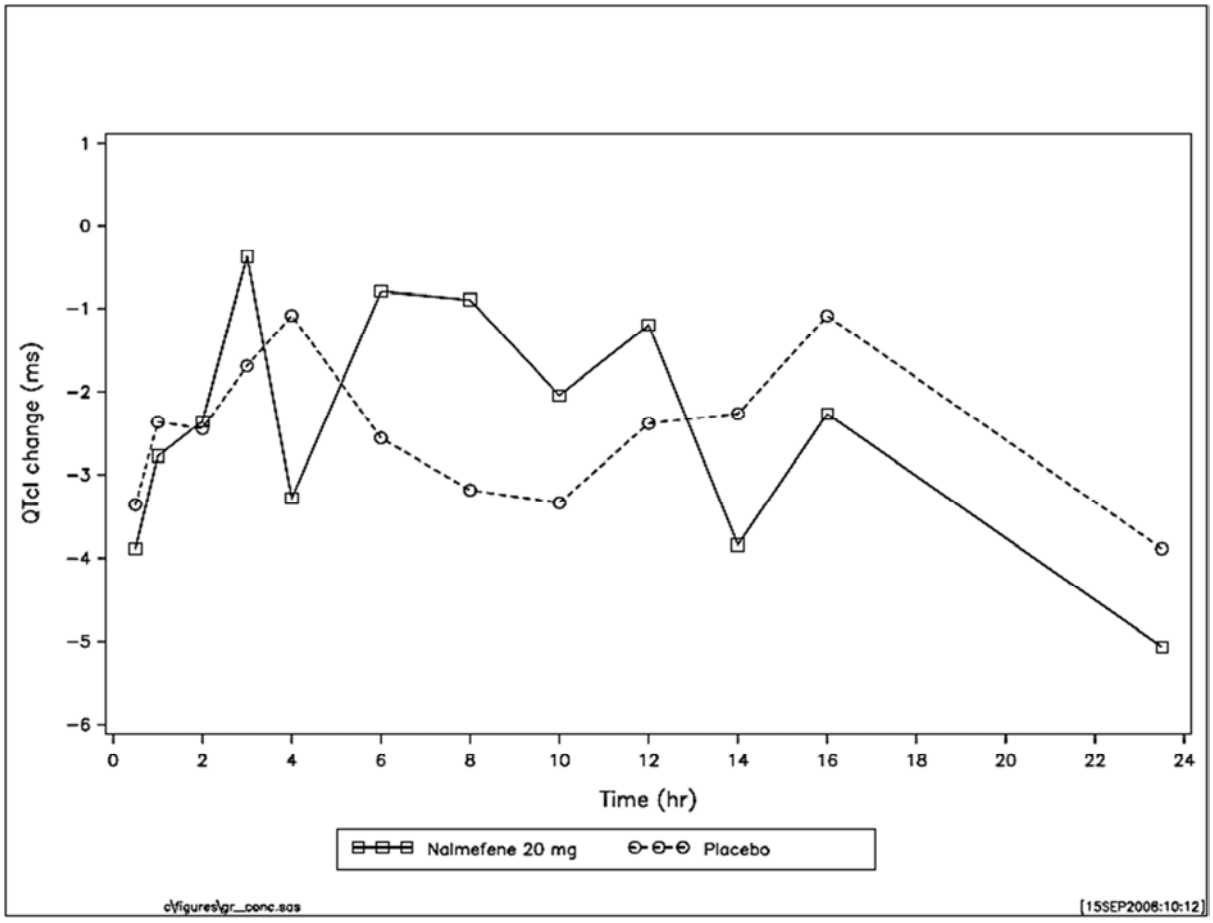


図 2.7.6.4.1-3　時間を一致させた Day 7 の QTcI の平均値の推移（ベースライン値による調整後）－ナルメフェン 20 mg 群及びプラセボ群－

＜資料番号 5.3.4.1-01：Figure 11.4-1＞

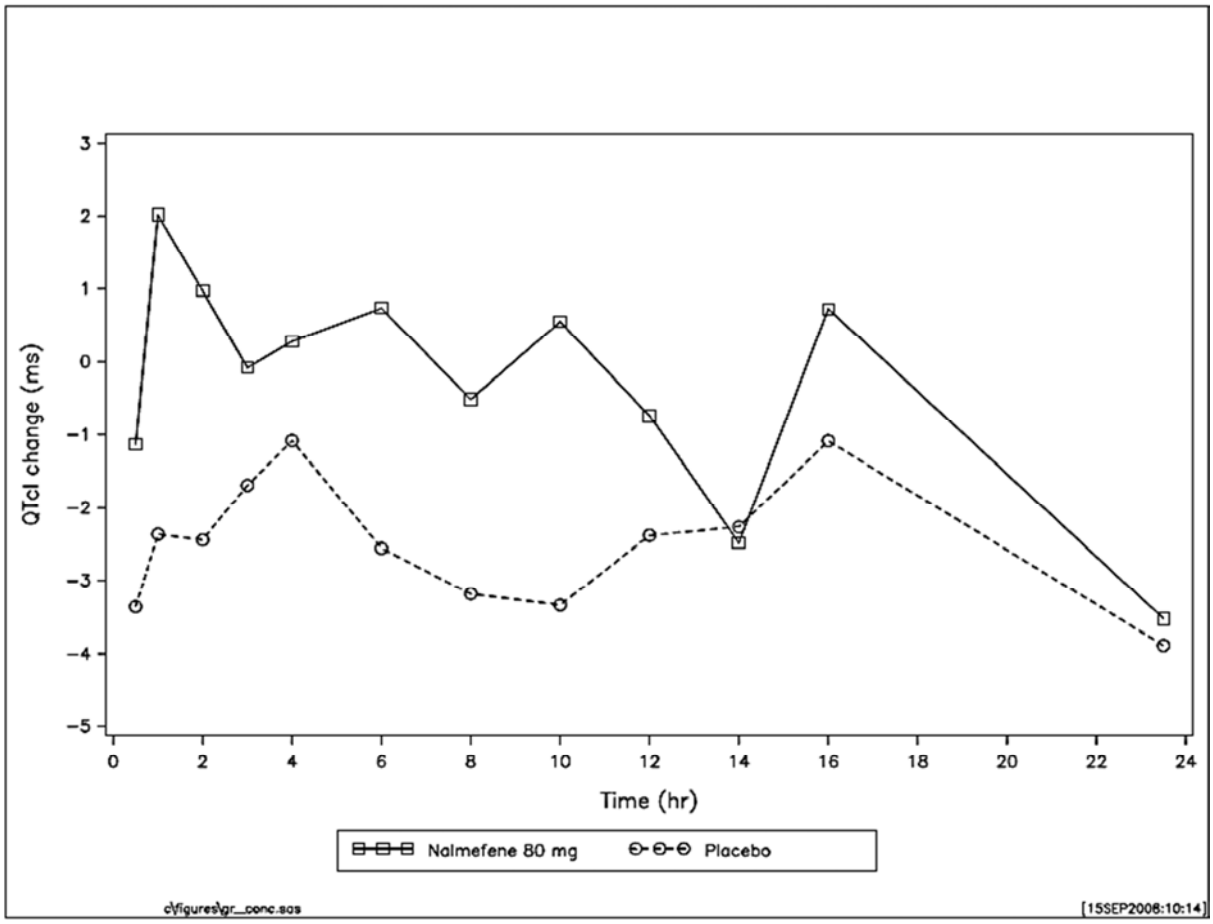


図 2.7.6.4.1-4　　時間を一致させた Day 7 の QTcI の平均値の推移（ベースライン値による調整後）－ナルメフェン 80 mg 群及びプラセボ群－

＜資料番号 5.3.4.1-01：Figure 11.4-3＞

表 2.7.6.4.1-5　　時間を一致させた Day 7 の QTcI のナルメフェン 20 mg 群とプラセボ群との平均値の差（ベースライン値による調整後）

Time-point (hour)	Estimate	Standard error	P-value	Lower 90% CI	Upper 90% CI
0.5	2.6924	2.5168	0.2848	-1.4492	6.8341
1.0	3.0274	2.4498	0.2167	-1.0042	7.0590
2.0	3.7748	2.4179	0.1186	-0.2042	7.7538
3.0	4.8364	2.6616	0.0694	0.4564	9.2164
4.0	2.0199	2.6704	0.4495	-2.3747	6.4145
6.0	5.0545	2.4762	0.0414	0.9796	9.1294
8.0	5.4459	2.3852	0.0225	1.5208	9.3710
10.0	3.7614	2.5555	0.1412	-0.4439	7.9668
12.0	4.7044	2.5073	0.0608	0.5782	8.8305
14.0	1.7899	2.6233	0.4951	-2.5271	6.1069
16.0	1.6391	2.5897	0.5269	-2.6226	5.9008
23.5	2.2528	2.5048	0.3686	-1.8692	6.3747

CI: confidence interval.

＜資料番号 5.3.4.1-01：Table 11.4-1＞

表 2.7.6.4.1-6　　時間を一致させた Day 7 の QTcI のナルメフェン 80 mg 群とプラセボ群との平均値の差（ベースライン値による調整後）

Time-point (hour)	Estimate	Standard error	P-value	Lower 90% CI	Upper 90% CI
0.5	3.7304	2.5046	0.1365	-0.3913	7.8520
1.0	5.4650	2.4374	0.0251	1.4538	9.4761
2.0	5.5675	2.4033	0.0206	1.6126	9.5224
3.0	2.7667	2.6454	0.2958	-1.5868	7.1201
4.0	3.5962	2.6623	0.1769	-0.7850	7.9774
6.0	4.7108	2.4641	0.0561	0.6558	8.7658
8.0	4.1802	2.3735	0.0784	0.2742	8.0862
10.0	5.4102	2.5439	0.0336	1.2239	9.5965
12.0	2.7230	2.4946	0.2752	-1.3822	6.8282
14.0	0.8327	2.6103	0.7498	-3.4630	5.1284
16.0	1.7286	2.5768	0.5024	-2.5118	5.9691
23.5	1.1985	2.4980	0.6315	-2.9124	5.3093

CI: confidence interval.
＜資料番号 5.3.4.1-01：Table 11.4-2＞

(b)　時間を一致させた QTcI のモキシフロキサシン群とプラセボ群との平均値の差（ベースライン値による調整後）

時間を一致させた Day 7 の QTcI の平均値の推移（ベースライン値による調整後）を図 2.7.6.4.1-5（モキシフロキサシン群及びプラセボ群）に示した。また，時間を一致させた Day 7 の QTcI のモキシフロキサシン群とプラセボ群との平均値の差（ベースライン値による調整後）を表 2.7.6.4.1-7 に示した。

時間を一致させた Day 7 の QTcI のモキシフロキサシン群とプラセボ群との平均値の差（ベースライン値による調整後）では，投与後 2～14 時間にわたって 90%信頼区間の上限が 10 msec を上回った。

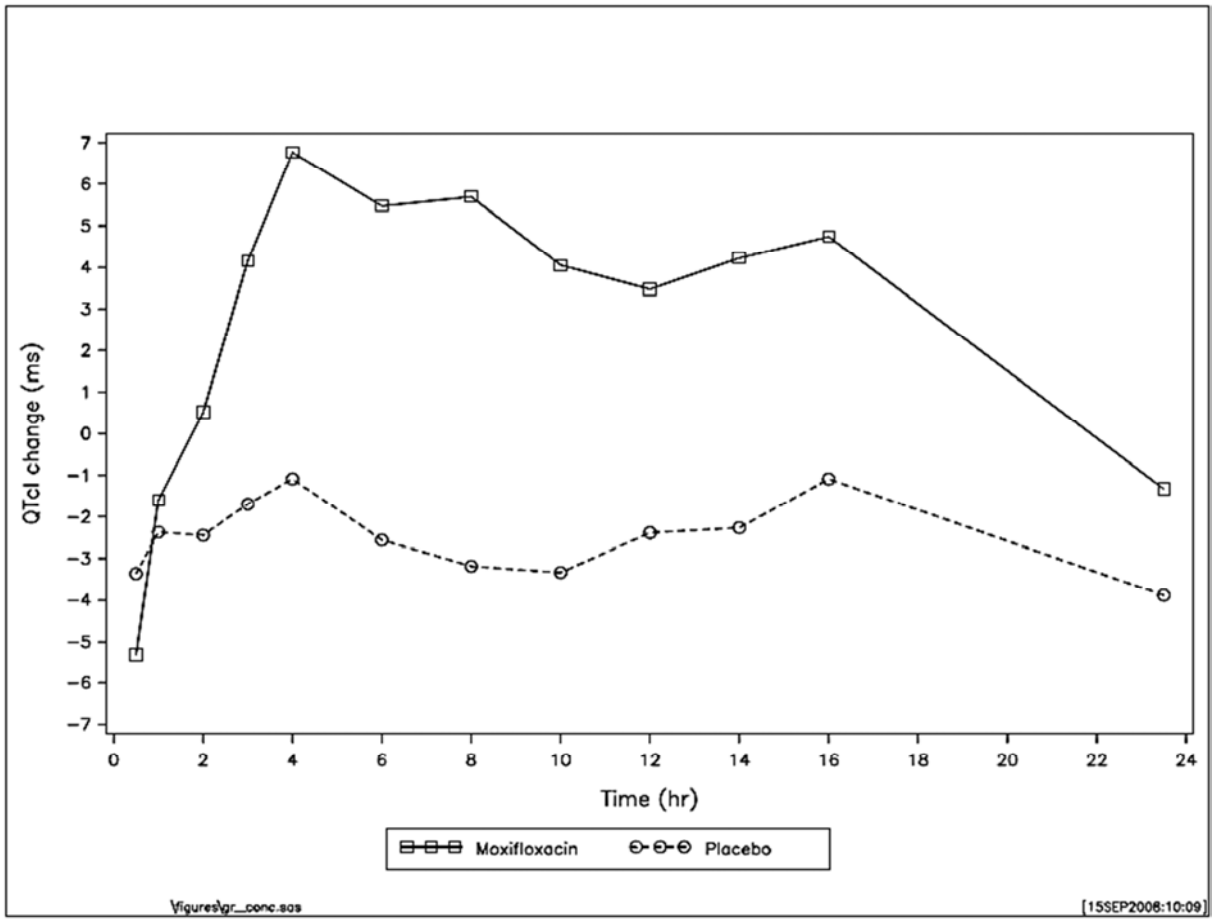


図 2.7.6.4.1-5　　時間を一致させた Day 7 の QTcI の平均値の推移（ベースライン値による調整後）－モキシフロキサシン群及びプラセボ群－

＜資料番号 5.3.4.1-01：Figure 11.4-5＞

表 2.7.6.4.1-7　　時間を一致させた Day 7 の QTcI のモキシフロキサシン群とプラセボ群との平均値の差（ベースライン値による調整後）

Time-point (hour)	Estimate	Standard error	P-value	Lower 90% CI	Upper 90% CI
0.5	-0.8180	2.5718	0.7505	-5.0512	3.4152
1.0	2.2792	2.4153	0.3455	-1.6964	6.2548
2.0	6.5354	2.5739	0.0112	2.2988	10.7721
3.0	8.1306	2.6923	0.0026	3.6992	12.5621
4.0	10.1485	2.7206	0.0002	5.6704	14.6266
6.0	8.7101	2.4802	0.0005	4.6277	12.7924
8.0	9.9373	2.3984	<0.0001	5.9895	13.8851
10.0	8.6296	2.5686	0.0008	4.4017	12.8575
12.0	7.1262	2.4011	0.0031	3.1740	11.0784
14.0	7.5066	2.5276	0.0030	3.3462	11.6670
16.0	5.7046	2.5152	0.0235	1.5647	9.8446
23.5	3.0409	2.5842	0.2395	-1.2127	7.2945

CI: confidence interval.

＜資料番号 5.3.4.1-01：Table 11.4-3＞

(c)　心電図パラメータの変化

時間を一致させた心電図パラメータのベースラインからの変化（信頼区間が 0 を含まないもの）を表 2.7.6.4.1-8（ナルメフェン群対プラセボ群及びモキシフロキサシン群対プラセボ群）に示した。

RR，PR，QRS 及び QTcB のベースラインからの変化量は，ナルメフェン群（20 及び 80 mg）とプラセボ群との間に概して差は認められなかった。一方，モキシフロキサシン群は投与後のいくつかの時点でプラセボ群に対して QRS で負の差, QTcB で正の差を示した。QT 及び QTcF は，ナルメフェン群及びモキシフロキサシン群でプラセボ群に比較していくつかの時点で正の差が認められた。

表 2.7.6.4.1-8　　時間を一致させた心電図パラメータのベースラインからの変化（信頼区間が 0 を含まないもの）－ナルメフェン群及びモキシフロキサシン群対プラセボ群－

ECG Parameter	Treatment group	Difference	Time post-dose (hour)
RR	CPH-101 20 mg	increase *versus* placebo	2
	CPH-101 80 mg		none
	Moxifloxacin	decrease *versus* placebo	4
PR	CPH-101 20 mg		none
	CPH-101 80 mg	increase *versus* placebo	6, 8
	Moxifloxacin		none
QRS	CPH-101 20 mg		none
	CPH-101 80 mg		none
	Moxifloxacin	decrease *versus* placebo	0.5, 3, 6, 8, 10, 12, 16
QT	CPH-101 20 mg	increase *versus* placebo	2, 3, 6
	CPH-101 80 mg	increase *versus* placebo	1, 2, 3, 6, 8, 16
	Moxifloxacin	increase *versus* placebo	6, 14, 16
QTcF	CPH-101 20 mg	increase *versus* placebo	3, 8. 12
	CPH-101 80 mg	increase *versus* placebo	1, 2, 10
	Moxifloxacin	increase *versus* placebo	2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16
QTcB	CPH-101 20 mg		none
	CPH-101 80 mg		none
	Moxifloxacin	increase *versus* placebo	2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16

＜資料番号 5.3.4.1-01：Table 11.4-4＞

(d)　QTc のカテゴリカル解析

Day 7 の QTcI で 450 msec 超が新たに認められた被験者の割合を表 2.7.6.4.1-9 に，ベースラインから Day 7 で QTcI の変化が 30 msec 超～60 msec 以下であった被験者の割合を表 2.7.6.4.1-10 に示した。

ベースラインと比較して Day 7 の QTcI で 450 msec 超が新たに認められた被験者は，ナルメフェン 20 mg 群（1 例）及びプラセボ群（1 例）と比較してモキシフロキサシン群（3 例）で多かった。ナルメフェンの治療用量を超えたナルメフェン 80 mg 群では，ベースラインと比較し

て Day 7 の QTcI で 450 msec 超が新たに認められた被験者はいなかった。QTcI で 480 msec 超又は 500 msec 超が認められた被験者はいなかった。QTcI のベースラインからの変化が 30 msec 超～60 msec 以下であった被験者は 8 例（10 件）で，いずれの投与群でも認められたが，ほとんどはモキシフロキサシン群であった。

表 2.7.6.4.1-9　　Day 7 の QTcI で 450 msec 超が新たに認められた被験者の割合

Time-point (hour)	Treatment group							
					CPH-101			
	Placebo N = 62		Moxifloxacin N = 64		20 mg N = 59		80 mg N = 60	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
0.5	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.69)	0	(0.0)
1.0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
2.0	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.69)	0	(0.0)
3.0	1	(1.61)	0	(0.0)	1	(1.69)	0	(0.0)
4.0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
6.0	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.69)	0	(0.0)
8.0	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.69)	0	(0.0)
10.0	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.69)	0	(0.0)
12.0	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.69)	0	(0.0)
14.0	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.69)	0	(0.0)
16.0	0	(0.0)	3	(4.69)	0	(0.0)	0	(0.0)
23.5	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.69)	0	(0.0)

N: number of subjects per treatment group; n: number of subjects; %: percentage of subjects.
＜資料番号 5.3.4.1-01：Table 11.4-5＞

表 2.7.6.4.1-10　　ベースラインから Day 7 で QTcI の変化が 30 msec 超～60 msec 以下であった被験者の割合

Time-point (hour)	Treatment group							
					CPH-101			
	Placebo N = 62		Moxifloxacin N = 64		20 mg N = 59		80 mg N = 60	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
0.5	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
1.0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
2.0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
3.0	0	(0.0)	2	(3.13)	0	(0.0)	0	(0.0)
4.0	1	(1.61)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
6.0	0	(0.0)	1	(1.56)	0	(0.0)	0	(0.0)
8.0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
10.0	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.69)	0	(0.0)
12.0	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.69)	0	(0.0)
14.0	0	(0.0)	1	(1.56)	0	(0.0)	0	(0.0)
16.0	0	(0.0)	2	(3.13)	0	(0.0)	1	(1.67)
23.5	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

N: number of subjects per treatment group; n: number of subjects; %: percentage of subjects.
＜資料番号 5.3.4.1-01：Table 11.4-6＞

(5)　薬物動態

(a)　ナルメフェン

ナルメフェン塩酸塩 20 及び 80 mg 反復投与後（Day 7）の血漿中ナルメフェン濃度推移（算術平均値，線形目盛）を図 2.7.6.4.1-6 に，ナルメフェン塩酸塩 20 及び 80 mg 反復投与後の血漿中ナルメフェンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.4.1-11 及び表 2.7.6.4.1-12 に示した。

ナルメフェン投与後，ナルメフェンはすみやかに吸収され，20 及び 80 mg いずれの投与量でも投与後 2.2 時間（t_{max} の中央値）で最高血漿中濃度に達した。曝露量（定常状態又はそれに近い状態の最高血漿中濃度及び AUC から評価）は概して用量比例的であった。ナルメフェン塩酸塩 20 及び 80 mg 投与時の平均 C_{max} はそれぞれ 20.6 及び 91.2 ng/mL であった。$AUC_{0-\tau}$ は 20 mg 投与後の 150.8 h*ng/mL に対し 80 mg 投与後では 652.5 h*ng/mL と 4.3 倍に増加した。

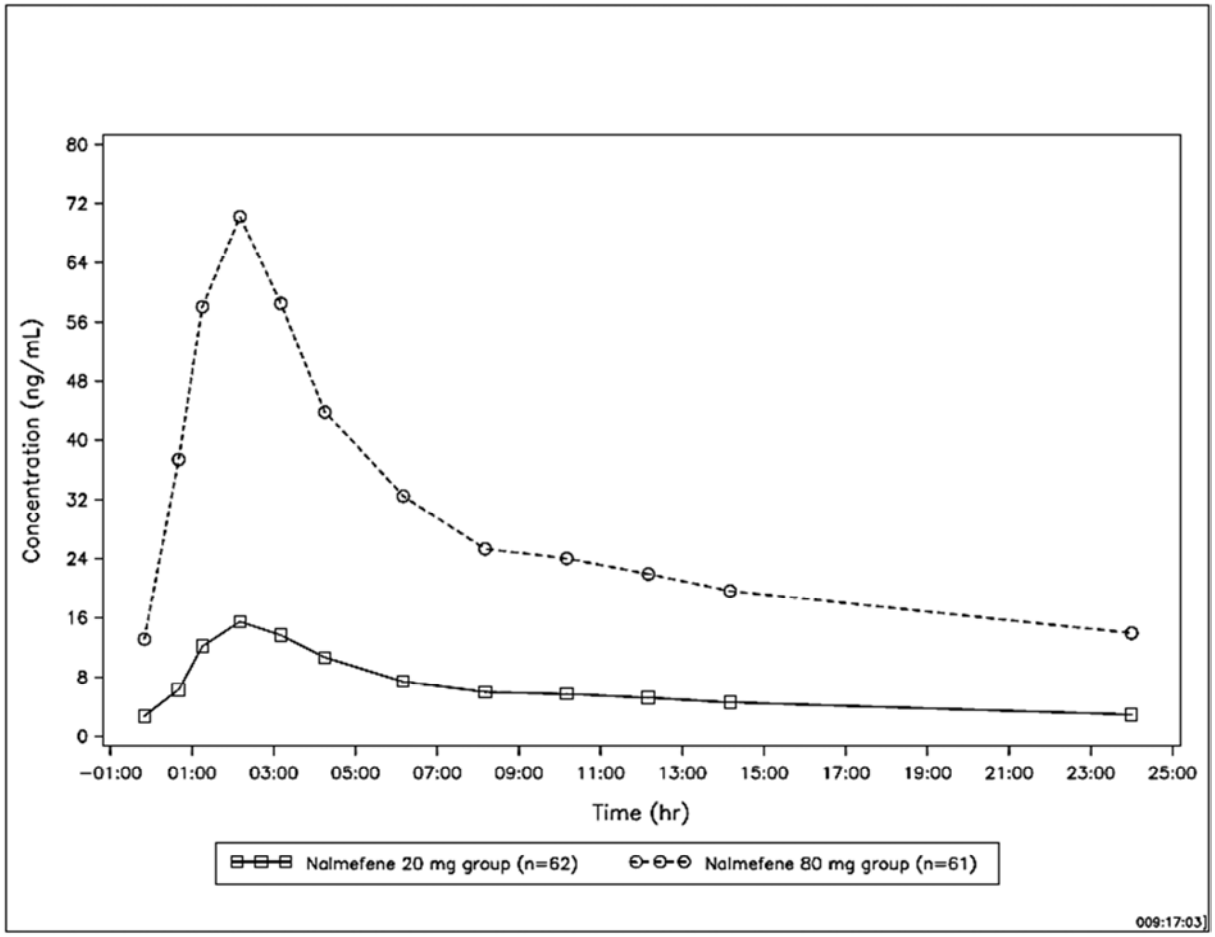


図 2.7.6.4.1-6　　ナルメフェン塩酸塩 20 及び 80 mg 反復投与後（Day 7）の血漿中ナルメフェン濃度推移（算術平均値，線形目盛）

＜資料番号 5.3.4.1-01：Figure 11.4-7＞

表 2.7.6.4.1-11　ナルメフェン塩酸塩 20 mg 反復投与後の血漿中ナルメフェンの薬物動態パラメータ

Variable (unit)	Statistic					
	N	Arithmetic Mean	SD	Min	Max	CV%
$C_{trough\ (Day\ 5)}$ (ng/mL)	62	2.6	1.2	0.2	6.2	45.4
$C_{trough\ (Day\ 6)}$ (ng/mL)	62	2.6	1.3	0.3	6.3	51.3
$C_{trough\ (Day\ 7)}$ (ng/mL)	62	2.8	1.4	0.4	8.7	51.8
C_{max} (ng/mL)	62	20.6	10.0	0.7	64.4	48.5
t_{max} (hr) †	62	2.2	0.9	0.7	4.3	39.8
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (hr*ng/mL)	62	148.1	58.4	4.3	327.6	39.4
$AUC_{0\text{-}\tau}$ (hr*ng/mL)	60	150.8	56.3	55.9	328.2	37.3
$AUC_{0\text{-}inf}$ (hr*ng/mL)	54	207.9	82.8	67.9	482.4	39.8
$t_{½}$ (hr)	54	14.3	4.6	7.4	30.3	32.4
λ_z (1/hr)	54	0.05	0.02	0.02	0.09	29.2

N: number of subjects; Min: minimum; Max: maximum; †: Median values are reported for t_{max}.
＜資料番号 5.3.4.1-01：Table 11.4-8＞

表 2.7.6.4.1-12　ナルメフェン塩酸塩 80 mg 反復投与後の血漿中ナルメフェンの薬物動態パラメータ

Variable	Statistic					
	N	Arithmetic Mean	SD	Min	Max	CV%
$C_{trough\ (Day\ 5)}$ (ng/mL)	61	11.8	4.2	3.2	22.8	35.9
$C_{trough\ (Day\ 6)}$ (ng/mL)	61	12.6	5.6	3.8	45.6	44.6
$C_{trough\ (Day\ 7)}$ (ng/mL)	61	13.1	4.7	4.7	26.1	35.8
C_{max} (ng/mL)	61	91.2	29.5	46.1	177.0	32.3
t_{max} (hr) †	61	2.2	0.9	0.6	4.3	44.6
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (hr*ng/mL)	61	650.8	155.9	366.7	984.9	23.9
$AUC_{0\text{-}\tau}$ (hr*ng/mL)	57	652.5	158.2	366.7	986.4	24.3
$AUC_{0\text{-}inf}$ (hr*ng/mL)	44	957.3	270.1	447.7	1467	28.2
$t_{½}$ (hr)	44	15.3	5.6	7.6	36.5	36.9
λ_z (1/hr)	44	0.05	0.02	0.02	0.09	30.3

N: number of subjects; Min: minimum; Max: maximum; †: Median values are reported for t_{max}.
＜資料番号 5.3.4.1-01：Table 11.4-9＞

r

(b)　ノルナルメフェン

ナルメフェン塩酸塩 20 及び 80 mg 反復投与後（Day 7）の血漿中ノルナルメフェン濃度推移（算術平均値，線形目盛）を図 2.7.6.4.1-7 に，ナルメフェン塩酸塩 20 及び 80 mg 反復投与後の血漿中ノルナルメフェンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.4.1-13 及び表 2.7.6.4.1-14 に示した。

ノルナルメフェンはナルメフェン投与後すみやかに血漿中に認められ，ナルメフェンと同じ時間（20 及び 80 mg のいずれの投与量でも投与後 2.2 時間）で最高血漿中濃度に達した。ナルメフ

ェン塩酸塩 20 及び 80 mg 投与時の平均 C_{max} はそれぞれ 2.9 及び 14.2 ng/mL であった。20 及び 80 mg 投与時の平均 $AUC_{0\text{-}tlast}$ はそれぞれ 30.8 及び 148.9 h*ng/mL であった。

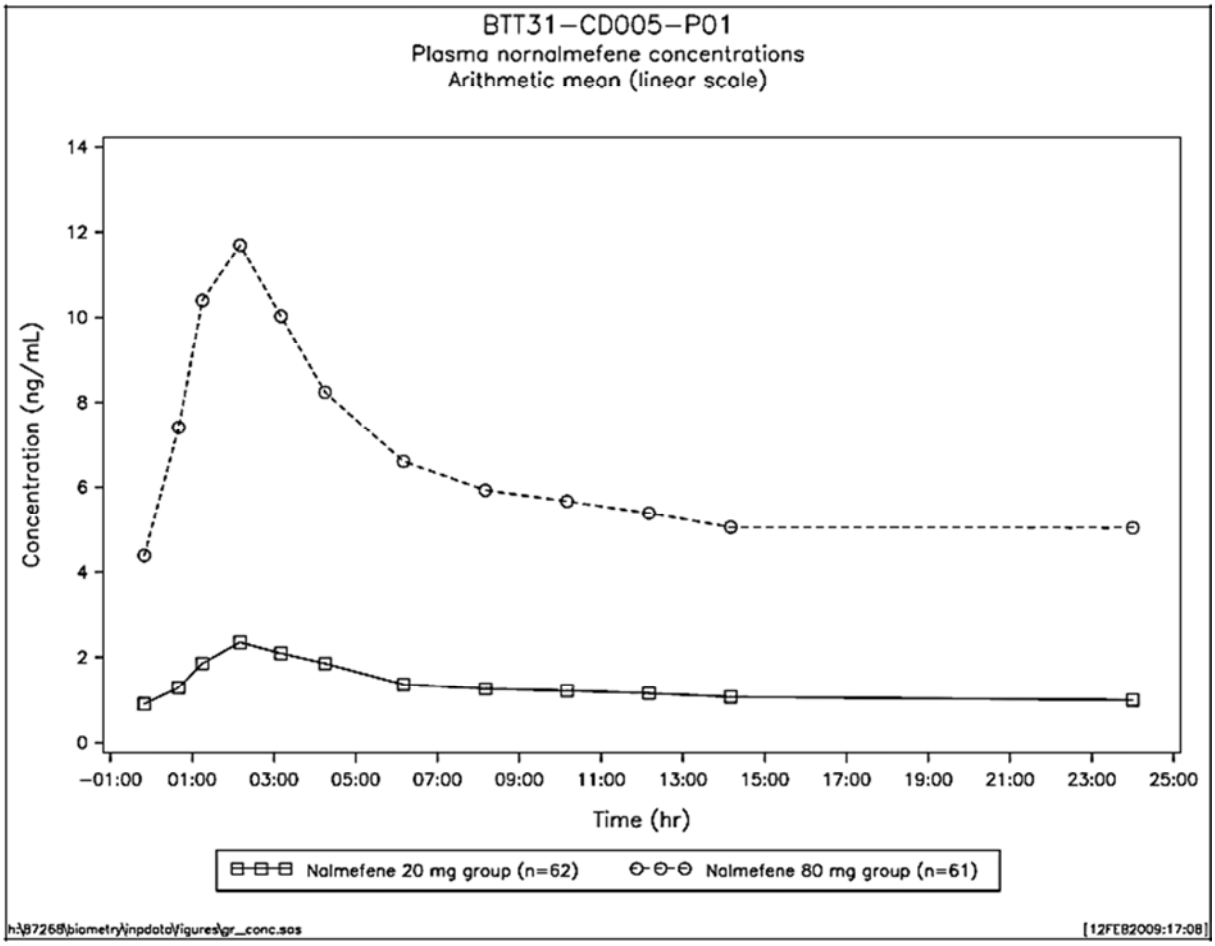


図 2.7.6.4.1-7　　ナルメフェン塩酸塩 20 及び 80 mg 反復投与後（Day 7）の血漿中ノルナルメフェン濃度推移（算術平均値，線形目盛）

＜資料番号 5.3.4.1-01：Figure 11.4-9＞

表 2.7.6.4.1-13　ナルメフェン塩酸塩 20 mg 反復投与後の血漿中ノルナルメフェンの薬物動態パラメータ

Variable	Statistic					
	N	Arithmetic Mean	SD	Min	Max	CV%
$C_{trough\ (Day\ 5)}$ (ng/mL)	62	1.0	0.4	0.2	2.6	42.8
$C_{trough\ (Day\ 6)}$ (ng/mL)	62	1.0	0.5	0.1	2.7	45.8
$C_{trough\ (Day\ 7)}$ (ng/mL)	62	0.9	0.5	0.3	2.7	51.1
C_{max} (ng/mL)	62	2.9	1.3	0.3	8.3	44.9
t_{max} (hr) †	62	2.2	1.0	0.7	4.3	41.9
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (hr*ng/mL)	62	30.8	13.5	4.9	80.7	43.9
$AUC_{0\text{-}\tau}$ (hr*ng/mL)	43	29.9	12.6	4.9	70.3	42.0
$AUC_{0\text{-}inf}$ (hr*ng/mL)	20	73.9	34.3	31.9	166.9	46.4
$t_{½}$ (hr)	20	34.7	15.7	13.2	59.9	45.1
λ_z (1/hr)	20	0.03	0.01	0.01	0.05	49.0

N: number of subjects; Min: minimum; Max: maximum; †: Median values are reported for t_{max}.
＜資料番号 5.3.4.1-01：Table 11.4-10＞

表 2.7.6.4.1-14　ナルメフェン塩酸塩 80 mg 反復投与後の血漿中ノルナルメフェンの薬物動態パラメータ

Variable	Statistic					
	N	Arithmetic Mean	SD	Min	Max	CV%
$C_{trough\ (Day\ 5)}$ (ng/mL)	61	4.3	1.4	1.4	7.7	33.2
$C_{trough\ (Day\ 6)}$ (ng/mL)	61	4.8	1.7	1.6	8.8	35.3
$C_{trough\ (Day\ 7)}$ (ng/mL)	61	4.4	1.8	1.6	12.4	40.5
C_{max} (ng/mL)	61	14.2	4.8	5.5	28.1	33.8
t_{max} (hr) †	61	2.2	0.8	0.6	4.3	40.8
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (hr*ng/mL)	61	148.9	50.3	58.2	299.4	33.8
$AUC_{0\text{-}\tau}$ (hr*ng/mL)	49	147.8	52.3	58.2	299.5	35.4
$AUC_{0\text{-}inf}$ (hr*ng/mL)	23	348.5	146.6	134.0	588.5	42.1
$t_{½}$ (hr)	23	34.2	15.5	11.4	72.6	45.2
λ_z (1/hr)	23	0.03	0.01	0.01	0.06	50.1

N: number of subjects; Min: minimum; Max: maximum; †: Median values are reported for t_{max}.
＜資料番号 5.3.4.1-01：Table 11.4-11＞

(6)　安全性

(a)　治験薬の曝露状況

被験者（中止例を含む）あたりの平均曝露量を表 2.7.6.4.1-15 に示した。

270 例が治験薬を 7 日間投与された。ナルメフェン 20 mg 群（70 例）又はプラセボ群（64 例）の被験者は Day 1～7 に治験薬を 1 日 1 回投与され，ナルメフェン 20 mg 群のナルメフェン塩酸塩の平均曝露量は被験者あたり 128.86 mg であった。ナルメフェン 80 mg 群（71 例）の被験者は Day 1 及び 2 にナルメフェン塩酸塩 40 mg を，Day 3～7 に 80 mg を投与され，ナルメフェン

塩酸塩の平均曝露量は被験者あたり 389.30 mg であった。モキシフロキサシン群（65 例）の被験者は Day 1～6 にプラセボを 1 日 1 回，Day 7 にモキシフロキサシン 400 mg を投与され，モキシフロキサシンの最大曝露量は被験者あたり 400 mg であった。

表 2.7.6.4.1-15　被験者（中止例を含む）あたりの平均曝露量

Treatment group	N	Mean Exposure per Subject	
		Moxifloxacin (mg)	Nalmefene (mg)
Moxifloxacin	65	400	0
CPH-101 20 mg	70	0	128.86
CPH-101 80 mg	71	0	389.30

＜資料番号 5.3.4.1-01：Table 12.1-1＞

(b)　有害事象

いずれかの投与群で 10%超に発現した有害事象を表 2.7.6.4.1-16 に，すべての有害事象を表 2.7.6.4.1-18 に，重症度別有害事象を表 2.7.6.4.1-19 に示した。

有害事象の発現割合は，ナルメフェン 20 mg 群 88.6%（62 例），80 mg 群 91.5%（65 例），モキシフロキサシン群 55.4%（36 例），プラセボ群 51.6%（33 例）であり，モキシフロキサシン群又はプラセボ群と比較して，ナルメフェン 20 mg 群及び 80 mg 群で高かった。試験全体で発現割合が高かった有害事象は，器官別大分類で神経系障害（49.3%，133 例）及び胃腸障害（34.4%，93 例）に分類される事象であった。ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。高度な有害事象は 3 例（ナルメフェン 20 mg 群 2 例，80 mg 群 1 例）に発現した。

表 2.7.6.4.1-16　いずれかの投与群で 10%超に発現した有害事象

	Treatment group														
							CPH-101								
	Placebo			Moxifloxacin			20 mg			80 mg			Total		
System organ class	N = 64			N = 65			N = 70			N = 71			N = 270		
Preferred term	n	(m)	%	n	(m)	%	n	(m)	%	n	(m)	%	n	(m)	%
Total number of subjects	33	(75)	51.6	36	(85)	55.4	62	(204)	88.6	65	(274)	91.5	196	(638)	72.6
神経系障害	17	(33)	26.6	26	(44)	40.0	41	(79)	58.6	49	(100)	69.0	133	(256)	49.3
頭痛	9	(10)	14.1	17	(23)	26.2	21	(26)	30.0	23	(31)	32.4	70	(90)	25.9
浮動性めまい	6	(8)	9.4	5	(7)	7.7	21	(26)	30.0	31	(39)	43.7	63	(80)	23.3
傾眠	2	(4)	3.1	4	(5)	6.2	7	(9)	10.0	12	(13)	16.9	25	(31)	9.3
嗜眠	2	(4)	3.1	4	(4)	6.2	10	(11)	14.3	5	(6)	7.0	21	(25)	7.8
胃腸障害	13	(15)	20.3	9	(12)	13.8	29	(44)	41.4	42	(86)	59.2	93	(157)	34.4
悪心	4	(4)	6.3	3	(3)	4.6	17	(24)	24.3	27	(33)	38.0	51	(64)	18.9
便秘	0	(0)	0.0	2	(2)	3.1	4	(5)	5.7	8	(8)	11.3	14	(15)	5.2
嘔吐	0	(0)	0.0	1	(2)	1.5	0	(0)	0.0	11	(13)	15.5	12	(15)	4.4
口内乾燥	0	(0)	0.0	1	(1)	1.5	4	(4)	5.7	6	(7)	8.5	11	(12)	4.1
精神障害	1	(1)	1.6	4	(4)	6.2	23	(26)	32.9	27	(32)	38.0	55	(63)	20.4
不眠症	0	(0)	0.0	1	(1)	1.5	15	(15)	21.4	17	(17)	23.9	33	(33)	12.2
全身障害および投与局所様態	4	(5)	6.3	2	(3)	3.1	9	(12)	12.9	15	(16)	21.1	30	(36)	11.1
疲労	1	(1)	1.6	2	(3)	3.1	4	(4)	5.7	8	(8)	11.3	15	(16)	5.6

MedDRA Version 10.1
N: number of subjects per treatment group; n: number of subjects; m: number of mentions; %: percentage of subjects.
＜資料番号 5.3.4.1-01：Table 12.2-2＞

(c) 治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

いずれかの投与群で 10%超に発現した副作用を表 2.7.6.4.1-17 に，すべての副作用を表 2.7.6.4.1-20 に示した。

副作用の発現割合は，ナルメフェン 20 mg 群，モキシフロキサシン群又はプラセボ群と比較してナルメフェン 80 mg 群で高かった。発現割合が高かった副作用は，器官別大分類で神経系障害に分類される事象であった。

器官別大分類で心臓障害に分類される副作用は動悸（2.2%，6 例）のみであった。いずれも軽度と判断され，処置することなく回復した。

表 2.7.6.4.1-17　いずれかの投与群で 10%超に発現した副作用

	Treatment group														
							CPH-101								
	Placebo			Moxifloxacin			20 mg			80 mg			Total		
System organ class	N = 64			N = 65			N = 70			N = 71			N = 270		
Preferred term	n	(m)	%	n	(m)	%	n	(m)	%	n	(m)	%	n	(m)	%
Total number of subjects	22	(44)	34.4	29	(57)	44.6	54	(167)	77.1	62	(225)	87.3	167	(493)	61.9
神経系障害	14	(26)	21.9	25	(41)	38.5	38	(70)	54.3	46	(92)	64.8	123	(229)	45.6
頭痛	7	(7)	10.9	16	(21)	24.6	17	(21)	24.3	22	(28)	31.0	62	(76)	23.0
浮動性めまい	6	(8)	9.4	5	(7)	7.7	21	(25)	30.0	29	(36)	40.8	61	(76)	22.6
傾眠	2	(4)	3.1	4	(5)	6.2	7	(9)	10.0	11	(12)	15.5	24	(30)	8.9
嗜眠	2	(4)	3.1	4	(4)	6.2	9	(10)	12.9	4	(5)	5.6	19	(23)	7.0
胃腸障害	7	(8)	10.9	6	(7)	9.2	26	(41)	37.1	40	(76)	56.3	79	(132)	29.3
悪心	3	(3)	4.7	3	(3)	4.6	17	(24)	24.3	26	(32)	36.6	49	(62)	18.1
嘔吐	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	0	(0)	0.0	11	(13)	15.5	11	(13)	4.1
精神障害	1	(1)	1.6	3	(3)	4.6	21	(24)	30.0	26	(31)	36.6	51	(59)	18.9
不眠症	0	(0)	0.0	1	(1)	1.5	14	(14)	20.0	17	(17)	23.9	32	(32)	11.9

MedDRA Version 10.1
N: number of subjects per treatment group; n: number of subjects; m: number of mentions; %: percentage of subjects.
＜資料番号 5.3.4.1-01：Table 12.2-3＞

(d) 死亡，その他の重篤な有害事象

i) 死亡

本治験で死亡は報告されなかった。

ii) その他の重篤な有害事象

本治験でその他の重篤な有害事象は認められなかった。

(e)　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象一覧表を表 2.7.6.4.1-21 に示した。

投与中止に至った有害事象の発現割合は低かった。16 例（5.93%，すべてナルメフェン群）が有害事象のため治験を中止し，その多くは器官別大分類で神経系障害及び胃腸障害に分類される有害事象であった。

(f)　臨床検査

i)　治験期間を通しての臨床検査値

臨床的に重要な臨床検査値の変動は認められなかった。

ii)　個々の臨床的に重要な異常

2 例の ALT 増加を除き，臨床的に重要な臨床検査値の異常は認められなかった。

(g)　バイタルサイン

臨床的に重要なバイタルサインの変動又は異常は認められなかった。

(h)　心電図検査

臨床的に重要な心電図検査値の異常は認められなかった。

(7)　結論

- 主要評価項目である時間を一致させた Day 7 の QTcI のナルメフェン 20 mg 群及び 80 mg 群とプラセボ群との平均値の差（ベースライン値による調整後）では，投与後のすべての時点で 90%信頼区間の上限が 10 msec 未満であった。
- 時間を一致させた Day 7 の QTcI のモキシフロキサシン群（陽性対照）とプラセボ群との平均値の差（ベースライン値による調整後）では，投与後 2～14 時間にわたって 90%信頼区間の上限が 10 msec を上回った。
- 時間を一致させた Day 7 の QTcI のナルメフェン群とプラセボ群との平均値の差（ベースライン値による調整後）では，ナルメフェン塩酸塩 20 mg 投与後 3，6，8 及び 12 時間，及びナルメフェン塩酸塩 80 mg 投与後 1，2，6，8 及び 10 時間で 90%信頼区間の下限が 0 より大きかった。
- 副次的評価項目の心電図パラメータである RR，PR，QRS 及び QTcB のベースラインからの変化量は，ナルメフェン群（20 及び 80 mg）とプラセボ群との間に概して差は認められなかった。QT 及び QTcF は，いくつかの時点でナルメフェン群及びモキシフロキサシン群でプラセボ群に比較して増加していたが，臨床的に重要ではないと考えられた。
- QTc のカテゴリカル解析で，ベースラインと比較して Day 7 の QTcI で 450 msec 超が新たに認められた被験者は，ナルメフェン 20 mg 群（1 例）及びプラセボ群（1 例）に比較してモキシフロキサシン群（3 例）で多かった。QTcI のベースラインからの変化が 30 msec 超～60 msec 以下であった被験者は 8 例（10 件）のみであり，いずれの投与群でも認められ

たが，ほとんどはモキシフロキサシン群であった。

- プラセボ群に対するナルメフェン群の QTcI の信頼区間上限が 10 msec の限界に達しなかったことから，ナルメフェンの QTcI に及ぼす影響は，投与後のすべての時点で当局の規制基準を上回ることはなかった。副次的な心電図データもこの結果を支持するものであった。
- ナルメフェン投与後，ナルメフェンはすみやかに吸収され，20 及び 80 mg 投与時の t_{max} はいずれも 2.2 時間（中央値）であり，平均 C_{max} はそれぞれ 20.6 及び 91.2 ng/mL であった。
- 曝露量（定常状態又はそれに近い状態での最高血漿中濃度及び AUC を基に評価）は概して用量比例的であった。$AUC_{0-\tau}$ は 20 mg 投与後の 150.8 h*ng/mL に対し 80 mg 投与後では 652.5 h*ng/mL と 4.3 倍に増加した。
- ノルナルメフェンはナルメフェン投与後すみやかに血漿中に認められ，ナルメフェン塩酸塩 20 及び 80 mg 投与時の平均 C_{max} はそれぞれ 2.9 及び 14.2 ng/mL であった。平均 $AUC_{0-tlast}$ はそれぞれ 30.8 及び 148.9 h*ng/mL であった。
- 死亡又は重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象の発現割合は低く，有害事象のため中止に至った被験者は 16 例（5.93%，すべてナルメフェン群）であった。
- 投与中止に至った有害事象の多くは神経系障害及び胃腸障害に分類されるものであった。

2.7.6.4.1.4　付録

(1)　有害事象

表 2.7.6.4.1-18　　すべての有害事象

System organ class	Placebo group			Moxifloxacin group			Nalmefene 20 mg group			Nalmefene 80 mg group			All subjects		
Preferred term	n	(N)	%	n	(N)	%	n	(N)	%	n	(N)	%	n	(N)	%
Number of subjects exposed	64			65			70			71			270		
Total number of subjects (mentions)	33	(75)	51.6%	36	(85)	55.4%	62	(204)	88.6%	65	(274)	91.5%	196	(638)	72.6%
神経系障害	17	(33)	26.6%	26	(44)	40.0%	41	(79)	58.6%	49	(100)	69.0%	133	(256)	49.3%
頭痛	9	(10)	14.1%	17	(23)	26.2%	21	(26)	30.0%	23	(31)	32.4%	70	(90)	25.9%
浮動性めまい	6	(8)	9.4%	5	(7)	7.7%	21	(26)	30.0%	31	(39)	43.7%	63	(80)	23.3%
傾眠	2	(4)	3.1%	4	(5)	6.2%	7	(9)	10.0%	12	(13)	16.9%	25	(31)	9.3%
嗜眠	2	(4)	3.1%	4	(4)	6.2%	10	(11)	14.3%	5	(6)	7.0%	21	(25)	7.8%
注意力障害	1	(1)	1.6%	2	(2)	3.1%	2	(2)	2.9%	4	(4)	5.6%	9	(9)	3.3%
錯感覚	2	(3)	3.1%	0	(0)	0.0%	1	(2)	1.4%	2	(2)	2.8%	5	(7)	1.9%
味覚異常	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.5%	1	(1)	1.4%	2	(2)	2.8%	4	(4)	1.5%
失神寸前の状態	1	(1)	1.6%	1	(1)	1.5%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	3	(3)	1.1%
精神運動亢進	1	(1)	1.6%	1	(1)	1.5%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	2	(2)	0.7%
健忘	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	0.4%
体位性めまい	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	1	(1)	0.4%
感覚鈍麻	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	1	(1)	0.4%
嗅覚錯誤	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	1	(1)	0.4%
血管迷走神経性失神	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	1	(1)	0.4%
胃腸障害	13	(15)	20.3%	9	(12)	13.8%	29	(44)	41.4%	42	(86)	59.2%	93	(157)	34.4%
悪心	4	(4)	6.3%	3	(3)	4.6%	17	(24)	24.3%	27	(33)	38.0%	51	(64)	18.9%
便秘	0	(0)	0.0%	2	(2)	3.1%	4	(5)	5.7%	8	(8)	11.3%	14	(15)	5.2%
嘔吐	0	(0)	0.0%	1	(2)	1.5%	0	(0)	0.0%	11	(13)	15.5%	12	(15)	4.4%
口内乾燥	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.5%	4	(4)	5.7%	6	(7)	8.5%	11	(12)	4.1%
腹部不快感	2	(2)	3.1%	0	(0)	0.0%	2	(2)	2.9%	6	(9)	8.5%	10	(13)	3.7%

表 2.7.6.4.1-18　すべての有害事象（続き）

System organ class	Placebo group			Moxifloxacin group			Nalmefene 20 mg group			Nalmefene 80 mg group			All subjects		
Preferred term	n	(N)	%	n	(N)	%	n	(N)	%	n	(N)	%	n	(N)	%
胃腸障害															
下痢	2	(3)	3.1%	1	(1)	1.5%	1	(1)	1.4%	4	(7)	5.6%	8	(12)	3.0%
腹痛	1	(1)	1.6%	1	(1)	1.5%	2	(2)	2.9%	3	(3)	4.2%	7	(7)	2.6%
腹部膨満	1	(1)	1.6%	1	(1)	1.5%	2	(2)	2.9%	1	(1)	1.4%	5	(5)	1.9%
消化不良	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	3	(3)	4.2%	5	(5)	1.9%
心窩部不快感	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	2	(2)	0.7%
鼓腸	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	2	(2)	0.7%
下腹部痛	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	1	(1)	0.4%
上腹部痛	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	1	(1)	0.4%
排便回数増加	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.5%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	0.4%
口腔粘膜剥脱	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	1	(1)	0.4%
歯痛	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	0.4%
精神障害	1	(1)	1.6%	4	(4)	6.2%	23	(26)	32.9%	27	(32)	38.0%	55	(63)	20.4%
不眠症	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.5%	15	(15)	21.4%	17	(17)	23.9%	33	(33)	12.2%
不安	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.5%	4	(4)	5.7%	4	(4)	5.6%	9	(9)	3.3%
異常な夢	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.5%	0	(0)	0.0%	4	(4)	5.6%	5	(5)	1.9%
失見当識	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	2	(2)	2.9%	1	(1)	1.4%	3	(3)	1.1%
錯乱状態	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	1	(1)	1.4%	2	(2)	0.7%
妄想症	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	1	(1)	1.4%	2	(2)	0.7%
興味の減少	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	1	(1)	0.4%
抑うつ気分	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	1	(1)	0.4%
不快気分	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.5%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	0.4%
多幸気分	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	0.4%
幻視	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	1	(1)	0.4%
過覚醒	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	1	(1)	0.4%
精神状態変化	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	1	(1)	0.4%
睡眠障害	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	1	(1)	0.4%
思考異常	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	1	(1)	0.4%

表 2.7.6.4.1-18　すべての有害事象（続き）

System organ class	Placebo group			Moxifloxacin group			Nalmefene 20 mg group			Nalmefene 80 mg group			All subjects		
Preferred term	n	(N)	%	n	(N)	%	n	(N)	%	n	(N)	%	n	(N)	%
全身障害および投与局所様態	4	(5)	6.3%	2	(3)	3.1%	9	(12)	12.9%	15	(16)	21.1%	30	(36)	11.1%
疲労	1	(1)	1.6%	2	(3)	3.1%	4	(4)	5.7%	8	(8)	11.3%	15	(16)	5.6%
倦怠感	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	1	(1)	1.4%	3	(3)	1.1%
口渇	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	2	(3)	2.8%	3	(4)	1.1%
無力症	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	1	(1)	1.4%	2	(2)	0.7%
熱感	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	2	(2)	2.8%	2	(2)	0.7%
インフルエンザ様疾患	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	2	(2)	2.9%	0	(0)	0.0%	2	(2)	0.7%
末梢性浮腫	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	2	(2)	0.7%
胸部不快感	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	1	(1)	0.4%
活力増進	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	0.4%
異常感	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	1	(1)	0.4%
空腹	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	0.4%
易刺激性	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	1	(1)	0.4%
代謝および栄養障害	3	(4)	4.7%	1	(1)	1.5%	10	(10)	14.3%	9	(9)	12.7%	23	(24)	8.5%
食欲減退	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	5	(5)	7.1%	5	(5)	7.0%	11	(11)	4.1%
食欲不振	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	5	(5)	7.1%	4	(4)	5.6%	10	(10)	3.7%
食欲亢進	1	(1)	1.6%	1	(1)	1.5%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	2	(2)	0.7%
脱水	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	0.4%
皮膚および皮下組織障害	2	(2)	3.1%	2	(4)	3.1%	7	(7)	10.0%	9	(10)	12.7%	20	(23)	7.4%
寝汗	0	(0)	0.0%	1	(2)	1.5%	2	(2)	2.9%	1	(1)	1.4%	4	(5)	1.5%
接触性皮膚炎	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.5%	1	(1)	1.4%	1	(1)	1.4%	3	(3)	1.1%
多汗症	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	2	(2)	2.8%	3	(3)	1.1%
皮膚乾燥	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	2	(2)	0.7%
発疹	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.5%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	2	(2)	0.7%
そう痒性皮疹	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	1	(1)	1.4%	2	(2)	0.7%
水疱	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	1	(1)	0.4%

表 2.7.6.4.1-18　すべての有害事象（続き）

System organ class	Placebo group			Moxifloxacin group			Nalmefene 20 mg group			Nalmefene 80 mg group			All subjects		
Preferred term	n	(N)	%	n	(N)	%	n	(N)	%	n	(N)	%	n	(N)	%
皮膚および皮下組織障害															
皮膚炎	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	1	(1)	0.4%
光線過敏性反応	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	0.4%
皮膚反応	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	1	(1)	0.4%
顔面腫脹	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(2)	1.4%	1	(2)	0.4%
感染症および寄生虫症	1	(1)	1.6%	7	(7)	10.8%	4	(4)	5.7%	6	(6)	8.5%	18	(18)	6.7%
鼻咽頭炎	1	(1)	1.6%	4	(4)	6.2%	1	(1)	1.4%	2	(2)	2.8%	8	(8)	3.0%
鼻炎	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.5%	0	(0)	0.0%	3	(3)	4.2%	4	(4)	1.5%
眼感染	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.5%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	0.4%
毛包炎	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	1	(1)	0.4%
伝染性単核症	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	1	(1)	0.4%
足部白癬	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	1	(1)	0.4%
扁桃炎	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.5%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	0.4%
歯感染	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	1	(1)	0.4%
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(5)	4.7%	4	(5)	6.2%	2	(2)	2.9%	3	(3)	4.2%	12	(15)	4.4%
鼻出血	3	(5)	4.7%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	3	(5)	1.1%
咳嗽	0	(0)	0.0%	2	(2)	3.1%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	2	(2)	0.7%
呼吸困難	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.5%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	2	(2)	0.7%
鼻閉	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	1	(1)	1.4%	2	(2)	0.7%
咽喉頭疼痛	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	1	(1)	1.4%	2	(2)	0.7%
胸膜痛	0	(0)	0.0%	2	(2)	3.1%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	2	(2)	0.7%
筋骨格系および結合組織障害	2	(2)	3.1%	0	(0)	0.0%	6	(6)	8.6%	2	(3)	2.8%	10	(11)	3.7%
背部痛	2	(2)	3.1%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	3	(3)	1.1%
筋痛	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	2	(2)	2.9%	1	(1)	1.4%	3	(3)	1.1%
関節痛	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	2	(2)	2.9%	0	(0)	0.0%	2	(2)	0.7%
筋痙縮	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	1	(1)	0.4%
重感	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(2)	1.4%	1	(2)	0.4%

表 2.7.6.4.1-18　すべての有害事象（続き）

System organ class	Placebo group			Moxifloxacin group			Nalmefene 20 mg group			Nalmefene 80 mg group			All subjects		
Preferred term	n	(N)	%	n	(N)	%	n	(N)	%	n	(N)	%	n	(N)	%
心臓障害	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.5%	5	(5)	7.1%	3	(3)	4.2%	9	(9)	3.3%
動悸	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.5%	5	(5)	7.1%	3	(3)	4.2%	9	(9)	3.3%
眼障害	1	(1)	1.6%	1	(1)	1.5%	4	(5)	5.7%	2	(2)	2.8%	8	(9)	3.0%
霧視	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	2	(2)	2.9%	1	(1)	1.4%	3	(3)	1.1%
眼瞼痙攣	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.5%	1	(2)	1.4%	0	(0)	0.0%	2	(3)	0.7%
眼乾燥	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	1	(1)	0.4%
眼刺激	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	0.4%
羞明	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	1	(1)	0.4%
耳および迷路障害	2	(2)	3.1%	2	(2)	3.1%	0	(0)	0.0%	2	(2)	2.8%	6	(6)	2.2%
耳痛	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	2	(2)	2.8%	3	(3)	1.1%
聴覚過敏	1	(1)	1.6%	1	(1)	1.5%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	2	(2)	0.7%
聴力低下	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.5%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	0.4%
生殖系および乳房障害	2	(2)	3.1%	1	(1)	1.5%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	4	(4)	1.5%
月経困難症	2	(2)	3.1%	1	(1)	1.5%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	4	(4)	1.5%
傷害、中毒および処置合併症	2	(2)	3.1%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	3	(3)	1.1%
顔面骨骨折	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	0.4%
関節捻挫	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	1	(1)	0.4%
頚部損傷	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	0.4%
臨床検査	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	1	(1)	1.4%	2	(2)	0.7%
肝機能検査異常	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	1	(1)	1.4%	2	(2)	0.7%
血管障害	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	2	(2)	2.9%	0	(0)	0.0%	2	(2)	0.7%
潮紅	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	1	(1)	0.4%
ほてり	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	1	(1)	0.4%

MedDRA Version 10.1

n: Number of subjects

(N): Number of mentions

＜資料番号 5.3.4.1-01：Table 14.3.1.1＞

(2) 重症度別有害事象

表 2.7.6.4.1-19 重症度別有害事象

	Placebo								
System organ class	Mild			Moderate			Severe		
Preferred term	n	(N)	%	n	(N)	%	n	(N)	%
Number of subjects exposed	64			64			64		
Total number of subjects (mentions)	31	(70)	48.4%	5	(5)	7.8%	0	(0)	0.0%
神経系障害	16	(30)	25.0%	3	(3)	4.7%	0	(0)	0.0%
頭痛	8	(8)	12.5%	2	(2)	3.1%	0	(0)	0.0%
浮動性めまい	6	(8)	9.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
嗜眠	2	(4)	3.1%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
錯感覚	2	(2)	3.1%	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%
傾眠	2	(4)	3.1%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
健忘	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
注意力障害	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
失神寸前の状態	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
精神運動亢進	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
胃腸障害	12	(14)	18.8%	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%
悪心	3	(3)	4.7%	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%
腹部不快感	2	(2)	3.1%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
下痢	2	(3)	3.1%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
腹部膨満	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
腹痛	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
消化不良	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
心窩部不快感	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
鼓腸	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
歯痛	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
全身障害および投与局所様態	4	(5)	6.3%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
活力増進	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
疲労	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
空腹	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
倦怠感	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
末梢性浮腫	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
代謝および栄養障害	3	(4)	4.7%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
食欲不振	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
食欲減退	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
脱水	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
食欲亢進	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(5)	4.7%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
鼻出血	3	(5)	4.7%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
耳および迷路障害	2	(2)	3.1%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
耳痛	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
聴覚過敏	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
傷害、中毒および処置合併症	2	(2)	3.1%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
顔面骨骨折	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
頚部損傷	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
筋骨格系および結合組織障害	2	(2)	3.1%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
背部痛	2	(2)	3.1%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
生殖系および乳房障害	1	(1)	1.6%	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%
月経困難症	1	(1)	1.6%	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%
皮膚および皮下組織障害	2	(2)	3.1%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
皮膚乾燥	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
光線過敏性反応	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
眼障害	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
眼刺激	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
感染症および寄生虫症	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
鼻咽頭炎	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
精神障害	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
多幸気分	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%

表 2.7.6.4.1-19　重症度別有害事象（続き）

System organ class / Preferred term	Moxifloxacin								
	Mild			Moderate			Severe		
	n	(N)	%	n	(N)	%	n	(N)	%
Number of subjects exposed	65			65			65		
Total number of subjects (mentions)	33	(74)	50.8%	10	(11)	15.4%	0	(0)	0.0%
神経系障害	23	(39)	35.4%	5	(5)	7.7%	0	(0)	0.0%
頭痛	16	(20)	24.6%	3	(3)	4.6%	0	(0)	0.0%
浮動性めまい	4	(6)	6.2%	1	(1)	1.5%	0	(0)	0.0%
嗜眠	4	(4)	6.2%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
傾眠	4	(5)	6.2%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
注意力障害	2	(2)	3.1%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
味覚異常	1	(1)	1.5%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
失神寸前の状態	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.5%	0	(0)	0.0%
精神運動亢進	1	(1)	1.5%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
胃腸障害	8	(10)	12.3%	1	(2)	1.5%	0	(0)	0.0%
悪心	3	(3)	4.6%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
便秘	2	(2)	3.1%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
腹部膨満	1	(1)	1.5%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
腹痛	1	(1)	1.5%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
下痢	1	(1)	1.5%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
口内乾燥	1	(1)	1.5%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
排便回数増加	1	(1)	1.5%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
嘔吐	0	(0)	0.0%	1	(2)	1.5%	0	(0)	0.0%
感染症および寄生虫症	5	(5)	7.7%	2	(2)	3.1%	0	(0)	0.0%
鼻咽頭炎	4	(4)	6.2%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
眼感染	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.5%	0	(0)	0.0%
鼻炎	1	(1)	1.5%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
扁桃炎	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.5%	0	(0)	0.0%
精神障害	4	(4)	6.2%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
異常な夢	1	(1)	1.5%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
不安	1	(1)	1.5%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
不快気分	1	(1)	1.5%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
不眠症	1	(1)	1.5%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	(5)	6.2%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
咳嗽	2	(2)	3.1%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
胸膜痛	2	(2)	3.1%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
呼吸困難	1	(1)	1.5%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
耳および迷路障害	2	(2)	3.1%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
聴覚過敏	1	(1)	1.5%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
聴力低下	1	(1)	1.5%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
全身障害および投与局所様態	2	(3)	3.1%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
疲労	2	(3)	3.1%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
皮膚および皮下組織障害	1	(3)	1.5%	1	(1)	1.5%	0	(0)	0.0%
接触性皮膚炎	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.5%	0	(0)	0.0%
寝汗	1	(2)	1.5%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
発疹	1	(1)	1.5%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
心臓障害	1	(1)	1.5%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
動悸	1	(1)	1.5%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
眼障害	1	(1)	1.5%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
眼瞼痙攣	1	(1)	1.5%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
代謝および栄養障害	1	(1)	1.5%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
食欲亢進	1	(1)	1.5%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
生殖系および乳房障害	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.5%	0	(0)	0.0%
月経困難症	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.5%	0	(0)	0.0%

表 2.7.6.4.1-19　重症度別有害事象（続き）

System organ class	Nalmefene 20 mg								
	Mild			Moderate			Severe		
Preferred term	n	(N)	%	n	(N)	%	n	(N)	%
Number of subjects exposed	70			70			70		
Total number of subjects (mentions)	61	(178)	87.1%	15	(24)	21.4%	2	(2)	2.9%
神経系障害	38	(70)	54.3%	7	(9)	10.0%	0	(0)	0.0%
浮動性めまい	19	(23)	27.1%	3	(3)	4.3%	0	(0)	0.0%
頭痛	19	(22)	27.1%	4	(4)	5.7%	0	(0)	0.0%
嗜眠	9	(10)	12.9%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%
傾眠	6	(8)	8.6%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%
注意力障害	2	(2)	2.9%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
味覚異常	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
感覚鈍麻	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
錯感覚	1	(2)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
血管迷走神経性失神	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
胃腸障害	26	(36)	37.1%	4	(6)	5.7%	2	(2)	2.9%
悪心	15	(20)	21.4%	3	(3)	4.3%	1	(1)	1.4%
便秘	3	(4)	4.3%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%
口内乾燥	3	(3)	4.3%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%
腹部不快感	2	(2)	2.9%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
腹部膨満	2	(2)	2.9%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
腹痛	1	(1)	1.4%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%
下腹部痛	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%
下痢	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
消化不良	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
心窩部不快感	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
鼓腸	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
精神障害	22	(24)	31.4%	1	(2)	1.4%	0	(0)	0.0%
不眠症	14	(14)	20.0%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%
不安	4	(4)	5.7%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
失見当識	2	(2)	2.9%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
錯乱状態	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
抑うつ気分	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%
過覚醒	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
妄想症	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
睡眠障害	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
代謝および栄養障害	9	(9)	12.9%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%
食欲不振	4	(4)	5.7%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%
食欲減退	5	(5)	7.1%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
全身障害および投与局所様態	9	(10)	12.9%	2	(2)	2.9%	0	(0)	0.0%
疲労	3	(3)	4.3%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%
インフルエンザ様疾患	1	(1)	1.4%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%
無力症	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
胸部不快感	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
異常感	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
倦怠感	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
末梢性浮腫	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
口渇	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%

表 2.7.6.4.1-19　重症度別有害事象（続き）

System organ class	Nalmefene 20 mg								
	Mild			Moderate			Severe		
Preferred term	n	(N)	%	n	(N)	%	n	(N)	%
皮膚および皮下組織障害	5	(5)	7.1%	2	(2)	2.9%	0	(0)	0.0%
寝汗	2	(2)	2.9%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
皮膚炎	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
接触性皮膚炎	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
皮膚乾燥	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
多汗症	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%
そう痒性皮疹	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%
筋骨格系および結合組織障害	6	(6)	8.6%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
関節痛	2	(2)	2.9%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
筋痛	2	(2)	2.9%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
背部痛	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
筋痙縮	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
心臓障害	5	(5)	7.1%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
動悸	5	(5)	7.1%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
眼障害	3	(4)	4.3%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%
霧視	1	(1)	1.4%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%
眼瞼痙攣	1	(2)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
眼乾燥	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
感染症および寄生虫症	4	(4)	5.7%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
毛包炎	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
伝染性単核症	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
鼻咽頭炎	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
足部白癬	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(2)	2.9%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
鼻閉	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
咽喉頭疼痛	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
血管障害	2	(2)	2.9%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
潮紅	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
ほてり	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
臨床検査	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
肝機能検査異常	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
生殖系および乳房障害	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%
月経困難症	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%

表 2.7.6.4.1-19　重症度別有害事象（続き）

System organ class	Nalmefene 80 mg								
	Mild			Moderate			Severe		
Preferred term	n	(N)	%	n	(N)	%	n	(N)	%
Number of subjects exposed	71			71			71		
Total number of subjects (mentions)	65	(241)	91.5%	21	(32)	29.6%	1	(1)	1.4%
神経系障害	49	(89)	69.0%	9	(11)	12.7%	0	(0)	0.0%
浮動性めまい	29	(34)	40.8%	5	(5)	7.0%	0	(0)	0.0%
頭痛	20	(25)	28.2%	5	(6)	7.0%	0	(0)	0.0%
傾眠	12	(13)	16.9%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
嗜眠	5	(6)	7.0%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
注意力障害	4	(4)	5.6%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
味覚異常	2	(2)	2.8%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
錯感覚	2	(2)	2.8%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
体位性めまい	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
嗅覚錯誤	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
失神寸前の状態	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
胃腸障害	41	(71)	57.7%	10	(14)	14.1%	1	(1)	1.4%
悪心	25	(28)	35.2%	4	(5)	5.6%	0	(0)	0.0%
嘔吐	7	(8)	9.9%	4	(5)	5.6%	0	(0)	0.0%
便秘	8	(8)	11.3%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
腹部不快感	6	(6)	8.5%	2	(3)	2.8%	0	(0)	0.0%
口内乾燥	6	(6)	8.5%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%
下痢	4	(7)	5.6%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
腹痛	3	(3)	4.2%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
消化不良	3	(3)	4.2%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
腹部膨満	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
上腹部痛	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%
口腔粘膜剥脱	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
精神障害	26	(31)	36.6%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%
不眠症	16	(16)	22.5%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%
異常な夢	4	(4)	5.6%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
不安	4	(4)	5.6%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
錯乱状態	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
興味の減少	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
失見当識	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
幻視	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
精神状態変化	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
妄想症	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
思考異常	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
全身障害および投与局所様態	14	(14)	19.7%	2	(2)	2.8%	0	(0)	0.0%
疲労	8	(8)	11.3%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
熱感	2	(2)	2.8%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
口渇	2	(2)	2.8%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%
無力症	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
易刺激性	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%
倦怠感	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
代謝および栄養障害	8	(8)	11.3%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%
食欲減退	4	(4)	5.6%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%
食欲不振	4	(4)	5.6%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%

表 2.7.6.4.1-19　重症度別有害事象（続き）

System organ class	Nalmefene 80 mg								
	Mild			Moderate			Severe		
Preferred term	n	(N)	%	n	(N)	%	n	(N)	%
皮膚および皮下組織障害	7	(8)	9.9%	2	(2)	2.8%	0	(0)	0.0%
多汗症	1	(1)	1.4%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%
水疱	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
接触性皮膚炎	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
寝汗	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
発疹	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
そう痒性皮疹	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%
皮膚反応	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
顔面腫脹	1	(2)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
感染症および寄生虫症	5	(5)	7.0%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%
鼻炎	3	(3)	4.2%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
鼻咽頭炎	2	(2)	2.8%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
歯感染	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%
心臓障害	3	(3)	4.2%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
動悸	3	(3)	4.2%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(3)	4.2%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
呼吸困難	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
鼻閉	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
咽喉頭疼痛	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
耳および迷路障害	2	(2)	2.8%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
耳痛	2	(2)	2.8%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
眼障害	2	(2)	2.8%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
羞明	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
霧視	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
筋骨格系および結合組織障害	2	(3)	2.8%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
筋痛	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
重感	1	(2)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
傷害、中毒および処置合併症	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
関節捻挫	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
臨床検査	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%
肝機能検査異常	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%

MedDRA Version 10.1

n: Number of subjects

(N): Number of mentions

＜資料番号 5.3.4.1-01：Table 14.3.1.2＞

(3) 副作用

表 2.7.6.4.1-20　すべての副作用

System organ class	Placebo group			Moxifloxacin group			Nalmefene 20 mg group			Nalmefene 80 mg group			All subjects		
Preferred term	n	(N)	%	n	(N)	%	n	(N)	%	n	(N)	%	n	(N)	%
Number of subjects exposed	64			65			70			71			270		
Total number of subjects (mentions)	22	(44)	34.4%	29	(57)	44.6%	54	(167)	77.1%	62	(226)	87.3%	167	(494)	61.9%
神経系障害	14	(26)	21.9%	25	(41)	38.5%	38	(70)	54.3%	46	(92)	64.8%	123	(229)	45.6%
頭痛	7	(7)	10.9%	16	(21)	24.6%	17	(21)	24.3%	22	(28)	31.0%	62	(77)	23.0%
浮動性めまい	6	(8)	9.4%	5	(7)	7.7%	21	(25)	30.0%	29	(36)	40.8%	61	(76)	22.6%
傾眠	2	(4)	3.1%	4	(5)	6.2%	7	(9)	10.0%	11	(12)	15.5%	24	(30)	8.9%
嗜眠	2	(4)	3.1%	4	(4)	6.2%	9	(10)	12.9%	4	(5)	5.6%	19	(23)	7.0%
注意力障害	1	(1)	1.6%	2	(2)	3.1%	2	(2)	2.9%	4	(4)	5.6%	9	(9)	3.3%
味覚異常	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.5%	1	(1)	1.4%	2	(2)	2.8%	4	(4)	1.5%
錯感覚	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	2	(2)	2.8%	4	(4)	1.5%
失神寸前の状態	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.5%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	2	(2)	0.7%
健忘	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	0.4%
体位性めまい	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	1	(1)	0.4%
感覚鈍麻	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	1	(1)	0.4%
嗅覚錯誤	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	1	(1)	0.4%
胃腸障害	7	(8)	10.9%	6	(7)	9.2%	26	(41)	37.1%	40	(76)	56.3%	79	(132)	29.3%
悪心	3	(3)	4.7%	3	(3)	4.6%	17	(24)	24.3%	26	(32)	36.6%	49	(62)	18.1%
便秘	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.5%	3	(4)	4.3%	7	(7)	9.9%	11	(12)	4.1%
嘔吐	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	11	(13)	15.5%	11	(13)	4.1%
口内乾燥	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.5%	4	(4)	5.7%	5	(6)	7.0%	10	(11)	3.7%
腹痛	1	(1)	1.6%	1	(1)	1.5%	2	(2)	2.9%	3	(3)	4.2%	7	(7)	2.6%
腹部不快感	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	4	(5)	5.6%	6	(7)	2.2%
下痢	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	3	(6)	4.2%	5	(8)	1.9%

表 2.7.6.4.1-20　すべての副作用（続き）

System organ class	Placebo group			Moxifloxacin group			Nalmefene 20 mg group			Nalmefene 80 mg group			All subjects		
Preferred term	n	(N)	%	n	(N)	%	n	(N)	%	n	(N)	%	n	(N)	%
胃腸障害															
腹部膨満	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	1	(1)	1.4%	3	(3)	1.1%
消化不良	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	2	(2)	2.8%	3	(3)	1.1%
心窩部不快感	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	2	(2)	0.7%
下腹部痛	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	1	(1)	0.4%
上腹部痛	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	1	(1)	0.4%
鼓腸	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	1	(1)	0.4%
排便回数増加	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.5%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	0.4%
精神障害	1	(1)	1.6%	3	(3)	4.6%	21	(24)	30.0%	26	(31)	36.6%	51	(59)	18.9%
不眠症	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.5%	14	(14)	20.0%	17	(17)	23.9%	32	(32)	11.9%
不安	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	3	(3)	4.3%	4	(4)	5.6%	7	(7)	2.6%
異常な夢	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.5%	0	(0)	0.0%	4	(4)	5.6%	5	(5)	1.9%
失見当識	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	2	(2)	2.9%	1	(1)	1.4%	3	(3)	1.1%
錯乱状態	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	1	(1)	1.4%	2	(2)	0.7%
妄想症	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	1	(1)	1.4%	2	(2)	0.7%
抑うつ気分	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	1	(1)	0.4%
不快気分	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.5%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	0.4%
多幸気分	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	0.4%
幻視	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	1	(1)	0.4%
過覚醒	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	1	(1)	0.4%
精神状態変化	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	1	(1)	0.4%
睡眠障害	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	1	(1)	0.4%
思考異常	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	1	(1)	0.4%

表 2.7.6.4.1-20　すべての副作用（続き）

System organ class	Placebo group			Moxifloxacin group			Nalmefene 20 mg group			Nalmefene 80 mg group			All subjects		
Preferred term	n	(N)	%	n	(N)	%	n	(N)	%	n	(N)	%	n	(N)	%
全身障害および投与局所様態	3	(3)	4.7%	2	(3)	3.1%	8	(11)	11.4%	10	(10)	14.1%	23	(27)	8.5%
疲労	1	(1)	1.6%	2	(3)	3.1%	4	(4)	5.7%	7	(7)	9.9%	14	(15)	5.2%
倦怠感	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	1	(1)	1.4%	3	(3)	1.1%
無力症	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	1	(1)	1.4%	2	(2)	0.7%
胸部不快感	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	1	(1)	0.4%
活力増進	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	0.4%
異常感	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	1	(1)	0.4%
熱感	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	1	(1)	0.4%
インフルエンザ様疾患	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	1	(1)	0.4%
末梢性浮腫	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	1	(1)	0.4%
口渇	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	1	(1)	0.4%
代謝および栄養障害	2	(3)	3.1%	1	(1)	1.5%	8	(8)	11.4%	6	(6)	8.5%	17	(18)	6.3%
食欲不振	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	4	(4)	5.7%	4	(4)	5.6%	9	(9)	3.3%
食欲減退	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	4	(4)	5.7%	2	(2)	2.8%	7	(7)	2.6%
食欲亢進	1	(1)	1.6%	1	(1)	1.5%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	2	(2)	0.7%
心臓障害	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	4	(4)	5.7%	2	(2)	2.8%	6	(6)	2.2%
動悸	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	4	(4)	5.7%	2	(2)	2.8%	6	(6)	2.2%
眼障害	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.5%	3	(4)	4.3%	2	(2)	2.8%	6	(7)	2.2%
霧視	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	2	(2)	2.9%	1	(1)	1.4%	3	(3)	1.1%
眼瞼痙攣	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.5%	1	(2)	1.4%	0	(0)	0.0%	2	(3)	0.7%
羞明	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	1	(1)	0.4%
筋骨格系および結合組織障害	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	3	(3)	4.3%	2	(3)	2.8%	6	(7)	2.2%
筋痛	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	1	(1)	1.4%	2	(2)	0.7%
関節痛	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	1	(1)	0.4%
背部痛	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	0.4%
筋痙縮	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	1	(1)	0.4%
重感	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(2)	1.4%	1	(2)	0.4%

表 2.7.6.4.1-20　すべての副作用（続き）

System organ class	Placebo group			Moxifloxacin group			Nalmefene 20 mg group			Nalmefene 80 mg group			All subjects		
Preferred term	n	(N)	%	n	(N)	%	n	(N)	%	n	(N)	%	n	(N)	%
皮膚および皮下組織障害	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	3	(3)	4.2%	4	(4)	1.5%
多汗症	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	1	(1)	0.4%
光線過敏性反応	1	(1)	1.6%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	0.4%
そう痒性皮疹	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	1	(1)	0.4%
顔面腫脹	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	1	(1)	0.4%
耳および迷路障害	1	(1)	1.6%	1	(1)	1.5%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	2	(2)	0.7%
聴覚過敏	1	(1)	1.6%	1	(1)	1.5%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	2	(2)	0.7%
血管障害	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	2	(2)	2.9%	0	(0)	0.0%	2	(2)	0.7%
潮紅	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	1	(1)	0.4%
ほてり	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	0	(0)	0.0%	1	(1)	0.4%
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	1	(1)	0.4%
呼吸困難	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	0	(0)	0.0%	1	(1)	1.4%	1	(1)	0.4%

MedDRA Version 10.1

n: Number of subjects

(N): Number of mentions

＜資料番号 5.3.4.1-01：Table 14.3.1.4＞

(4) 投与中止に至った有害事象

表 2.7.6.4.1-21 投与中止に至った有害事象一覧表

Subject	Age	Gender	Ethnic origin	Treatment group	Number	Any AEs?	Adverse event System organ class Preferred term	Start date and time	Stop date and time	Serious	Action taken	Relationship to study drug	Outcome	Severity
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Nalmefene 20 mg	1	Yes	Headache 神経系障害 頭痛	[redacted]20[redacted] 12:00	[redacted]20[redacted] 00:00	No	None	Unrelated	Resolved	Mild
					2	Yes	Insomnia 精神障害 不眠症	[redacted]20[redacted] 00:05	[redacted]20[redacted] 23:55	No	Withdrawn	Possible	Resolved	Mild
					3	Yes	Dry mouth and throat (during the night) (had 2L of water during the night, consequently went 4 times to the toilet, ongoing [redacted]st[redacted]20[redacted]) 胃腸障害 口内乾燥	[redacted]20[redacted] 23:00	[redacted]20[redacted] 23:55	No	Withdrawn	Possible	Resolved	Severe
					4	Yes	Dizziness (Ongoing [redacted]st[redacted]20[redacted], subject wishes to withdraw) 神経系障害 浮動性めまい	[redacted]20[redacted] 12:30	[redacted]20[redacted] 11:00	No	Withdrawn	Possible	Resolved	Moderate
					5	Yes	Feeling tense 精神障害 不安	[redacted]20[redacted] 23:55	[redacted]20[redacted] 23:55	No	Withdrawn	Possible	Resolved	Mild

表 2.7.6.4.1-21　投与中止に至った有害事象一覧表（続き）

Subject	Age	Gender	Ethnic origin	Treatment group	Number	Any AEs?	Adverse event System organ class Preferred term	Start date and time	Stop date and time	Serious	Action taken	Relationship to study drug	Outcome	Severity
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Nalmefene 80 mg	1	Yes	Insomnia 精神障害 不眠症	[redacted]20[redacted] 02:37	[redacted]20[redacted] 23:00	No	None	Possible	Resolved	Mild
					2	Yes	Dizziness while seated (started approximately 45 minutes after dosing and lasted 5 minutes) 神経系障害 浮動性めまい	[redacted]20[redacted] 10:00	[redacted]20[redacted] 10:05	No	None	Possible	Resolved	Mild
					3	Yes	Feeling breathless, heart beating fast, heaviness of head (came on while in shower, improving on lying flat. Examination normal, BP 111/75, ECG normal) 神経系障害 失神寸前の状態	[redacted]20[redacted] 11:35	[redacted]20[redacted] 12:10	No	None	Possible	Resolved	Mild
					4	Yes	Feeling breathless 呼吸器、胸郭および縦隔障害 呼吸困難	[redacted]20[redacted] 16:35	[redacted]20[redacted] 08:00	No	Withdrawn	Possible	Resolved	Mild
					5	Yes	Dizziness when seated 神経系障害 浮動性めまい	[redacted]20[redacted] 16:36	[redacted]20[redacted] 08:00	No	Withdrawn	Possible	Resolved	Mild

表 2.7.6.4.1-21　投与中止に至った有害事象一覧表（続き）

Subject	Age	Gender	Ethnic origin	Treatment group	Number	Any AEs?	Adverse event System organ class Preferred term	Start date and time	Stop date and time	Serious	Action taken	Relationship to study drug	Outcome	Severity
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Nalmefene 20 mg	1	Yes	Felt "spaced out" (following day after self discharge) 全身障害および投与局所様態 異常感	[redacted]20 09:00	[redacted]20 22:00	No	Withdrawn	Possible	Resolved	Mild
					2	Yes	Slight nausea 胃腸障害 悪心	[redacted]20 09:45	[redacted]20 11:30	No	None	Probable	Resolved	Mild
					3	Yes	Poor appetite 代謝および栄養障害 食欲減退	[redacted]20 14:00	[redacted]20 09:00	No	Withdrawn	Possible	Resolved	Mild
					4	Yes	Flu like symptom, feels hot 全身障害および投与局所様態 インフルエンザ様疾患	[redacted]20 09:23	[redacted]20 11:30	No	Withdrawn	Possible	Resolved	Moderate
					5	Yes	Sweaty hands 皮膚および皮下組織障害 多汗症	[redacted]20 09:23	[redacted]20 14:00	No	None	Unlikely	Resolved	Moderate
					6	Yes	Nausea 胃腸障害 悪心	[redacted]20 09:23	[redacted]20 15:00	No	Withdrawn	Probable	Resolved	Severe
					7	Yes	Headache 神経系障害 頭痛	[redacted]20 08:45	[redacted]20 18:00	No	Symptomatic therapy required	Possible	Resolved	Mild

表 2.7.6.4.1-21　投与中止に至った有害事象一覧表（続き）

Subject	Age	Gender	Ethnic origin	Treatment group	Number	Any AEs?	Adverse event System organ class Preferred term	Start date and time	Stop date and time	Serious	Action taken	Relationship to study drug	Outcome	Severity
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Nalmefene 80 mg	1	Yes	Nausea 胃腸障害 悪心	[redacted]20 09:30	[redacted]20 16:20	No	None	Probable	Resolved	Moderate
					2	Yes	Having unusual thoughts (felt spaced out and had strange thoughts, cannot remember these) 精神障害 思考異常	[redacted]20 09:30	[redacted]20 08:00	No	None	Possible	Resolved	Mild
					3	Yes	Dizziness, head feels full 神経系障害 浮動性めまい	[redacted]20 09:30	[redacted]20 09:00	No	None	Probable	Resolved	Moderate
					4	Yes	Tiredness 全身障害および投与局所様態 疲労	[redacted]20 09:30	[redacted]20 09:00	No	None	Unlikely	Resolved	Mild
					5	Yes	Feels eyes sensitive to light 眼障害 羞明	[redacted]20 09:30	[redacted]20 15:00	No	None	Possible	Resolved	Mild
					6	Yes	Loss of appetite 代謝および栄養障害 食欲減退	[redacted]20 12:00	[redacted]20 09:00	No	None	Unlikely	Resolved	Mild
					7	Yes	Vomited 胃腸障害 嘔吐	[redacted]20 13:15	[redacted]20 13:20	No	None	Probable	Resolved	Moderate

表 2.7.6.4.1-21　投与中止に至った有害事象一覧表（続き）

Subject	Age	Gender	Ethnic origin	Treatment group	Number	Any AEs?	Adverse event System organ class / Preferred term	Start date and time	Stop date and time	Serious	Action taken	Relationship to study drug	Outcome	Severity
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Nalmefene 80 mg	8	Yes	Nausea 胃腸障害 悪心	[redacted]20 19:00	[redacted]20 09:00	No	None	Probable	Resolved	Moderate
					9	Yes	Headache 神経系障害 頭痛	[redacted]20 20:30	[redacted]20 09:00	No	None	Possible	Resolved	Mild
					10	Yes	Coryza 感染症および寄生虫症 鼻炎	[redacted]20 20:00	[redacted]20 09:00	No	Symptomatic therapy required	Unrelated	Resolved	Mild
					11	Yes	Vomiting 胃腸障害 嘔吐	[redacted]20 09:30	[redacted]20 09:30	No	Withdrawn	Probable	Resolved	Moderate
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Nalmefene 80 mg	1	Yes	Headache 神経系障害 頭痛	[redacted]20 07:00	[redacted]20 08:00	No	None	Unlikely	Resolved	Mild
					2	Yes	Nausea 胃腸障害 悪心	[redacted]20 10:30	[redacted]20 18:00	No	None	Possible	Resolved	Mild
					3	Yes	Insomnia 精神障害 不眠症	[redacted]20 12:00	[redacted]20 09:00	No	Withdrawn	Possible	Resolved	Mild
					4	Yes	Insomnia 精神障害 不眠症	[redacted]20 00:00	[redacted]20 24:00	No	None	Unlikely	Resolved	Mild

表 2.7.6.4.1-21　投与中止に至った有害事象一覧表（続き）

Subject	Age	Gender	Ethnic origin	Treatment group	Number	Any AEs?	Adverse event: System organ class / Preferred term	Start date and time	Stop date and time	Serious	Action taken	Relationship to study drug	Outcome	Severity
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Nalmefene 20 mg	1	Yes	Light headed 神経系障害 浮動性めまい	[redacted]20[redacted] 11:00	[redacted]20[redacted] 17:00	No	None	Probable	Resolved	Mild
					2	Yes	Nausea 胃腸障害 悪心	[redacted]20[redacted] 11:00	[redacted]20[redacted] 17:00	No	None	Probable	Resolved	Mild
					3	Yes	Loss of appetite 代謝および栄養障害 食欲減退	[redacted]20[redacted] 12:00	[redacted]20[redacted] 17:00	No	None	Possible	Resolved	Mild
					4	Yes	Insomnia 精神障害 不眠症	[redacted]20[redacted] 23:00	[redacted]20[redacted] 09:00	No	None	Possible	Resolved	Mild
					5	Yes	Light headed 神経系障害 浮動性めまい	[redacted]20[redacted] 09:00	[redacted]20[redacted] 12:30	No	None	Probable	Resolved	Mild
					6	Yes	Headache 神経系障害 頭痛	[redacted]20[redacted] 04:00	[redacted]20[redacted] 08:00	No	Withdrawn	Possible	Resolved	Mild
					7	Yes	Hot flushes 血管障害 ほてり	[redacted]20[redacted] 04:00	[redacted]20[redacted] 18:00	No	None	Possible	Resolved	Mild
					8	Yes	Dizziness 神経系障害 浮動性めまい	[redacted]20[redacted] 04:00	[redacted]20[redacted] 18:00	No	Withdrawn	Probable	Resolved	Mild

表 2.7.6.4.1-21　投与中止に至った有害事象一覧表（続き）

Subject	Age	Gender	Ethnic origin	Treatment group	Number	Any AEs?	Adverse event System organ class Preferred term	Start date and time	Stop date and time	Serious	Action taken	Relationship to study drug	Outcome	Severity
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Nalmefene 20 mg	9	Yes	Nausea 胃腸障害 悪心	[redacted]20 04:00	[redacted]20 18:00	No	Withdrawn	Probable	Resolved	Mild
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Nalmefene 20 mg	1	Yes	Low mood 精神障害 抑うつ気分	[redacted]20 12:00	[redacted]20 12:00	No	Withdrawn	Possible	Resolved	Moderate
					2	Yes	Insomnia 精神障害 不眠症	[redacted]20 18:00	[redacted]20 10:00	No	Withdrawn	Possible	Resolved	Moderate
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Nalmefene 80 mg	1	Yes	Feeling hot (temperature 36.7 C) 全身障害および投与局所様態 熱感	[redacted]20 09:20	[redacted]20 17:00	No	None	Possible	Resolved	Mild
					2	Yes	Nausea 胃腸障害 悪心	[redacted]20 09:20	[redacted]20 17:00	No	None	Probable	Resolved	Moderate
					3	Yes	Vomiting x2 (has vomited this morning. Says feels a bit better now, on examination - nil abnormal found. BP 119/65 胃腸障害 嘔吐	[redacted]20 09:15	[redacted]20 09:15	No	None	Possible	Resolved	Mild
					4	Yes	Nausea 胃腸障害 悪心	[redacted]20 19:40	[redacted]20 15:00	No	Withdrawn	Possible	Resolved	Mild
					5	Yes	Dizziness 神経系障害 浮動性めまい	[redacted]20 21:00	[redacted]20 15:00	No	Withdrawn	Possible	Resolved	Mild

表 2.7.6.4.1-21　投与中止に至った有害事象一覧表（続き）

Subject	Age	Gender	Ethnic origin	Treatment group	Number	Any AEs?	Adverse event System organ class Preferred term	Start date and time	Stop date and time	Serious	Action taken	Relationship to study drug	Outcome	Severity
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Nalmefene 20 mg	1	Yes	Cold sore 感染症および寄生虫症 口腔ヘルペス	[redacted]20 12:00	[redacted]20 20:00	No	None	Unrelated	Resolved	Mild
					2	Yes	Lower abdominal, intermittent sharp pains 胃腸障害 下腹部痛	[redacted]20 10:35	[redacted]20 12:30	No	Withdrawn	Possible	Resolved	Moderate
					3	Yes	Nausea 胃腸障害 悪心	[redacted]20 10:35	[redacted]20 16:45	No	Withdrawn	Possible	Resolved	Moderate
					4	Yes	Generalised joint aches 筋骨格系および結合組織障害 関節痛	[redacted]20 22:00	[redacted]20 Unknown	No	Withdrawn	Possible	Resolved	Mild
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Nalmefene 20 mg	1	Yes	Subject visited unit on [redacted]20[redacted]. Asymptomatic at present. Last visit to GP in May (+- [redacted]20[redacted]). LFT's still elevated at flat time. (P) check blood (R) 臨床検査 肝機能検査異常	[redacted]20[redacted] 20:38	[redacted]20[redacted] 07:24	No	None	Unrelated	Resolved	Mild
					2	Yes	Lethargic 神経系障害 嗜眠	[redacted]20 07:00	[redacted]20 08:00	No	None	Unrelated	Resolved	Mild
					3	Yes	Dizzyness - intermittant 神経系障害 浮動性めまい	[redacted]20 10:30	[redacted]20 08:00	No	None	Probable	Resolved	Mild
					4	Yes	Nausea 胃腸障害 悪心	[redacted]20 11:30	[redacted]20 00:00	No	None	Probable	Resolved	Mild

表 2.7.6.4.1-21　投与中止に至った有害事象一覧表（続き）

Subject	Age	Gender	Ethnic origin	Treatment group	Number	Any AEs?	Adverse event System organ class Preferred term	Start date and time	Stop date and time	Serious	Action taken	Relationship to study drug	Outcome	Severity
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Nalmefene 20 mg	5	Yes	Paranoia. Anxious during the day and at night, thinking someone was around his bed 精神障害 妄想症	[redacted]20 11:50	[redacted]20 09:00	No	None	Possible	Resolved	Mild
					6	Yes	Insomnia 精神障害 不眠症	[redacted]20 24:00	[redacted]20 23:00	No	Withdrawn	Possible	Resolved	Mild
					7	Yes	Nausea - intermitent worse when eating or drinking 胃腸障害 悪心	[redacted]20 24:00	[redacted]20 08:00	No	None	Probable	Resolved	Mild
					8	Yes	Itchy rash on arms 皮膚および皮下組織障害 そう痒性皮疹	[redacted]20 07:00	[redacted]20 09:00	No	Symptomatic therapy required	Unrelated	Resolved	Moderate
					9	Yes	Infective mononucleosis + Paul Bunel. Symptomatic = Sore throat, enlarged sublinguel glands. Still leave open this AE 感染症および寄生虫症 伝染性単核症	[redacted]20 08:00	[redacted]20 07:24	No	None	Unrelated	Resolved	Mild

表 2.7.6.4.1-21　投与中止に至った有害事象一覧表（続き）

Subject	Age	Gender	Ethnic origin	Treatment group	Number	Any AEs?	Adverse event System organ class / Preferred term	Start date and time	Stop date and time	Serious	Action taken	Relationship to study drug	Outcome	Severity
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Nalmefene 20 mg	1	Yes	Dizzyness - intermittant 神経系障害 浮動性めまい	[redacted]20 10:30	[redacted]20 12:00	No	None	Possible	Resolved	Mild
					2	Yes	Headache 神経系障害 頭痛	[redacted]20 18:00	[redacted]20 10:00	No	None	Possible	Resolved	Mild
					3	Yes	Insomnia 精神障害 不眠症	[redacted]20 24:00	[redacted]20 08:00	No	Withdrawn	Unlikely	Resolved	Mild
					4	Yes	Lethargy 神経系障害 嗜眠	[redacted]20 08:30	[redacted]20 10:00	No	Withdrawn	Possible	Resolved	Mild
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Nalmefene 80 mg	1	Yes	Nausea 胃腸障害 悪心	[redacted]20 13:30	[redacted]20 15:00	No	None	Probable	Resolved	Mild
					2	Yes	Stomach ache 胃腸障害 腹部不快感	[redacted]20 12:30	[redacted]20 19:00	No	None	Possible	Resolved	Mild
					3	Yes	Headache 神経系障害 頭痛	[redacted]20 13:30	[redacted]20 19:00	No	None	Possible	Resolved	Mild
					4	Yes	Nausea 胃腸障害 悪心	[redacted]20 13:30	[redacted]20 19:00	No	None	Probable	Resolved	Mild

表 2.7.6.4.1-21　投与中止に至った有害事象一覧表（続き）

Subject	Age	Gender	Ethnic origin	Treatment group	Number	Any AEs?	Adverse event System organ class / Preferred term	Start date and time	Stop date and time	Serious	Action taken	Relationship to study drug	Outcome	Severity
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Nalmefene 80 mg	5	Yes	Lack of appetite 代謝および栄養障害 食欲減退	[redacted]20 13:30	[redacted]20 19:00	No	None	Possible	Resolved	Mild
					6	Yes	Dizzy 神経系障害 浮動性めまい	[redacted]20 13:00	[redacted]20 15:00	No	Withdrawn	Probable	Resolved	Mild
					7	Yes	Nausea 胃腸障害 悪心	[redacted]20 13:00	[redacted]20 15:00	No	Withdrawn	Probable	Resolved	Mild
					8	Yes	Headache 神経系障害 頭痛	[redacted]20 14:00	[redacted]20 15:00	No	Withdrawn	Possible	Resolved	Mild
					9	Yes	Difficulty sleeping 精神障害 不眠症	[redacted]20 10:05	[redacted]20 09:00	No	Withdrawn	Possible	Resolved	Mild
					10	Yes	Vomiting 胃腸障害 嘔吐	[redacted]20 19:00	[redacted]20 19:10	No	None	Probable	Resolved	Moderate

表 2.7.6.4.1-21　投与中止に至った有害事象一覧表（続き）

Subject	Age	Gender	Ethnic origin	Treatment group	Number	Any AEs?	Adverse event System organ class Preferred term	Start date and time	Stop date and time	Serious	Action taken	Relationship to study drug	Outcome	Severity
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Nalmefene 80 mg	1	Yes	Confused 精神障害 錯乱状態	[redacted]20 09:30	[redacted]20 08:00	No	Withdrawn	Possible	Resolved	Mild
					2	Yes	Anxiety 精神障害 不安	[redacted]20 10:00	[redacted]20 08:00	No	Withdrawn	Possible	Resolved	Mild
					3	Yes	Nausea 胃腸障害 悪心	[redacted]20 10:15	[redacted]20 11:36	No	Withdrawn	Probable	Resolved	Mild
					4	Yes	Vomitted 胃腸障害 嘔吐	[redacted]20 11:30	[redacted]20 11:36	No	Withdrawn	Probable	Resolved	Moderate
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Nalmefene 80 mg	1	Yes	Poor appetite 代謝および栄養障害 食欲減退	[redacted]20 08:00	[redacted]20 09:00	No	Withdrawn	Unrelated	Resolved	Mild
					2	Yes	Thirsty 全身障害および投与局所様態 口渇	[redacted]20 10:00	[redacted]20 18:00	No	Withdrawn	Unlikely	Resolved	Mild
					3	Yes	Dizzy on standing and when walking (Examination normal) (Subject wishes to withdraw due to AES) 神経系障害 体位性めまい	[redacted]20 10:00	[redacted]20 09:00	No	Withdrawn	Probable	Resolved	Mild
					4	Yes	Peeling of inside of mouth (No ulcers) 胃腸障害 口腔粘膜剥脱	[redacted]20 09:00	[redacted]20 09:00	No	None	Unrelated	Resolved	Mild

表 2.7.6.4.1-21　投与中止に至った有害事象一覧表（続き）

Subject	Age	Gender	Ethnic origin	Treatment group	Number	Any AEs?	Adverse event System organ class Preferred term	Start date and time	Stop date and time	Serious	Action taken	Relationship to study drug	Outcome	Severity
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Nalmefene 20 mg	1	Yes	Chest - tightness (Predose) (Normal on examination, needs antibiotic) 感染症および寄生虫症 下気道感染	[redacted]20[redacted] 07:30	[redacted]20[redacted] 08:00	No	Withdrawn	Unrelated	Resolved	Mild
					2	Yes	Nasal congestion 呼吸器、胸郭および縦隔障害 鼻閉	[redacted]20[redacted] 18:00	[redacted]20[redacted] 08:00	No	Symptomatic therapy required	Unrelated	Resolved	Mild
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Nalmefene 80 mg	1	Yes	Muscle ache 筋骨格系および結合組織障害 筋痛	[redacted]20[redacted] 20:00	[redacted]20[redacted] 23:00	No	None	Possible	Resolved	Mild
					2	Yes	Haluzinating - "Things are opening", "objects in the room became alive", "seen persons who were not there" 精神障害 幻視	[redacted]20[redacted] 20:00	[redacted]20[redacted] 23:00	No	Withdrawn	Possible	Resolved	Mild
					3	Yes	Headache 神経系障害 頭痛	[redacted]20[redacted] 20:00	[redacted]20[redacted] 23:30	No	None	Possible	Resolved	Mild
					4	Yes	Nausea 胃腸障害 悪心	[redacted]20[redacted] 20:00	[redacted]20[redacted] 19:00	No	None	Possible	Resolved	Mild

表 2.7.6.4.1-21　投与中止に至った有害事象一覧表（続き）

Subject	Age	Gender	Ethnic origin	Treatment group	Number	Any AEs?	Adverse event: System organ class / Preferred term	Start date and time	Stop date and time	Serious	Action taken	Relationship to study drug	Outcome	Severity
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Nalmefene 80 mg	5	Yes	Light-headedness	[redacted]20	[redacted]20	No	None	Possible	Resolved	Mild
							神経系障害	20:00	18:00					
							浮動性めまい							
					6	Yes	Bitter taste in mouth	[redacted]20	[redacted]20	No	None	Possible	Resolved	Mild
							神経系障害	20:00	12:00					
							味覚異常							

MedDRA Version 10.1

[redacted]

＜資料番号 5.3.4.1-01：Listing 14.3.2.1＞

2.7.6.4.2　PET 試験（外国人：CPH-101-0902 試験，添付資料番号 5.3.4.1-02）【参考資料】

2.7.6.4.2.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	ナルメフェン単回経口投与後と反復経口投与後の薬物動態を比較検討するとともに，脳内 μ-オピオイド受容体占有率の推移を検討する。
試験デザイン	単施設，非盲検，単回及び反復投与
対象	健康成人
選択基準	1) 男性 2) 病歴，臨床検査及び身体所見から健康と判断された者 3) 年齢が 18～39 歳の者 4) BMI が 19～27 kg/m^2 の者 5) 同意文書に署名した者
除外基準	1) 臨床的に重要な心血管系，腎臓，肝臓，血液学的，消化管，呼吸器系，代謝・内分泌系，神経学的，又は精神学的疾患を有する者 2) アレルギーを有する可能性が強く疑われる者 3) アルコール又は薬物の乱用者又はその既往を有する者 4) ニコチン含有製品の常用者 5) 長期薬物治療中の者 6) 治験前の臨床検査又は身体所見において臨床的に重要な異常が認められた者 7) 薬物検査結果が陽性の者 8) 治験組入れ前 2 ヵ月以内に献血した者 9) 治験組入れ前 3 ヵ月以内に薬物試験に参加した者 **以下，PET イメージングに参加する被験者に対する追加の除外基準** 10) 過去に PET イメージングを受けた者 11) MRI に対する何らかの禁忌に該当する者
使用薬剤， ロット番号	**被験薬** ナルメフェン塩酸塩錠 20 mg：[redacted] **PET 用放射性トレーサー** ^{11}C-カーフェンタニル
用量及び投与方法	ナルメフェン塩酸塩 20 mg を単回経口投与し（単回投与期），その後 1 週間以上 1 ヵ月以下の休薬期間をおいて，ナルメフェン塩酸塩 20 mg を 1 日 1 回 7 日間，反復経口投与した（反復投与期）。
投与期間	単回投与及び反復投与
目標被験者数	12 例（PET イメージングは 8 例）
目標被験者数の	正式な検出力計算に基づいていないが，薬物動態試験における適切な被

項目	内容
設定根拠	験者数とした。 PET イメージングに参加する被験者数は, 本治験の目的のためには十分であると考えられた。
主な併用薬の規定	**併用禁止薬/療法** • 定期的な薬物治療を受けていない被験者のみ適格とした。 • 被験者は，本治験組入れ前 3 ヵ月以内に，他のいかなる臨床薬物試験に参加することはできないこととした。 • 併用薬は，治験組入れ前 4 日間及び治験期間中，原則使用禁止とした。ただし，頭痛又は他の痛みの治療には，治験責任医師の判断で，イブプロフェンの頓用を可能とした。 • 治験期間中に他の併用治療が必要とされた場合, 被験者の治験参加の継続又は中止の判断は, 治療の時期及び薬理学的性質に基づいて，治験責任医師が決定することとした。 • アルコール及びニコチン含有製品は, 各治験時期のナルメフェン投与前 24 時間から最終採血までの間，使用禁止とした。カフェイン含有製品は, 各治験時期のナルメフェン投与前 4 時間から投与後 2 時間までの間，使用禁止とした。
評価項目	**薬力学的作用** 単回及び反復投与後の視床，尾状核及び前頭皮質の μ-オピオイド受容体占有率 **薬物動態** ナルメフェン，ノルナルメフェン，ナルメフェングルクロニド，及びノルナルメフェングルクロニドの C_{max}，t_{max}，$t_{1/2}$，AUC **安全性** 有害事象，バイタルサイン及び 12 誘導心電図
解析方法	人口統計学的及び他の基準値の特性，薬物動態，薬力学的作用は PPS, 安全性は ITT を解析対象とした。すべての統計解析は，有意水準 0.05 未満の両側で検定した。 単回投与と反復投与の特性を以下の統計モデルにて比較した。 薬物動態パラメータ（AUC，C_{max}）は，反復測定分散分析を用いて解析した。これらのパラメータを正規分布させるため，適宜，自然対数変換した。反復投与時の AUC_{τ} を単回投与時の AUC_{∞} と比較した。因子のうち時期のみをモデルに含めた。t_{max} は Wilcoxon 符号付順位検定を用いて解析した。$t_{1/2}$ は, 分布状態に応じて反復測定分散分析又は Wilcoxon 符号付順位検定を用いて解析した。 パラメータを統計解析する目的は, 真の母平均に関する情報量及びそれ

項目	内容
	らの差/比率を評価することであり，本来の有意差検定よりむしろ信頼区間に注目した。信頼区間は 95%水準で表示した。ただし幾何平均値の比率は 90%水準で表示した。 受容体占有率に関する変数は記述統計量で表示した。
治験依頼者	Biotie Therapies Corp.
治験実施医療機関	フィンランド 1 施設
治験期間	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.4.2.2　治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.4.2-1 に，PET イメージングスケジュールを表 2.7.6.4.2-2 に示した。

PET イメージングを実施した 8 例は，ナルメフェンの単回投与の少なくとも 1 日前にベースラインの PET スキャンを実施した。また，単回投与後 3，26，50，74 時間，反復投与の最終投与後 3，26，50，74 時間に PET スキャンを実施した。

表 2.7.6.4.2-1　　治験スケジュール

		Single dose (day)			Repeated dosing (day)									
Study visit Study event	Screening	1	2	3	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Post-study
Informed consent	X													
Demography	X													
Medical history	X													
Concomitant medication	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Physical examination	X													(X)[2)]
Blood pressure and HR[1)]	X	X			X	X	X	X	X	X	X			(X)[2)]
12-lead ECG[3)]	X	X									X			(X)[2)]
Laboratory tests	X													(X)[2)]
Drug screening	X													
Nalmefene dosing		X			X	X	X	X	X	X	X			
Blood samples[4)]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
AEs		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

1) Blood pressure and heart rate (HR) were measured at screening, before and 3, 6 and 12 h after the single dose, before nalmefene administration on days 1-7 during the repeated dosing period and 3, 6 and 12 h after the last dose.

2) Optional.

3) ECG was recorded at screening and before and 3 h after the single dose and the last dose of repeated dosing.

4) Blood samples for nalmefene, nornalmefene, nalmefene glucuronide and nornalmefene glucuronide concentrations in plasma were collected before and 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 48 and 72 h after the single dose and the last dose of repeated dosing. In addition, morning (trough) samples were collected on days 1-6 during the repeated dosing period.

＜資料番号 5.3.4.1-02：Table 2＞

表 2.7.6.4.2-2　　PET イメージングスケジュール

		Hours after single dosing				Hours after last dose of repeated dosing				
Subject No.	baseline	3[1)]	26	50	74	3[1)]	26	50	74	
[redacted]	X	X				X				
	X	X				X				
	X		X				X			
	X		X				X			
	X			X				X		
	X			X				X[2)]		
	X				X				X	
	X				X				X	Total
Number of PET scans	8	2	2	2	2	2	2	2	2	24

1) 2 h in the original study protocol.
2) Not performed due to technical problems.
baseline：ナルメフェンの単回投与の少なくとも 1 日前
＜資料番号 5.3.4.1-02：Table 3＞

2.7.6.4.2.3　試験結果

(1)　被験者の内訳

12 例が治験に組入れられ，全例が治験を完了した。

(2)　解析したデータセット

12 例を薬物動態及び安全性の解析対象とした。μ-オピオイド受容体占有率の解析は，PET イメージングが実施された 8 例を対象とした。

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.4.2-3 に示した。

被験者はすべて白人男性であり（資料番号 5.3.4.1-02：14.1.2 参照），平均年齢は 23.3 歳（範囲：20.0～26.0 歳），平均体重は 79.3 kg（範囲：70.0～99.0 kg），及び平均 BMI は 24.1 kg/m^2（範囲：22.1～27.1 kg/m^2）であった（資料番号 5.3.4.1-02：14.1.1 参照）。

表 2.7.6.4.2-3　　人口統計学的及び他の基準値の特性

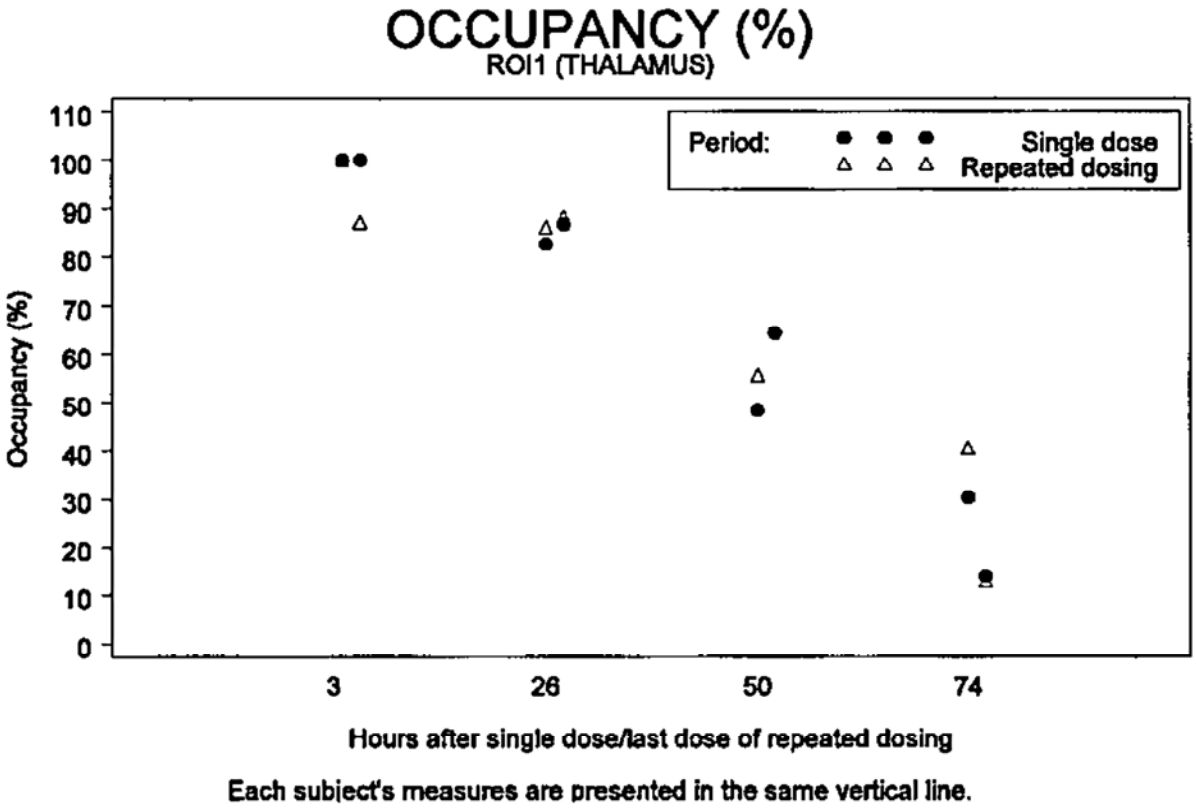
Age (years)	Height (cm)	Weight (kg)	BMI (kg/m^2)
23.3 (1.8)	181.3 (6.7)	79.3 (7.6)	24.1 (1.4)

N = 12
平均値（標準偏差）
＜資料番号 5.3.4.1-02：Table 5＞

(4) 薬力学的作用

ナルメフェン塩酸塩単回投与（20 mg，朝）及び反復投与（20 mg，朝，1 日 1 回 7 日間）後の視床での μ-オピオイド受容体占有率（個別データ）を図 2.7.6.4.2-1 に示した。

μ-オピオイド受容体占有率は，両投与期ともナルメフェン投与後 3 時間で最大値を示し，平均占有率は単回投与後で 100.00%（視床，尾状核，及び前頭皮質），反復投与後で 93.58%（視床）～100.00%（尾状核及び前頭皮質）であった（資料番号 5.3.4.1-02 : 14.2.5.3，14.2.5.6，及び 14.2.5.9 参照）。その後，受容体占有率は両投与期とも同様に低下し，占有率の低下状況は，μ-オピオイド受容体密度が異なる 3 ヵ所の脳部位間でも類似していた。投与後 50 時間の平均占有率は，単回投与後で 56.37%（視床）～62.11%（前頭皮質），反復投与後で 55.71%（視床）～64.29%（尾状核）であった（資料番号 5.3.4.1-02：14.2.5.3，14.2.5.6，及び 14.2.5.9 参照）。



Single dose (n)	2	2	2	2
Repeated dosing (n)	2	2	1	2

図 2.7.6.4.2-1 ナルメフェン塩酸塩単回投与（20 mg，朝）及び反復投与（20 mg，朝，1 日 1 回 7 日間）後の視床での μ-オピオイド受容体占有率（個別データ）

N = 8
＜資料番号 5.3.4.1-02：Figure 5，14.2.5.3 より作成＞

(5) 薬物動態

ナルメフェン及びその代謝物の主な薬物動態パラメータを表 2.7.6.4.2-4 に，ナルメフェン塩酸

塩単回投与及び反復投与後の血漿中ナルメフェン，ノルナルメフェン，ナルメフェングルクロニド，及びノルナルメフェングルクロニド濃度をそれぞれ図 2.7.6.4.2-2，図 2.7.6.4.2-3，図 2.7.6.4.2-4，及び図 2.7.6.4.2-5 に示した。

ナルメフェンの平均 C_{max}（標準偏差）は，単回投与後及び反復投与後でそれぞれ 21.94（10.02）及び 28.51（10.04）ng/mL であり，単回投与後よりも反復投与後で約 30%高かった。単回投与後の AUC_{∞}と反復投与後の AUC_{τ}の間に差は認められなかった。

ナルメフェングルクロニドの平均 C_{max}（標準偏差）は，単回投与後及び反復投与後でそれぞれ 155.3（58.0）及び 186.1（62.0）ng/mL であり，単回投与後よりも反復投与後で約 20%高かった。単回投与後の AUC_{∞}と反復投与後の AUC_{τ}の間に差は認められなかった。

表 2.7.6.4.2-4　ナルメフェン塩酸塩の単回投与（20 mg，朝）又は反復投与（20 mg，朝，1 日 1 回 7 日間）後のナルメフェン，ノルナルメフェン，ナルメフェングルクロニド，及びノルナルメフェングルクロニドの主な薬物動態パラメータの要約

	Single dose	Repeated dosing	90% CI[1)]	p-value
Nalmefene				
C_{max} (ng/ml)	21.94 (10.02)	28.51 (10.04)	1.06-1.74	0.0475
t_{max} (h)[2)]	0.75 (0.5-3.0)	0.98 (0.5-2.0)	Not calculated	1.0
$t_{½}$ (h)	13.40 (3.13)	13.38 (1.63)	0.91-1.14	0.7828
AUC[3)] (ng/ml×h)	144.8 (28.6)	136.5 (31.6)	0.84-1.04	0.2704
Nornalmefene				
C_{max} (ng/ml)	2.57 (1.00)	3.53 (0.89)	1.25-1.68	<0.001
t_{max} (h)[2)]	0.5 (0.5-2.0)	0.73 (0.5-2.0)	Not calculated	0.8750
$t_{½}$ (h)	Not applicable[4)]	31.60 (9.87)	Not applicable[4)]	Not applicable[4)]
AUC[3)] (ng/ml×h)	Not applicable[4)]	26.53 (5.46)	Not applicable[4)]	Not applicable[4)]
Nalmefene glucuronide				
C_{max} (ng/ml)	155.3 (58.0)	186.1 (62.0)	1.05-1.38	0.0314
t_{max} (h)[2)]	1.0 (0.5-2.0)	1.0 (0.5-2.0)	Not calculated	0.3750
$t_{½}$ (h)	11.84 (2.14)	12.40 (1.38)	0.96-1.16	0.3161
AUC[3)] (ng/ml×h)	996.9 (327.1)	927.3 (234.9)	0.88-1.02	0.2194
Nornalmefene glucuronide				
C_{max} (ng/ml)	12.08 (2.67)	17.53 (4.18)	1.29-1.55	<0.001
t_{max} (h)[2)]	2.98 (1.98-3.0)	2.0 (1.98-3.0)	Not calculated	0.3125
$t_{½}$ (h)	15.45 (5.38)	17.72 (2.50)	0.98-1.47	0.1385
AUC[3)] (ng/ml×h)	179.5 (53.7)	195.9 (50.8)	0.97-1.19	0.2220

平均値（標準偏差）

[1)] Ratio of geometric means (repeated/single).

[2)] Median (range).

[3)] AUC_{∞} for single dose, AUC_{τ} for repeated dosing.

[4)] $t_{1/2}$ after single dose highly inaccurate and therefore not given.

＜資料番号 5.3.4.1-02：Table 6＞

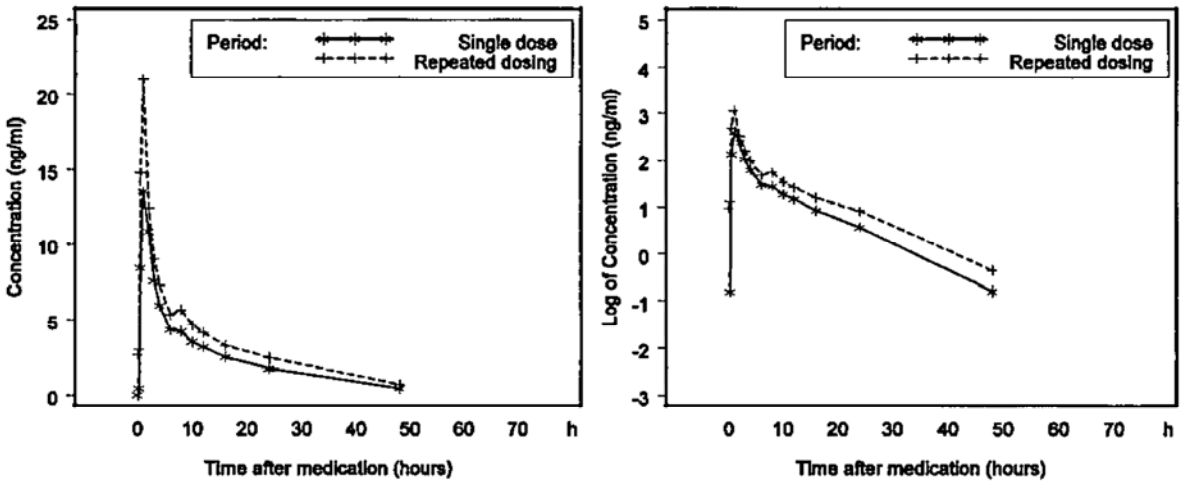


図 2.7.6.4.2-2　　ナルメフェン塩酸塩単回投与（20 mg，朝）及び反復投与（20 mg，朝，1 日 1 回 7 日間）後の血漿中ナルメフェン濃度［ng/mL，幾何平均値（左）及び対数の平均値（右）］

＜資料番号 5.3.4.1-02：Figure 1＞

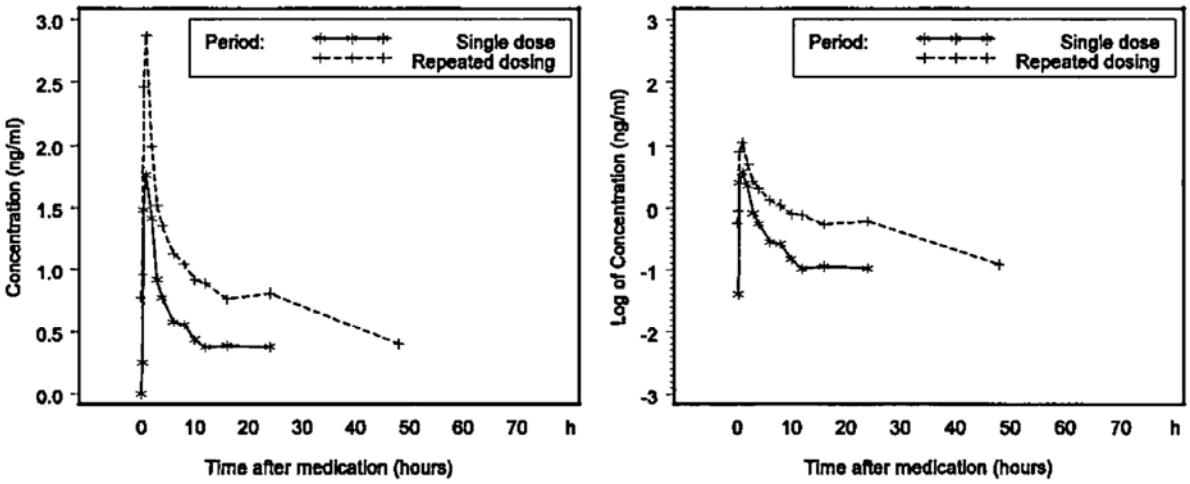


図 2.7.6.4.2-3　　ナルメフェン塩酸塩単回投与（20 mg，朝）及び反復投与（20 mg，朝，1 日 1 回 7 日間）後の血漿中ノルナルメフェン濃度［ng/mL，幾何平均値（左）及び対数の平均値（右）］

＜資料番号 5.3.4.1-02：Figure 2＞

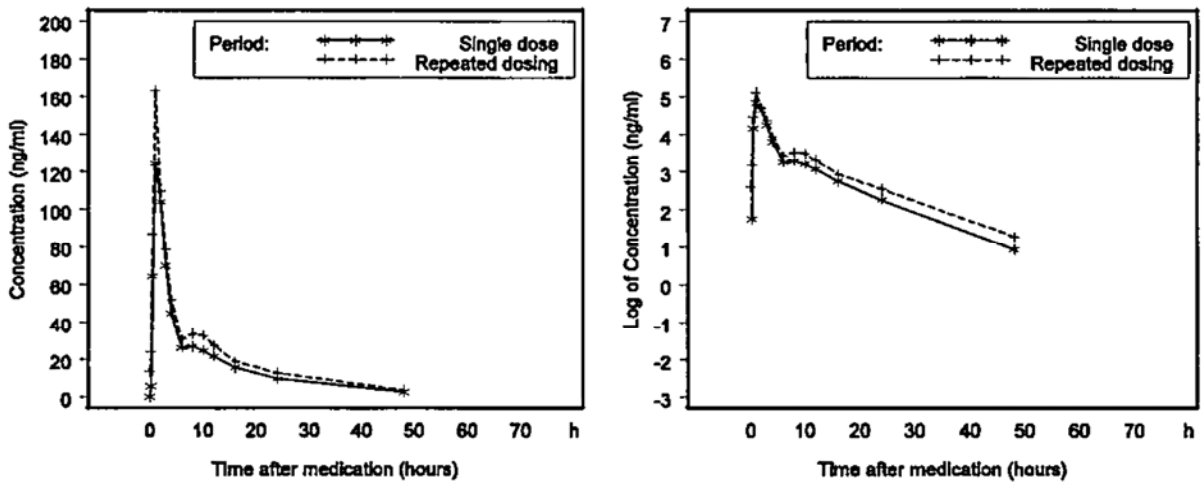


図 2.7.6.4.2-4　　ナルメフェン塩酸塩単回投与（20 mg，朝）及び反復投与（20 mg，朝，1 日 1 回 7 日間）後の血漿中ナルメフェングルクロニド濃度［ng/mL，幾何平均値（左）及び対数の平均値（右）］

＜資料番号 5.3.4.1-02：Figure 3＞

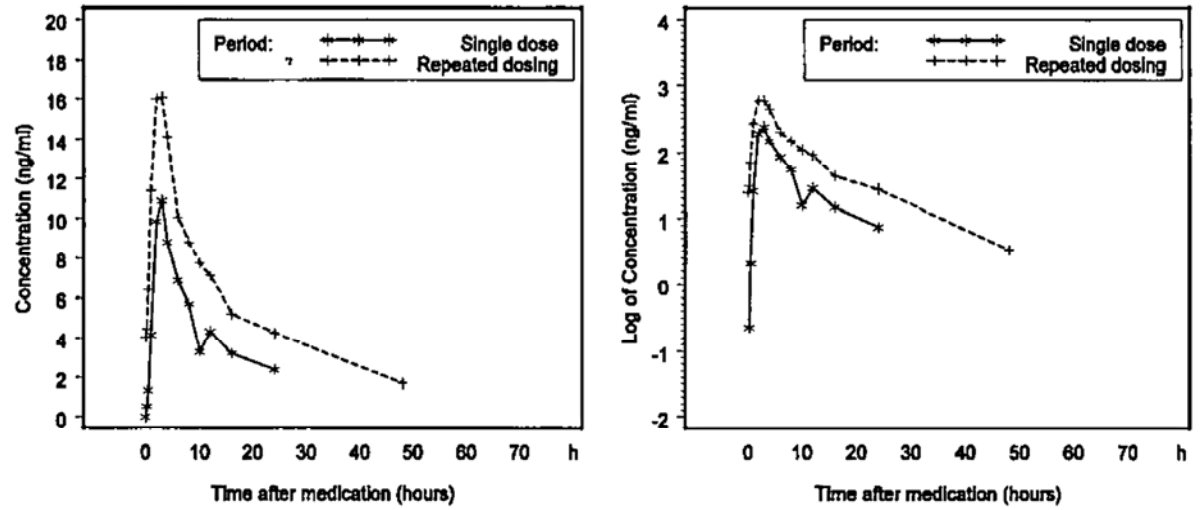


図 2.7.6.4.2-5　　ナルメフェン塩酸塩単回投与（20 mg，朝）及び反復投与（20 mg，朝，1 日 1 回 7 日間）後の血漿中ノルナルメフェングルクロニド濃度［ng/mL，幾何平均値（左）及び対数の平均値（右）］

＜資料番号 5.3.4.1-02：Figure 4＞

(6)　安全性

(a)　治験薬の曝露状況

12 例がナルメフェン塩酸塩 20 mg を単回経口投与及び反復経口投与（1 日 1 回 7 日間）された。本治験では，8～15 日間の休薬期間を設けていたことから，各被験者の治験薬総曝露量は 14～21 日間でナルメフェン塩酸塩 160 mg であった。

(b) 有害事象

有害事象の要約を表 2.7.6.4.2-5（単回投与期），表 2.7.6.4.2-6（反復投与期），及び表 2.7.6.4.2-7（全投与期間）に示した。

単回投与期で 7 例（58%），反復投与期で 12 例（100%）に有害事象が発現した。全投与期間で主な有害事象は，下肢静止不能症候群（9 例），疲労（8 例），浮動性めまい（5 例），中期不眠症（5 例）であった。各投与期で発現した有害事象は非常に類似していたが，不眠症は反復投与期でのみ発現した。

有害事象の重症度は 1 件を除き，軽度又は中等度であった。

表 2.7.6.4.2-5　　有害事象（単回投与期）

	Total # of events	Subjects with event	Severity of events			Relationship to study drug			Outcome			
			Mild	Moderate	Severe	Unlikely	Possible	Probable	1	2	3	4
ALL EVENTS	22	7	16	6	0	5	17	0	21	0	0	1
胃腸障害												
悪心	2	2	1	1	0	0	2	0	2	0	0	0
味覚異常	1	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0
鼓腸	1	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0
軟便	1	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0
全身障害および投与局所様態												
疲労	5	4	3	2	0	0	5	0	5	0	0	0
胸痛	2	1	2	0	0	2	0	0	2	0	0	0
代謝および栄養障害												
食欲減退NOS	2	2	1	1	0	0	2	0	2	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害												
筋痛	1	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0
神経系障害												
下肢静止不能症候群	3	3	3	0	0	0	3	0	3	0	0	0
浮動性めまい	1	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0
頭痛	1	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0
精神障害												
興味の減少	1	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害												
鼻咽頭炎	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1

MedDRA Version 5.1

Outcome: 1 = 'Resolved, no sequelae', 2 = 'Resolved, with sequelae', 3 = 'Death', 4 = 'Not known'

Note: No actions concerning study medication or other treatments were taken.

＜資料番号 5.3.4.1-02：14.3.1.1＞

表 2.7.6.4.2-6　　有害事象（反復投与期）

	Total # of events	Subjects with event	Severity of events			Relationship to study drug			Outcome			
			Mild	Moderate	Severe	Unlikely	Possible	Probable	1	2	3	4
ALL EVENTS	122	12	84	37	1	6	114	2	121	0	0	1
胃腸障害												
悪心	5	2	2	3	0	0	5	0	5	0	0	0
味覚異常	2	1	1	1	0	0	2	0	2	0	0	0
上腹部痛	1	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0
食道障害NOS	1	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0
嘔吐NOS	1	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0
全身障害および投与局所様態												
疲労	22	7	18	4	0	0	22	0	22	0	0	0
代謝および栄養障害												
食欲減退NOS	6	4	2	4	0	0	6	0	6	0	0	0
食欲亢進NOS	2	1	2	0	0	0	2	0	2	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害												
筋脱力NOS	1	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0
神経系障害												
下肢静止不能症候群	21	8	19	2	0	0	21	0	21	0	0	0
浮動性めまい	18	5	13	5	0	0	16	2	18	0	0	0
頭痛	4	3	3	1	0	1	3	0	4	0	0	0
知覚過敏	2	1	2	0	0	0	2	0	2	0	0	0
ジスキネジー	1	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0
感覚減退	1	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0
振戦	1	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0
精神障害												
中期不眠症	12	5	9	3	0	0	12	0	12	0	0	0
注意力障害	5	4	2	3	0	0	5	0	5	0	0	0
過覚醒	4	2	4	0	0	0	4	0	4	0	0	0
不眠症	4	3	1	3	0	0	4	0	4	0	0	0
情動障害NOS	2	1	0	2	0	0	2	0	2	0	0	0
不安	1	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0
うつ病	1	1	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0
気力低下	1	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害												
咳嗽	1	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0
鼻咽頭炎	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1
皮膚および皮下組織障害												
そう痒症	1	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0

MedDRA Version 5.1

Outcome: 1 = 'Resolved, no sequelae', 2 = 'Resolved, with sequelae', 3 = 'Death', 4 = 'Not known'

Note: No actions concerning study medication or other treatments were taken.

＜資料番号 5.3.4.1-02：14.3.1.2＞

表 2.7.6.4.2-7　　有害事象（全投与期間）

	Total # of events	Subjects with event	Severity of events			Relationship to study drug			Outcome				Period	
			Mild	Moderate	Severe	Unlikely	Possible	Probable	1	2	3	4	1	2
ALL EVENTS	144	12	100	43	1	11	131	2	142	0	0	2	22	122
胃腸障害														
悪心	7	4	3	4	0	0	7	0	7	0	0	0	2	5
味覚異常	3	1	2	1	0	0	3	0	3	0	0	0	1	2
上腹部痛	1	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1
鼓腸	1	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0
軟便	1	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0
食道障害NOS	1	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1
嘔吐NOS	1	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1
全身障害および投与局所様態														
疲労	27	8	21	6	0	0	27	0	27	0	0	0	5	22
胸痛	2	1	2	0	0	2	0	0	2	0	0	0	2	0
代謝および栄養障害														
食欲減退NOS	8	4	3	5	0	0	8	0	8	0	0	0	2	6
食欲亢進NOS	2	1	2	0	0	0	2	0	2	0	0	0	0	2
筋骨格系および結合組織障害														
筋脱力NOS	1	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1
筋痛	1	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0
神経系障害														
下肢静止不能症候群	24	9	22	2	0	0	24	0	24	0	0	0	3	21
浮動性めまい	19	5	13	6	0	0	17	2	19	0	0	0	1	18
頭痛	5	3	4	1	0	1	4	0	5	0	0	0	1	4
知覚過敏	2	1	2	0	0	0	2	0	2	0	0	0	0	2
ジスキネジー	1	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1
感覚減退	1	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1
振戦	1	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1
精神障害														
中期不眠症	12	5	9	3	0	0	12	0	12	0	0	0	0	12
注意力障害	5	4	2	3	0	0	5	0	5	0	0	0	0	5
過覚醒	4	2	4	0	0	0	4	0	4	0	0	0	0	4
不眠症	4	3	1	3	0	0	4	0	4	0	0	0	0	4
情動障害NOS	2	1	0	2	0	0	2	0	2	0	0	0	0	2
不安	1	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1
興味の減少	1	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0
うつ病	1	1	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1
気力低下	1	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害														
鼻咽頭炎	2	2	2	0	0	2	0	0	0	0	0	2	1	1
咳嗽	1	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1
皮膚および皮下組織障害														
そう痒症	1	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1

MedDRA Version 5.1

Outcome: 1 = 'Resolved, no sequelae', 2 = 'Resolved, with sequelae', 3 = 'Death', 4 = 'Not known'

Period: 1 = 'Single dose', 2 = 'Repeated dosing'

Note: No actions concerning study medication or other treatments were taken.

＜資料番号 5.3.4.1-02：14.3.1.3＞

(c) 治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

有害事象 144 件のうち，11 件は治験薬との関連性が否定（「unlikely」）されたが，他の有害事象はすべて治験薬との関連性が否定されなかった（131 件が「possible」，2 件が「probable」）。

(d) 死亡，その他の重篤な有害事象

i) 死亡

本治験で死亡は報告されなかった。

ii) その他の重篤な有害事象

本治験でその他の重篤な有害事象は認められなかった。

(e) 投与中止に至った有害事象

本治験で投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(f) バイタルサイン

ナルメフェン投与に関連したバイタルサインの異常は認められなかった。

(g) 心電図検査

ナルメフェン投与に関連した臨床的に重要な心電図検査値の異常は認められなかった。

(7) 結論

- 1 週間の反復投与で血漿中に累積されるナルメフェン及びその代謝物量は，線形の薬物動態を有する薬剤から予想されるものであった。測定された血漿中代謝物の中では，ナルメフェングルクロニド濃度が顕著に高かった。
- 脳内 μ-オピオイド受容体占有率は，投与後 3 時間で最大値に達した後，単回投与後と反復投与後で同様に低下した。占有率の低下は血漿中の未変化体又は代謝物の濃度の低下より明らかに遅かった。
- ナルメフェン投与後の μ-オピオイド受容体の持続的な遮断は，ナルメフェンの有用性を示すものであり，必要な時にナルメフェンを投与する合理性を支持するものであった。
- 全投与期間で多く認められた有害事象は，下肢静止不能症候群，疲労，浮動性めまい，及び中期不眠症であった。有害事象の重症度は 1 件を除き軽度又は中等度であり，重篤な有害事象は認められなかった。有害事象のため治験を中止した被験者は認められなかった。
- バイタルサイン及び心電図からは，ナルメフェン投与に関連する異常は認められなかった。

2.7.6.5　有効性及び安全性試験

2.7.6.5.1　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（日本人：339-14-001 試験，添付資料番号 5.3.5.1-01）【評価資料】

2.7.6.5.1.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	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。
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
対象	アルコール依存症患者
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共に 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
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 超，女性で 40 g 超のアルコールを飲酒した日とする） 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 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 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

項目	内容
	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 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 9) 認知症又は精神遅滞を合併する患者 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) 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 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痙攣発作の既往がある患者 15) てんかんの合併又は既往のある患者 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 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 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

項目	内容
	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 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 抗原又は抗 HCV 抗体陽性である患者 21) 併用禁止薬を現在使用している患者，又は前治療禁止薬を使用した患者（表 2.7.6.5.1-22 参照），又は，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 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 24) 治験スタッフ，その近親者，又は治験スタッフの部下（又はその近親者）である患者 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 26) 定まった住所及び電話番号を有しない患者 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 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
使用薬剤， ロット番号	**被験薬** ナルメフェン塩酸塩錠 10 mg：[redacted] ナルメフェン塩酸塩錠 20 mg：[redacted] **対照薬** プラセボ錠：[redacted]
用量及び投与方法	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 錠服薬することとした。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

項目	内容
	しないこととした。 （試験デザインの概要，図 2.7.6.5.1-1 参照）
投与期間	24 週間
目標被験者数	660 例:ナルメフェン塩酸塩 10 mg 群 180 例, ナルメフェン塩酸塩 20 mg 群 240 例，プラセボ群 240 例
目標被験者数の設定根拠	アルコール依存症患者を対象としたナルメフェン塩酸塩 20 mg の有効性を検証した海外第 III 相試験（12014A 試験及び 12023A 試験）の併合成績における 12 週の結果, 1 ヵ月当たりの HDD 数のベースラインから 12 週時への変化量のプラセボとの差は 2.66 日/月，SD は 9.37 日であった。推定された SD は，海外第 III 相試験と本治験における脱落パターンが同様と仮定すると，12 週目の実際の分散，治験中の脱落による情報の減少を考慮していることになる。各群 240 例の場合，ナルメフェン塩酸塩 20 mg 群のプラセボとの差は 2.66，SD は 9.37 と仮定すると，両側有意水準 5%で検出力は 87.4%となる。 「10 mg の検出力」は，プラセボとの差を 10 mg で 2.66，変化量の SD を 9.37 と仮定し，「20 mg の検出力」と同様の方法で算出した。その結果，「10 mg の検出力」は 81.9%であった。更に，20 mg 及び 10 mg が有意となる検出力は，シミュレーションにより評価した結果，約 75%であった。
主な併用薬の規定	**併用禁止薬/療法** 前治療禁止薬及び併用禁止薬を表 2.7.6.5.1-22 に示す。
評価項目	**有効性** HDD 数，TAC，DRL のベースラインは，TLFB 法により収集したスクリーニング来院前 4 週間とした。本治験では 1 ヵ月を 4 週間（28 日間）とした。 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。 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 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

項目	内容
	• 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 • γ-GTP • ALT • RUMQ-ADP **安全性** 有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，体重，12 誘導心電図，身体学的検査，POMS，C-SSRS
解析方法	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 が最も良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塩酸塩各用量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。
治験依頼者	大塚製薬株式会社
治験実施医療機関	日本，合計 82 施設
治験期間	2015 年 2 月 9 日～2016 年 7 月 30 日

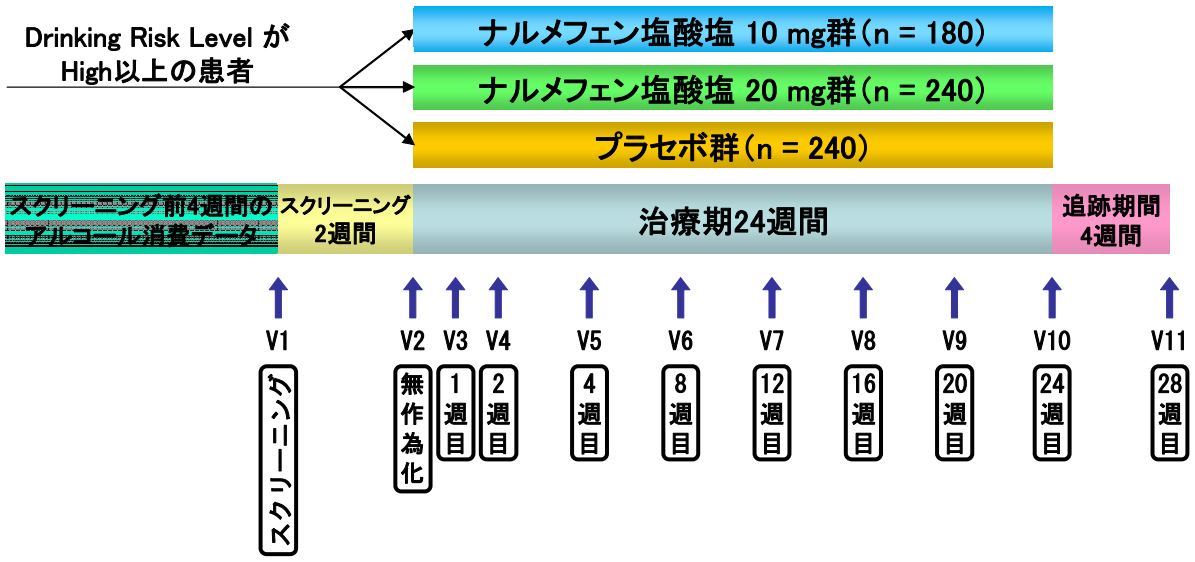


図 2.7.6.5.1-1　　試験デザイン

＜資料番号 5.3.5.1-01：図 9.1-1＞

2.7.6.5.1.2　治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.5.1-1 に示した。

表 2.7.6.5.1-1　　治験スケジュール

	スクリーニング期	治療期									追跡期間[b]	中止時[c]
来院	V1 (スクリーニング)	V2 (無作為化)	V3	V4	V5	V6	V7[a]	V8	V9	V10[a]	V11	
基準週	-2	0	1	2	4	8	12	16	20	24	28	
基準日	-14	1	8	15	29	57	85	113	141	169	197	
来院日の許容範囲[d] (基準日からの許容範囲)	± 7	0	± 3	± 3	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	± 7	
同意文書取得[e]	●											
被験者背景の調査	●											
M.I.N.I.	●											
薬物検査	●											
呼気中アルコール濃度の測定[f]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●		●
血清学的検査	●											
DRL の評価[g]	●	●										
CIWA-Ar	●	●										
選択基準・除外基準の確認	●	●										
無作為化		●										
有効性評価												
TLFB[h]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●		●
CGI-S	●		●	●	●	●	●	●	●	●		●
CGI-I			●	●	●	●	●	●	●	●		●
SF-36	●						●			●		●
EQ-5D	●						●			●		●
AQoLS	●						●			●		●
RUMQ-ADP	●						●			●		●
γ-GTP	●						●			●		●
ALT	●						●			●		●
安全性評価												
有害事象	◄											►
臨床検査	●						●			●		●
血圧・脈拍数，体重	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●		●
12 誘導心電図検査	●						●			●		●
身体学的検査	●						●			●		●
POMS	●						●			●		●
C-SSRS	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●		●
その他												
BRENDA		●	●	●	●	●	●	●	●	●		●
治験薬の配布		●	●	●	●	●	●	●	●			
治験薬の返却及び管理記録			●	●	●	●	●	●	●	●		●
併用薬・併用療法の確認	◄											►
新たに開始したアルコール依存症の治療の調査							●[i]			●[i]	●	●
妊娠検査[j]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●		●
DNA 保存[k]							(●)			(●)		(●)

[a] 12 週（V7 の来院）前での治療期中止例は，治験を完了した場合の 12 週（V7 の来院）及び 24 週（V10 の来院）に合わせ来院させた。また，12 週（V7 の来院）後での治療期中止例は，治験を完了した場合の 24 週（V10 の来院）に合わせ来院させた。中止例の 12 週（V7 の来院）及び 24 週（V10 の来院）の来院では，TLFB 及び新たに開始したアルコール依存症の治療の調査のデータのみを収集した。

[b] 継続長期投与試験に移行しない完了例のみ可能な限り治療期終了 4 週後調査を実施した。電話連絡でもかまわないこととした。追跡期間では，新たに開始したアルコール依存症の治療の調査のデータ及び 24 週（V10 の来院）完了時に継続している有害事象のみを収集した。ただし，24 週（V10 の来院）以降に認められた重篤な有害事象及び臨床検査値に臨床的に意義のある異常は治療期終了 4 週後調査（V11 の来院）で情報を収集した。

[c] 治験中止時の来院は，中止が決定してからできるだけ早く実施した。治験薬の割付け前に中止した場合，中止

時検査は実施しないこととした。

[d] ある来院日が規定日の許容範囲から外れた場合でも，次回以降の来院は無作為化来院時を基準にして設定された来院日スケジュールを遵守した。

[e] スクリーニング検査前に実施した。

[f] アルコール濃度の測定は，呼気テストを用い，各来院時に最初の検査として実施した。ただし，スクリーニング来院時には，同意文書への署名後に行った。呼気中アルコール濃度が 0.1 mg/L 以上であった場合には，後日許容範囲内で再来院させ，観察・検査・評価を行った。スクリーニングでは，当初のスクリーニング来院と後日再実施したスクリーニング来院のいずれにおいても呼気中アルコール濃度が 0.1 mg/L 以上であった場合には，その被験者を本治験から除外した。

[g] DRL は，TLFB データに基づき 1 日平均の飲酒量より評価した。スクリーニング来院時はスクリーニング来院前 4 週間，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より評価した。

[h] TLFB 法により，スクリーニング来院時にはスクリーニング来院前 4 週間の飲酒量データを，スクリーニング来院後の各来院時には前回来院以降の飲酒量データを収集した。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 の補助資料は記憶を補助する目的で使用し，原資料とはしなかった。注意：TLFB は，トレーニングを受け，修了の基準を満たした評価者のみが実施することとした。

[i] 中止例のみデータを収集した。

[j] 妊娠する可能性のある女性被験者のみ実施した。なお，子宮摘出，両側卵巣摘出の外科的処置などにより妊娠する可能がない被験者，又は閉経後 12 ヵ月以上経過している被験者は実施不要とした。

[k] DNA 保存に同意した被験者のみ，12 週（V7 の来院），24 週（V10 の来院）又は中止時のいずれかに実施した。

＜資料番号 5.3.5.1-01：表 9.5.1.1-1＞

2.7.6.5.1.3 試験結果

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳及び中止理由を表 2.7.6.5.1-2 に示した。

本治験では 678 例が無作為に割付けされ，被験者の申し出により治験薬投与前に中止したナルメフェン 10 mg 群 1 例を除く 677 例（ナルメフェン 20 mg 群 248 例，10 mg 群 184 例，プラセボ群 245 例）に治験薬が投与された。このうち，80.8%の被験者（20 mg 群 76.2%，10 mg 群 75.5%，プラセボ群 89.4%）が治験を完了した。中止例の割合は，20 mg 群 23.8%，10 mg 群 24.5%，プラセボ群 10.6%であった。最も多かった中止理由は，いずれの投与群でも有害事象であった。

表 2.7.6.5.1-2　　被験者の内訳及び中止理由

	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＞

(2)　解析したデータセット

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.5.1-3 に示した。

RS のうち治験薬が 1 回以上投与された被験者を SS とした。SS のうち，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を FAS とした。FAS を有効性解析対象とした。

SS は 677 例（ナルメフェン 20 mg 群 248 例，10 mg 群 184 例，プラセボ群 245 例），FAS は 666 例（20 mg 群 242 例，10 mg 群 180 例，プラセボ群 244 例）であった。

表 2.7.6.5.1-3　　解析対象集団の内訳（RS）

Analysis set		Placebo N (%)[a]	Nalmefene 20 mg N (%)[a]	Nalmefene 10 mg N (%)[a]	Nalmefene Total N (%)[a]
Randomized		245	248	185	433
Safety set	Included	245 (100.0)	248 (100.0)	184 (99.5)	432 (99.8)
	Excluded	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
	Reason for Excluded				
	Not IMP intake	0	0	1	1
Full analysis set	Included	244 (99.6)	242 (97.6)	180 (97.3)	422 (97.5)
	Excluded	1 (0.4)	6 (2.4)	5 (2.7)	11 (2.5)
	Reason for Excluded				
	Not IMP intake	0	0	1	1
	No HDD data at baseline or after IMP administration	1	6	5	11

[a]Percentages calculated vs number of subjects randomized

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 14.1.1.1-4＞

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.5.1-4 に，飲酒歴を表 2.7.6.5.1-5 に，アルコール関連問題の治療歴を表 2.7.6.5.1-6 に，有効性評価項目のベースライン値を表 2.7.6.5.1-7 に示した。

人口統計学的及び他の基準値の特性は，性別を除いて各投与群で同様であった。

各投与群の男性の割合は，ナルメフェン 20 mg 群 70.2%，10 mg 群 74.4%，プラセボ群 63.1%であり，プラセボ群はやや低かった。各投与群の年齢（平均値，以下同様）は 48.1～49.2 歳，多くは 45～54 歳であった。体重は 63.98～65.76 kg，BMI は 23.04～23.32 kg/m^2 であった。喫煙歴は，最も多かったのが「過去に喫煙していた」で 39.3%～50.0%，次いで「現在，毎日喫煙している」が 22.8%～35.2%であった。

飲酒を開始した年齢は 18.6～18.9 歳，飲酒の問題が発現した年齢は 36.0～37.6 歳，問題のある飲酒の家族歴を有する被験者の割合は 12.8%～16.0%であった。飲酒問題に対する治療を開始した年齢は 29.0～45.1 歳，アルコール依存に対する治療がある被験者の割合は 1.7%～3.7%，アルコール離脱症状に対する治療がある被験者の割合はいずれの投与群でも 0.0%であった。

ベースライン時の DRL 別の被験者の分布は，「High」が多く，その割合は 20 mg 群 55.8%，10 mg 群 51.7%，プラセボ群 52.0%であった。HDD 数は 20 mg 群 22.64 日/月，10 mg 群 23.49 日/月，プラセボ群 22.97 日/月であった。TAC は 20 mg 群 93.07 g/日，10 mg 群 95.93 g/日，プラセボ群 95.08 g/日であった。

表 2.7.6.5.1-4　　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

Characteristics		Placebo (N=244)	Nalmefene 20 mg (N=242)	Nalmefene 10 mg (N=180)	Nalmefene Total (N=422)	Total (N=666)
Age (years)	n	244	242	180	422	666
	Mean	48.1	48.9	49.2	49.0	48.7
	SD	11.4	12.2	11.9	12.1	11.8
	Min	20	20	21	20	20
	Median	48.0	49.0	50.0	49.0	49.0
	Max	77	80	78	80	80
Age categorization 1 (n [%])	< 65	217 (88.9)	213 (88.0)	159 (88.3)	372 (88.2)	589 (88.4)
	65 <=	27 (11.1)	29 (12.0)	21 (11.7)	50 (11.8)	77 (11.6)
Age categorization 2 (n [%])	< 25	4 (1.6)	7 (2.9)	5 (2.8)	12 (2.8)	16 (2.4)
	25 <= - < 35	24 (9.8)	24 (9.9)	17 (9.4)	41 (9.7)	65 (9.8)
	35 <= - < 45	69 (28.3)	54 (22.3)	41 (22.8)	95 (22.5)	164 (24.6)
	45 <= - < 55	78 (32.0)	77 (31.8)	60 (33.3)	137 (32.5)	215 (32.3)
	55 <= - < 65	42 (17.2)	51 (21.1)	36 (20.0)	87 (20.6)	129 (19.4)
	65 <=	27 (11.1)	29 (12.0)	21 (11.7)	50 (11.8)	77 (11.6)
Sex (n [%])	Female	90 (36.9)	72 (29.8)	46 (25.6)	118 (28.0)	208 (31.2)
	Male	154 (63.1)	170 (70.2)	134 (74.4)	304 (72.0)	458 (68.8)
Body weight (kg)	n	244	242	180	422	666
	Mean	63.98	64.14	65.76	64.83	64.52
	SD	12.06	12.21	13.10	12.61	12.41
	Min	39.1	37.6	38.6	37.6	37.6
	Median	63.80	63.20	65.35	64.05	64.00
	Max	105.4	94.7	115.0	115.0	115.0
Weight categorization 1 (n [%])	< 65	134 (54.9)	132 (54.5)	86 (47.8)	218 (51.7)	352 (52.9)
	65 <=	110 (45.1)	110 (45.5)	94 (52.2)	204 (48.3)	314 (47.1)
Weight categorization 2 (n [%])	< 80	223 (91.4)	215 (88.8)	157 (87.2)	372 (88.2)	595 (89.3)
	80 <=	21 (8.6)	27 (11.2)	23 (12.8)	50 (11.8)	71 (10.7)
Height (cm)	n	244	242	180	422	666
	Mean	166.04	166.33	167.36	166.77	166.50
	SD	8.64	8.52	8.19	8.38	8.48
	Min	140.6	144.1	145.5	144.1	140.6
	Median	165.35	167.65	168.20	168.00	167.40
	Max	189.5	189.0	184.7	189.0	189.5
BMI (kg/m^2)[a]	n	244	242	180	422	666
	Mean	23.11	23.04	23.32	23.16	23.14
	SD	3.40	3.24	3.47	3.34	3.36
	Min	16.5	16.1	16.2	16.1	16.1
	Median	22.65	22.66	23.19	22.82	22.74
	Max	35.0	33.6	38.2	38.2	38.2
BMI categorization 1 (n [%])	< 18.5	13 (5.3)	14 (5.8)	14 (7.8)	28 (6.6)	41 (6.2)
	18.5 <= - < 25	161 (66.0)	166 (68.6)	116 (64.4)	282 (66.8)	443 (66.5)
	25 <= - < 30	63 (25.8)	54 (22.3)	41 (22.8)	95 (22.5)	158 (23.7)
	30 <= - < 40	7 (2.9)	8 (3.3)	9 (5.0)	17 (4.0)	24 (3.6)
	40 <=	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
BMI categorization 2 (n [%])	< 25	174 (71.3)	180 (74.4)	130 (72.2)	310 (73.5)	484 (72.7)
	25 <= - < 30	63 (25.8)	54 (22.3)	41 (22.8)	95 (22.5)	158 (23.7)
	30 <=	7 (2.9)	8 (3.3)	9 (5.0)	17 (4.0)	24 (3.6)

表 2.7.6.5.1-4　　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（続き）

Characteristics		Placebo (N=244)	Nalmefene 20 mg (N=242)	Nalmefene 10 mg (N=180)	Nalmefene Total (N=422)	Total (N=666)
Important medical history related to alcohol dependence	Yes	12 (4.9)	18 (7.4)	10 (5.6)	28 (6.6)	40 (6.0)
	No	232 (95.1)	224 (92.6)	170 (94.4)	394 (93.4)	626 (94.0)
Complication	Yes	183 (75.0)	187 (77.3)	139 (77.2)	326 (77.3)	509 (76.4)
	No	61 (25.0)	55 (22.7)	41 (22.8)	96 (22.7)	157 (23.6)
Smoking history	Current smoker	86 (35.2)	66 (27.3)	41 (22.8)	107 (25.4)	193 (29.0)
	Occasional smoker	5 (2.0)	9 (3.7)	4 (2.2)	13 (3.1)	18 (2.7)
	Past smoker	96 (39.3)	107 (44.2)	90 (50.0)	197 (46.7)	293 (44.0)
	Never smoked	57 (23.4)	60 (24.8)	45 (25.0)	105 (24.9)	162 (24.3)
Drug abuse history	Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	No	244 (100.0)	242 (100.0)	180 (100.0)	422 (100.0)	666 (100.0)
Prior drugs	Yes	81 (33.2)	71 (29.3)	51 (28.3)	122 (28.9)	203 (30.5)
	No	163 (66.8)	171 (70.7)	129 (71.7)	300 (71.1)	463 (69.5)
Prior therapies other than BRENDA	Yes	6 (2.5)	4 (1.7)	5 (2.8)	9 (2.1)	15 (2.3)
	No	238 (97.5)	238 (98.3)	175 (97.2)	413 (97.9)	651 (97.7)
Concomitant drugs	Yes	140 (57.4)	128 (52.9)	93 (51.7)	221 (52.4)	361 (54.2)
	No	104 (42.6)	114 (47.1)	87 (48.3)	201 (47.6)	305 (45.8)
Concomitant therapies other than BRENDA	Yes	17 (7.0)	11 (4.5)	10 (5.6)	21 (5.0)	38 (5.7)
	No	227 (93.0)	231 (95.5)	170 (94.4)	401 (95.0)	628 (94.3)
CIWA-Ar summary score at the screening[b]	n	244	242	180	422	666
	Mean	0.7	0.6	0.7	0.6	0.6
	SD	1.4	1.3	1.2	1.3	1.3
	Min	0	0	0	0	0
	Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Max	9	8	6	8	9
CIWA-Ar summary score at the randomize[b]	n	244	242	180	422	666
	Mean	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	SD	1.2	1.3	1.2	1.2	1.2
	Min	0	0	0	0	0
	Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Max	9	8	8	8	9

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

[b]If subject has at least one missing value, summary score is not calculated.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 14.1.1.1-5＞

表 2.7.6.5.1-5　　飲酒歴（FAS）

Characteristics		Placebo (N=244)	Nalmefene 20 mg (N=242)	Nalmefene 10 mg (N=180)	Nalmefene Total (N=422)	Total (N=666)
Age at first drinking experience	n	244	242	180	422	666
	Mean	18.7	18.6	18.9	18.7	18.7
	SD	3.0	2.6	2.0	2.4	2.6
	Min	6	5	12	5	5
	Median	19.0	18.0	19.0	19.0	19.0
	Max	42	40	30	40	42
Age categorization 1 at first drinking experience (n [%])	< 15	7 (2.9)	10 (4.1)	3 (1.7)	13 (3.1)	20 (3.0)
	15 <= - < 18	54 (22.1)	40 (16.5)	27 (15.0)	67 (15.9)	121 (18.2)
	18 <=	183 (75.0)	192 (79.3)	150 (83.3)	342 (81.0)	525 (78.8)
Age categorization 2 at first drinking experience (n [%])	< 20	130 (53.3)	142 (58.7)	93 (51.7)	235 (55.7)	365 (54.8)
	20 <=	114 (46.7)	100 (41.3)	87 (48.3)	187 (44.3)	301 (45.2)
Age at the onset of drinking problem	n	244	242	180	422	666
	Mean	36.0	37.4	37.6	37.5	36.9
	SD	12.0	13.7	12.4	13.2	12.7
	Min	17	15	18	15	15
	Median	35.0	35.0	35.0	35.0	35.0
	Max	69	80	75	80	80
Age categorization at the onset of drinking problem (n [%])	< 20	13 (5.3)	10 (4.1)	3 (1.7)	13 (3.1)	26 (3.9)
	20 <=	231 (94.7)	232 (95.9)	177 (98.3)	409 (96.9)	640 (96.1)
Problems of alcohol drinking history of family (n [%])	Yes	39 (16.0)	31 (12.8)	26 (14.4)	57 (13.5)	96 (14.4)
	No	205 (84.0)	211 (87.2)	154 (85.6)	365 (86.5)	570 (85.6)

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 14.1.1.1-7＞

表 2.7.6.5.1-6　　アルコール関連問題の治療歴（FAS）

Characteristics		Placebo (N=244)	Nalmefene 20 mg (N=242)	Nalmefene 10 mg (N=180)	Nalmefene Total (N=422)	Total (N=666)
Age at first treatment period for alcohol problems	n	10	5	2	7	17
	Mean	45.1	42.6	29.0	38.7	42.5
	SD	9.3	11.2	8.5	11.8	10.5
	Min	33	29	23	23	23
	Median	43.5	44.0	29.0	35.0	41.0
	Max	56	58	35	58	58
Treated for alcohol dependence (n [%])	Yes	9 (3.7)	5 (2.1)	3 (1.7)	8 (1.9)	17 (2.6)
	No	235 (96.3)	237 (97.9)	177 (98.3)	414 (98.1)	649 (97.4)
Inpatient treatment (n [%])	Yes	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.6)	2 (0.5)	3 (0.5)
	No	243 (99.6)	241 (99.6)	179 (99.4)	420 (99.5)	663 (99.5)
Number of inpatient treatment	n	244	242	180	422	666
	Mean	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	SD	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
	Min	0	0	0	0	0
	Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Max	1	2	1	2	2
Inpatient treatment for psychiatrist (n [%])	Yes	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.2)	2 (0.3)
	No	243 (99.6)	242 (100.0)	179 (99.4)	421 (99.8)	664 (99.7)
Number of inpatient treatment for psychiatrist	n	244	242	180	422	666
	Mean	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	SD	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1
	Min	0	0	0	0	0
	Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Max	1	0	1	1	1
Inpatient treatment other than psychiatrist (n [%])	Yes	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
	No	244 (100.0)	241 (99.6)	180 (100.0)	421 (99.8)	665 (99.8)
Number of inpatient treatment other than psychiatrist	n	244	242	180	422	666
	Mean	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	SD	0.0	0.1	0.0	0.1	0.1
	Min	0	0	0	0	0
	Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Max	0	2	0	2	2
Outpatient treatment (n [%])	Yes	9 (3.7)	5 (2.1)	2 (1.1)	7 (1.7)	16 (2.4)
	No	235 (96.3)	237 (97.9)	178 (98.9)	415 (98.3)	650 (97.6)
Number of outpatient treatment	n	244	242	180	422	666
	Mean	0.5	0.1	0.1	0.1	0.2
	SD	5.4	0.7	0.7	0.7	3.3
	Min	0	0	0	0	0
	Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Max	80	10	9	10	80

表 2.7.6.5.1-6　　アルコール関連問題の治療歴（FAS）（続き）

Characteristics		Placebo (N=244)	Nalmefene 20 mg (N=242)	Nalmefene 10 mg (N=180)	Nalmefene Total (N=422)	Total (N=666)
Treated for alcohol dependence						
Outpatient treatment for psychiatrist (n [%])	Yes	9 (3.7)	5 (2.1)	2 (1.1)	7 (1.7)	16 (2.4)
	No	235 (96.3)	237 (97.9)	178 (98.9)	415 (98.3)	650 (97.6)
Number of outpatient treatment for psychiatrist	n	244	242	180	422	666
	Mean	0.5	0.1	0.1	0.1	0.2
	SD	5.4	0.7	0.7	0.7	3.3
	Min	0	0	0	0	0
	Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Max	80	10	9	10	80
Outpatient treatment other than psychiatrist (n [%])	Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	No	244 (100.0)	242 (100.0)	180 (100.0)	422 (100.0)	666 (100.0)
Number of outpatient treatment other than psychiatrist	n	244	242	180	422	666
	Mean	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	SD	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Min	0	0	0	0	0
	Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Max	0	0	0	0	0
Treated for alcohol withdrawal symptoms (n [%])	Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	No	244 (100.0)	242 (100.0)	180 (100.0)	422 (100.0)	666 (100.0)
Inpatient treatment (n [%])	Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	No	244 (100.0)	242 (100.0)	180 (100.0)	422 (100.0)	666 (100.0)
Number of inpatient treatment	n	244	242	180	422	666
	Mean	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	SD	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Min	0	0	0	0	0
	Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Max	0	0	0	0	0
Outpatient treatment (n [%])	Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	No	244 (100.0)	242 (100.0)	180 (100.0)	422 (100.0)	666 (100.0)
Number of outpatient treatment	n	244	242	180	422	666
	Mean	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	SD	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Min	0	0	0	0	0
	Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Max	0	0	0	0	0
Treated for alcohol dependence or alcohol withdrawal symptoms (n [%])	Yes	9 (3.7)	5 (2.1)	3 (1.7)	8 (1.9)	17 (2.6)
	No	235 (96.3)	237 (97.9)	177 (98.3)	414 (98.1)	649 (97.4)
Participated in alcoholics anonymous or other self help groups (n [%])	Never	242 (99.2)	241 (99.6)	179 (99.4)	420 (99.5)	662 (99.4)
	Currently	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Previously - within last 4 weeks	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Previously - greater than 4 weeks ago	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.6)	2 (0.5)	4 (0.6)

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 14.1.1.1-9＞

表 2.7.6.5.1-7　　有効性評価項目のベースライン値（FAS）

		Placebo	Nalmefene			Total
			20 mg	10 mg	Total	
Characteristics		(N=244)	(N=242)	(N=180)	(N=422)	(N=666)
DRL (n [%])	Low	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Medium	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	High	127 (52.0)	135 (55.8)	93 (51.7)	228 (54.0)	355 (53.3)
	Very high	116 (47.5)	107 (44.2)	87 (48.3)	194 (46.0)	310 (46.5)
HDD (days)	n	244	242	180	422	666
	Mean	22.97	22.64	23.49	23.00	22.99
	SD	6.44	6.37	6.07	6.25	6.32
	Min	6.0	6.0	2.0	2.0	2.0
	Median	26.00	26.00	27.00	26.00	26.00
	Max	28.0	28.0	28.0	28.0	28.0
TAC (g/day)	n	244	242	180	422	666
	Mean	95.08	93.07	95.93	94.29	94.58
	SD	48.70	37.45	41.10	39.03	42.79
	Min	40.0	40.2	40.1	40.1	40.0
	Median	84.18	83.82	86.53	84.86	84.57
	Max	458.1	273.4	352.0	352.0	458.1
CGI-S	n	244	242	180	422	666
	Mean	3.45	3.38	3.48	3.42	3.43
	SD	1.09	1.06	1.15	1.09	1.09
	Min	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	Median	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00
	Max	6.0	5.0	7.0	7.0	7.0
Gamma-GTP (U/L)	n	244	242	180	422	666
	Mean	70.7	84.7	80.7	83.0	78.5
	SD	78.7	105.4	103.8	104.6	96.1
	Min	8	10	3	3	3
	Median	43.0	45.0	48.0	47.0	46.0
	Max	464	744	1037	1037	1037
ALT (U/L)	n	244	242	180	422	666
	Mean	23.3	24.3	24.5	24.4	24.0
	SD	14.8	14.2	14.9	14.5	14.6
	Min	7	7	8	7	7
	Median	19.0	21.0	19.0	20.0	19.0
	Max	102	128	83	128	128

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 14.1.1.1-11＞

(4) 有効性

(a) 主要評価項目

i) HDD 数

HDD 数のベースラインから治療期 12 週及び 24 週への変化量を表 2.7.6.5.1-8 に，HDD 数のベースラインから各時期の変化量の推移を図 2.7.6.5.1-2 に示した。

HDD 数のベースラインから治療期 12 週への変化量（最小二乗平均値 ± 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 ± 0.87（−6.05，−2.62）p < 0.0001，10 mg 群：−4.18 ± 0.95（−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。

HDD 数のベースラインから治療期 24 週への変化量は，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。プラセボ群と比較して 20 mg 群及び 10 mg 群で HDD 数の減少が認められた［プラセボ群との差（対応する 95%信頼区間）p 値，20 mg 群：−3.92 ± 0.90（−5.69，−2.16）p < 0.0001，10 mg 群：−4.54 ± 0.98（−6.46，−2.63）p < 0.0001，MMRM］。治療期 12 週と同様に 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。

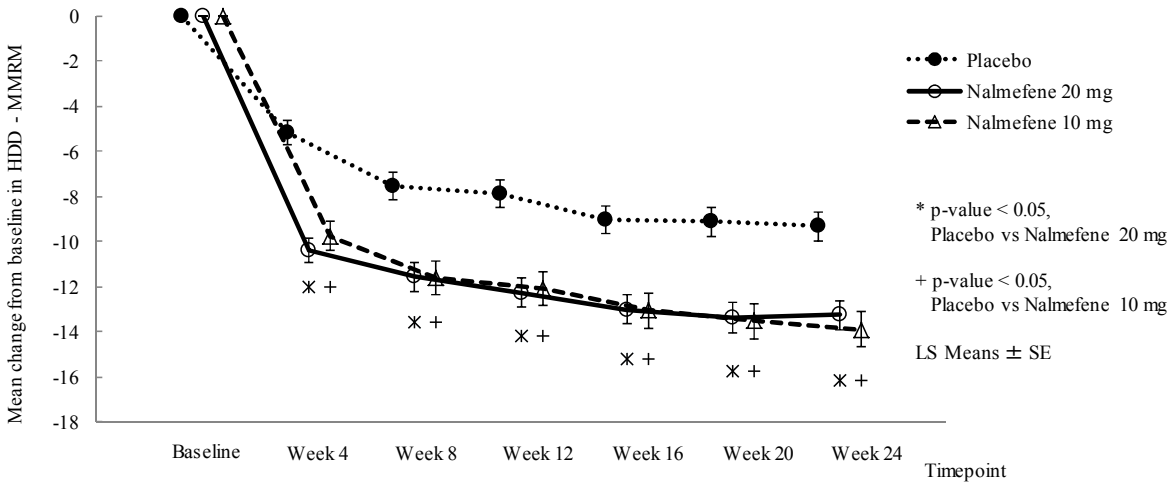
治療期 4 週に 20 mg 群及び 10 mg 群で HDD 数の減少が認められ，治療期を通してプラセボ群と比較して 20 mg 群及び 10 mg 群で HDD 数が減少した。

表 2.7.6.5.1-8　HDD 数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）

			Value				Adjusted Change from Baseline[a]						
							Difference to Placebo						
	Timepoint	Treatment Group	n	Mean	±	SD	LSMean	± SE	Diff	±	SE	95% CI	p-value
HDD	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 2.7.6.5.1-2　　HDD 数のベースラインから各時期の変化量の推移（FAS，OC）

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

a)　感度分析

欠測メカニズムが MAR を仮定できない場合を考慮し，各投与群の欠測値をプラセボ群のモデルから PMM で多重補完した完全データセットを対象として，主要な解析と同様の MMRM 解析を行った。更に，中止例の追跡調査により収集したデータを含めた OC データを対象に，主要な解析と同様の MMRM 解析を行った。いずれの結果も主要な解析と同様であった。

(b)　重要な副次的評価項目

i)　TAC

TAC のベースラインから治療期 12 週及び 24 週への変化量を表 2.7.6.5.1-9 に，TAC のベースラインから各時期の変化量の推移を図 2.7.6.5.1-3 に示した。

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。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［プラセボ群との差（対応する 95%信頼区間）p 値，20 mg 群：−12.47 ± 2.72（−17.81，−7.13）p < 0.0001，10 mg 群：−12.94 ± 2.95（−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。

TAC のベースラインから治療期 24 週への変化量は，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。プラセボ群と比較してナルメフェン 20 mg 群及び 10 mg で TAC の減少が認められた［プラセボ群との差（対応する 95%信頼区間）p 値，20 mg 群：−11.15 ± 2.86（−16.77，−5.53）p = 0.0001，10 mg 群：−11.27 ± 3.11（−17.37，−5.17）p = 0.0003，MMRM］。治療期 12 週と同様に 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。

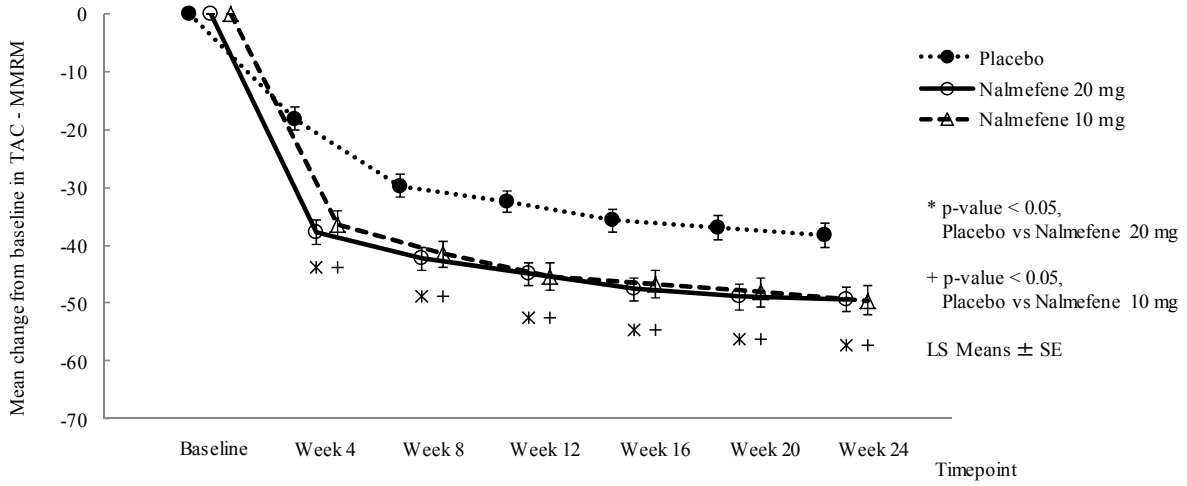
治療期 4 週に 20 mg 群及び 10 mg 群で TAC の減少が認められ，治療期を通してプラセボ群と比較してナルメフェン 20 mg 群及び 10 mg 群で TAC が減少した。

表 2.7.6.5.1-9　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）

			Value			Adjusted Change from Baseline[a]							
									Difference to Placebo				
	Timepoint	Treatment Group	n	Mean	± SD	LSMean	±	SE	Diff	±	SE	95% CI	p-value
TAC	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 2.7.6.5.1-3　TAC（g/日）のベースラインから各時期の変化量の推移（FAS, OC）

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

a) 感度分析

主要評価項目と同様の感度分析を実施した。いずれの結果も主要な解析と同様であった。

(c) 他の副次的評価項目

i) RSDRL

各時期の RSDRL の被験者の割合を表 2.7.6.5.1-23 に示した。

OC を用いた解析で, 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，プラセボ群と比較して 20 mg 群及び 10 mg 群で高かった。治療期 24 週に 20 mg 群 44.4%，10 mg 群 47.5%，プラセボ群 27.5%であり，プラセボ群と比較して 20 mg 群及び 10 mg 群で高かった。治療期を通してプラセボ群と比較して 20 mg 群及び 10 mg 群で，RSDRL の被験者の割合が高かった。

ii) RLDRL

各時期の RLDRL の被験者の割合を表 2.7.6.5.1-24 に示した。

OC を用いた解析で, 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，プラセボ群と比較して 20 mg 群及び 10 mg 群で高かった。治療期 24 週に 20 mg 群 29.6%，10 mg 群 32.6%，プラセボ群 17.6%であり，プラセボ群と比較して 20 mg 群及び 10 mg 群で高かった。治療期を通してプラセボ群と比較して 20 mg 群及び 10 mg 群で，RLDRL の被験者の割合が高かった。

iii) TAC の 70%有効率

各時期の TAC の 70%有効率を表 2.7.6.5.1-25 に示した。

OC を用いた解析で，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，プラセボ群と比較して 20 mg 群及び 10 mg 群で高かった。治療期 24 週に 20 mg 群 23.8%，10 mg 群 23.4%，プラセボ群 10.8%であり，プラセボ群と比較して 20 mg 群及び 10 mg 群で高かった。治療期を通してプラセボ群と比較して 20 mg 群及び 10 mg 群で，TAC の 70%有効率は高かった。

iv) HDD 数の有効率

各時期の HDD 数の有効率を表 2.7.6.5.1-26 に示した。

OC を用いた解析で, 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, プラセボ群と比較して 20 mg 群及び 10 mg 群で高かった。治療期 24 週に 20 mg 群 33.9%，10 mg 群 44.0%，プラセボ群 25.2%であり，プラセボ群と比較して 20 mg 群及び 10 mg 群で高かった。治療期を通してプラセボ群と比較して 20 mg 群及び 10 mg 群で，HDD 数の有効率は高かった。

v) CGI-S

CGI-S スコアのベースラインから治療期 12 週及び 24 週への変化量を表 2.7.6.5.1-10 に，

CGI-S スコアのベースラインから各時期の変化量の推移を図 2.7.6.5.1-4 に示した。

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 20 mg 群及び 10 mg 群で改善した。

CGI-S スコアのベースラインから治療期 24 週への変化量は，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 20 mg 群及び 10 mg 群で改善した。

治療期 1 週に 20 mg 群及び 10 mg 群で CGI-S スコアの改善が認められ，治療期を通してプラセボ群と比較して 20 mg 群及び 10 mg 群で CGI-S スコアが改善した。

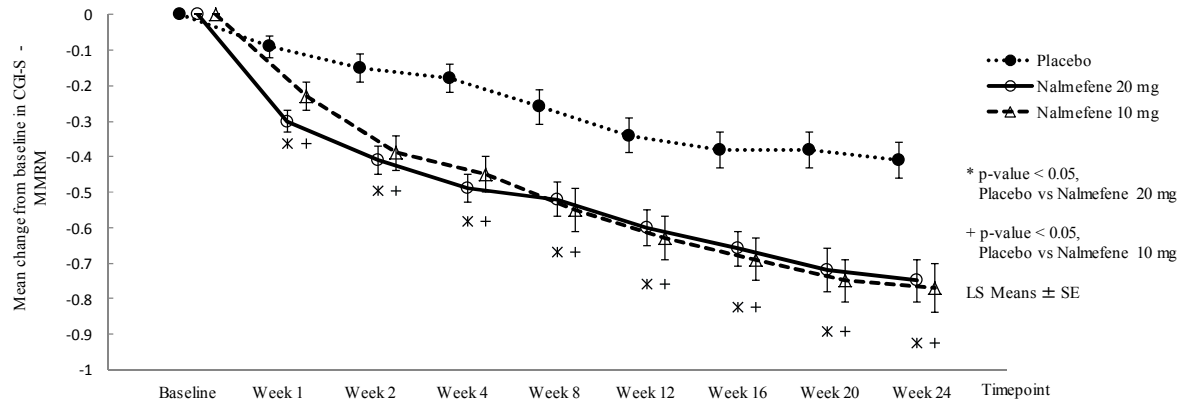
表 2.7.6.5.1-10　CGI-S スコアのベースラインから治療期 12 週及び 24 週への変化量（MMRM；FAS，OC）

			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＞



n									
Treatment Group									
Placebo	244	243	241	240	236	233	228	223	222
Nalmefene 20 mg	242	236	224	216	209	202	197	191	189
Nalmefene 10 mg	180	175	169	165	160	153	146	142	140

図 2.7.6.5.1-4　　CGI-S スコアのベースラインから各時期の変化量の推移（FAS, OC）

＜資料番号 5.3.5.1-01：Figure 14.2.1.2-5，Table 14.1.1.2-16 より作成＞

vi)　CGI-I

治療期 12 週及び 24 週の CGI-I スコアを表 2.7.6.5.1-11 に，CGI-I スコアの推移を図 2.7.6.5.1-5 に示した。

治療期 12 週の CGI-I スコア（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 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 20 mg 群及び 10 mg 群で改善した。

治療期 24 週の CGI-I スコアは，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 20 mg 群及び 10 mg 群で改善した。

治療期 1 週に 20 mg 群及び 10 mg 群で CGI-I スコアの改善が認められ，治療期を通してプラセボ群と比較して 20 mg 群及び 10 mg 群で CGI-I スコアが改善した。

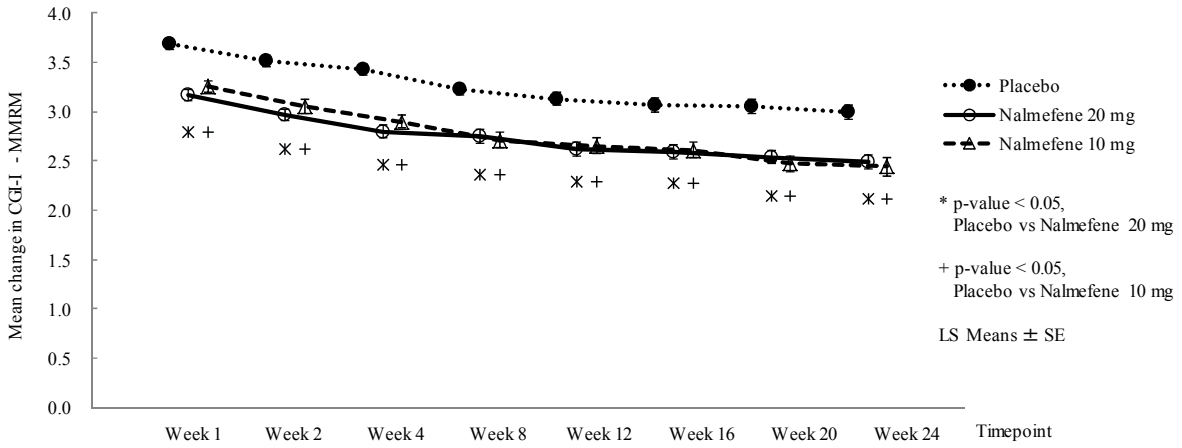
表 2.7.6.5.1-11　　治療期 12 週及び 24 週の CGI-I スコア（MMRM；FAS，OC）

			Value				Adjusted Change from Baseline[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＞



n								
Treatment Group								
Placebo	242	241	240	236	233	228	223	222
Nalmefene 20 mg	234	224	216	208	202	196	191	189
Nalmefene 10 mg	174	169	163	160	153	146	142	140

図 2.7.6.5.1-5　　CGI-I スコアの推移（FAS，OC）

＜資料番号 5.3.5.1-01：Figure 14.2.1.2-7，Table 14.1.1.2-19 より作成＞

vii)　SF-36

SF-36 の 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］及び 2 つのサマリースコア（Physical Component Summary，Mental Component Summary）のベースラインから治療期 12 週及び 24 週への変化量を表 2.7.6.5.1-27 に示した。

治療期 12 週及び 24 週の SF-36 の 8 つの健康概念及び 2 つのサマリースコアは，プラセボ群と比較してナルメフェン 20 mg 群及び 10 mg 群で同程度であった。

viii) EQ-5D

EQ-5D の効用指標のスコア及び VAS による健康状態のスコアのベースラインから治療期 12 週及び 24 週への変化量を表 2.7.6.5.1-28 に示した。

治療期 12 週及び 24 週の EQ-5D の効用指標のスコア及び VAS による健康状態のスコアは，プラセボ群と比較してナルメフェン 20 mg 群及び 10 mg 群で同程度であった。

ix) AQoLS

AQoLS 合計スコアのベースラインから治療期 12 週及び 24 週への変化量を表 2.7.6.5.1-12 に示した。

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 週にプラセボ群と比較して 20 mg 群及び 10 mg 群で大きかった。

表 2.7.6.5.1-12　AQoLS 合計スコアのベースラインから治療期 12 週及び 24 週への変化量（MMRM；FAS，OC）

		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
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＞

x) γ-GTP 及び ALT

治療期 12 週及び 24 週の対数変換した γ-GTP 及び ALT を表 2.7.6.5.1-13 及び表 2.7.6.5.1-14 に示した。

γ-GTP は，治療期 12 週及び 24 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 群で低下した。

ALT も，治療期 12 週及び 24 週にプラセボ群と比較して 20 mg 群及び 10 mg 群で低下した。

表 2.7.6.5.1-13　治療期 12 週及び 24 週の対数変換した γ-GTP（MMRM；FAS, OC）

		Value							
					Difference to Placebo[a]				
							95% CI		
Timepoint	Treatment Group	n	LSMean[a]	SE[a]	Diff	SE	Lower	Upper	p-value
Week 12	Placebo	230	3.858	0.025					
	Nalmefene 20 mg	195	3.666	0.027	-0.192	0.036	-0.262	-0.121	0.0000
	Nalmefene 10 mg	149	3.702	0.031	-0.156	0.039	-0.232	-0.080	0.0001
Week 24	Placebo	218	3.831	0.028					
	Nalmefene 20 mg	189	3.663	0.031	-0.168	0.041	-0.248	-0.088	0.0000
	Nalmefene 10 mg	139	3.692	0.035	-0.139	0.044	-0.226	-0.052	0.0017

[a]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 5.3.5.1-01：Table 14.1.1.2-25＞

表 2.7.6.5.1-14　治療期 12 週及び 24 週の対数変換した ALT（MMRM；FAS，OC）

		Value							
					Difference to Placebo[a]				
							95% CI		
Timepoint	Treatment Group	n	LSMean[a]	SE[a]	Diff	SE	Lower	Upper	p-value
Week 12	Placebo	230	3.038	0.021					
	Nalmefene 20 mg	195	2.968	0.023	-0.070	0.031	-0.130	-0.009	0.0234
	Nalmefene 10 mg	149	2.988	0.027	-0.049	0.033	-0.115	0.016	0.1374
Week 24	Placebo	218	3.036	0.021					
	Nalmefene 20 mg	189	2.971	0.023	-0.066	0.031	-0.127	-0.005	0.0348
	Nalmefene 10 mg	139	2.987	0.027	-0.049	0.034	-0.116	0.017	0.1444

[a]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 5.3.5.1-01：Table 14.1.1.2-26＞

xi)　RUMQ-ADP

ベースライン，治療期 12 週及び 24 週での被験者の資源消費及び病気休暇を表 2.7.6.5.1-29 に示した。

(5)　安全性

(a)　治験薬の曝露状況

治験薬の服薬状況を表 2.7.6.5.1-15 に，飲酒状況別の服薬状況を表 2.7.6.5.1-16 に示した。

治療期の治験薬服薬日数の割合（平均値，以下同様）は，20 mg 群で 70.56%，10 mg 群で 75.06%，プラセボ群で 86.95%であった。時期別の治験薬服薬日数の割合をみると，治療期 4 週に 20 mg

群 76.59%，10 mg 群 80.72%，プラセボ群 91.57%，治療期 24 週に 20 mg 群 78.06%，10 mg 群 78.83%，プラセボ群 85.45%であり，治療期を通して大きく変わらなかった。治験薬を服薬して飲酒した日数の割合は，20 mg 群 66.93%，10 mg 群 72.37%，プラセボ群 83.51%，治験薬を服薬せず飲酒した日数の割合は，20 mg 群 10.59%，10 mg 群 9.06%，プラセボ群 2.72%，治験薬を服薬して飲酒しなかった日数の割合は，20 mg 群 3.63%，10 mg 群 2.68%，プラセボ群 3.43%，治験薬を服薬せず飲酒しなかった日数の割合は，20 mg 群 18.85%，10 mg 群 15.88%，プラセボ群 10.34%であった。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割合の合計）は，20 mg 群で 89.41%，10 mg 群で 90.93%，プラセボ群で 97.28%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。

表 2.7.6.5.1-15　治験薬の服薬状況（SS）

				IMP	
Treatment group	N	Summary statistics	TLFB days	Days	(%)
Placebo	244	Mean	158.4	138.6	86.95
		SD	30.6	38.8	18.29
		Min	7	1	7.7
		Median	168.0	156.0	95.82
		Max	182	175	100.0
		P10	161.0	84.0	57.89
		P25	161.0	121.5	80.73
		P75	168.0	165.0	99.41
		P90	175.0	168.0	100.00
Nalmefene 20 mg	248	Mean	136.8	107.4	70.56
		SD	57.5	63.1	31.59
		Min	1	1	1.1
		Median	164.5	139.0	85.29
		Max	176	175	100.0
		P10	14.0	2.0	17.86
		P25	161.0	45.5	43.82
		P75	168.0	161.0	98.78
		P90	174.0	168.0	100.00
Nalmefene 10 mg	182	Mean	140.3	113.7	75.06
		SD	54.2	58.6	28.35
		Min	2	1	1.8
		Median	166.0	143.0	88.27
		Max	189	176	100.0
		P10	28.0	10.0	28.57
		P25	161.0	72.0	57.14
		P75	169.0	161.0	98.82
		P90	175.0	168.0	100.00
Nalmefene total	430	Mean	138.3	110.1	72.46
		SD	56.1	61.2	30.31
		Min	1	1	1.1
		Median	165.0	140.5	86.40
		Max	189	176	100.0
		P10	14.5	4.0	20.53
		P25	161.0	54.0	52.38
		P75	168.0	161.0	98.80
		P90	175.0	168.0	100.00

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 14.1.1.3-2 より作成＞

表 2.7.6.5.1-16　飲酒状況別の服薬状況（SS）

Treatment group	N	Summary statistics	TLFB days	IMP intake and drinking		No IMP intake and drinking		IMP intake and no drinking		No IMP intake and no drinking	
				Days	%	Days	%	Days	%	Days	%
Placebo	244	Mean	158.4	134.1	83.51	3.7	2.72	4.5	3.43	16.1	10.34
		SD	30.6	39.3	20.24	9.0	7.95	11.5	9.86	26.6	17.00
		Min	7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		Median	168.0	151.0	92.44	1.0	0.60	0.5	0.29	2.0	1.19
		Max	182	175	100.0	108	92.3	76	100.0	120	80.2
		P10	161.0	80.0	54.17	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00
		P25	161.0	111.5	72.27	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00
		P75	168.0	161.0	98.21	4.0	2.45	3.0	1.79	22.0	14.57
		P90	175.0	168.0	100.00	10.0	6.79	12.0	8.48	57.0	36.26
Nalmefene 20 mg	248	Mean	136.8	102.6	66.93	7.2	10.59	4.8	3.63	22.1	18.85
		SD	57.5	62.4	32.54	18.0	21.62	13.7	8.72	35.0	24.85
		Min	1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		Median	164.5	131.5	81.01	1.0	0.59	0.0	0.00	3.5	5.56
		Max	176	175	100.0	137	85.7	111	66.1	173	98.9
		P10	14.0	2.0	14.29	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00
		P25	161.0	42.0	39.44	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00
		P75	168.0	159.0	95.83	6.0	7.46	3.0	2.73	31.5	32.54
		P90	174.0	166.0	99.39	19.0	49.52	12.0	11.45	74.0	57.14
Nalmefene 10 mg	182	Mean	140.3	109.8	72.37	5.1	9.06	3.9	2.68	21.5	15.88
		SD	54.2	58.1	28.83	10.0	20.43	9.4	6.05	34.8	22.90
		Min	2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		Median	166.0	134.5	84.29	1.0	0.62	0.0	0.00	2.5	3.54
		Max	189	175	100.0	77	86.7	59	42.5	165	98.2
		P10	28.0	6.0	23.49	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00
		P25	161.0	60.0	52.87	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00
		P75	169.0	160.0	96.53	6.0	5.71	3.0	2.48	28.0	22.86
		P90	175.0	166.0	99.40	14.0	28.57	11.0	7.74	75.0	50.00
Nalmefene total	430	Mean	138.3	105.7	69.23	6.3	9.95	4.5	3.23	21.9	17.59
		SD	56.1	60.6	31.11	15.2	21.11	12.0	7.71	34.9	24.06
		Min	1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		Median	165.0	133.5	82.80	1.0	0.60	0.0	0.00	3.0	4.45
		Max	189	175	100.0	137	86.7	111	66.1	173	98.9
		P10	14.5	3.0	16.40	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00
		P25	161.0	48.0	45.24	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00
		P75	168.0	159.0	96.34	6.0	6.86	3.0	2.48	30.0	31.43
		P90	175.0	166.0	99.40	16.0	42.86	11.5	8.59	74.5	57.14

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 14.1.1.3-8 より作成＞

(b)　有害事象

いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の有害事象を表 2.7.6.5.1-17 に示した。また，すべて

の有害事象を表 2.7.6.5.1-30 に，重症度別有害事象を表 2.7.6.5.1-31 に示した。

有害事象の発現割合は，ナルメフェン 20 mg 群で 87.9%，10 mg 群で 84.8%，プラセボ群で 79.2%であった。いずれの投与群でも，発現した有害事象の多くは軽度又は中等度であった。ナルメフェン各投与群で発現した高度な有害事象は，20 mg 群で悪心，嘔吐が各 1 例（同一被験者），10 mg 群で悪心，嘔吐，浮動性めまい，死亡，大腿骨骨折が各 1 例（悪心，嘔吐，浮動性めまいは同一被験者）であった。

20 mg 群又は 10 mg 群で 5%以上に発現した有害事象は，悪心，鼻咽頭炎，浮動性めまい，傾眠，嘔吐，頭痛，倦怠感，不眠症，食欲減退，便秘，動悸であった。このうち，いずれかの投与群で発現割合がプラセボ群より 2 倍以上高かった有害事象は，悪心（20 mg 群 31.9%，10 mg 群 31.5%，プラセボ群 6.1%，以下同順），浮動性めまい（20.6%，10.9%，4.1%），傾眠（15.7%，9.8%，6.9%），嘔吐（13.7%，8.7%，2.0%），倦怠感（9.7%，3.8%，3.3%），不眠症（8.1%，8.2%，0.8%），食欲減退（5.2%，6.0%，1.2%），便秘（5.2%，4.3%，0.8%），動悸（5.2%，3.8%，0.8%）であった。また，20 mg 群での発現割合が，10 mg 群より 5%以上高かった有害事象は，浮動性めまい，傾眠，嘔吐，倦怠感であった。

表 2.7.6.5.1-17　いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の有害事象（SS）

	Placebo	Nalmefene		
		20 mg	10 mg	Total
System organ class	(N=245)	(N=248)	(N=184)	(N=432)
Preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total number of subjects with TEAEs	194 (79.2)	218 (87.9)	156 (84.8)	374 (86.6)
心臓障害	4 (1.6)	16 (6.5)	11 (6.0)	27 (6.3)
動悸	2 (0.8)	13 (5.2)	7 (3.8)	20 (4.6)
耳および迷路障害	1 (0.4)	11 (4.4)	4 (2.2)	15 (3.5)
回転性めまい	1 (0.4)	8 (3.2)	2 (1.1)	10 (2.3)
胃腸障害	51 (20.8)	128 (51.6)	92 (50.0)	220 (50.9)
腹部不快感	6 (2.4)	10 (4.0)	7 (3.8)	17 (3.9)
腹部膨満	6 (2.4)	9 (3.6)	5 (2.7)	14 (3.2)
腹痛	1 (0.4)	7 (2.8)	6 (3.3)	13 (3.0)
上腹部痛	4 (1.6)	5 (2.0)	3 (1.6)	8 (1.9)
便秘	2 (0.8)	13 (5.2)	8 (4.3)	21 (4.9)
下痢	6 (2.4)	12 (4.8)	7 (3.8)	19 (4.4)
悪心	15 (6.1)	79 (31.9)	58 (31.5)	137 (31.7)
嘔吐	5 (2.0)	34 (13.7)	16 (8.7)	50 (11.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	34 (13.9)	55 (22.2)	24 (13.0)	79 (18.3)
疲労	4 (1.6)	10 (4.0)	5 (2.7)	15 (3.5)
異常感	2 (0.8)	6 (2.4)	5 (2.7)	11 (2.5)
倦怠感	8 (3.3)	24 (9.7)	7 (3.8)	31 (7.2)
口渇	3 (1.2)	9 (3.6)	2 (1.1)	11 (2.5)
感染症および寄生虫症	104 (42.4)	74 (29.8)	43 (23.4)	117 (27.1)
膀胱炎	2 (0.8)	0 (0.0)	4 (2.2)	4 (0.9)
鼻咽頭炎	91 (37.1)	54 (21.8)	40 (21.7)	94 (21.8)

表 2.7.6.5.1-17　いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の有害事象（SS）（続き）

System organ class Preferred term	Placebo (N=245) n (%)	Nalmefene 20 mg (N=248) n (%)	 10 mg (N=184) n (%)	 Total (N=432) n (%)
臨床検査	26 (10.6)	32 (12.9)	20 (10.9)	52 (12.0)
血圧上昇	2 (0.8)	3 (1.2)	4 (2.2)	7 (1.6)
血中プロラクチン増加	2 (0.8)	6 (2.4)	3 (1.6)	9 (2.1)
血中トリグリセリド増加	6 (2.4)	3 (1.2)	0 (0.0)	3 (0.7)
代謝および栄養障害	4 (1.6)	17 (6.9)	13 (7.1)	30 (6.9)
食欲減退	3 (1.2)	13 (5.2)	11 (6.0)	24 (5.6)
筋骨格系および結合組織障害	22 (9.0)	25 (10.1)	15 (8.2)	40 (9.3)
関節痛	6 (2.4)	3 (1.2)	1 (0.5)	4 (0.9)
背部痛	11 (4.5)	8 (3.2)	6 (3.3)	14 (3.2)
神経系障害	53 (21.6)	100 (40.3)	63 (34.2)	163 (37.7)
浮動性めまい	10 (4.1)	51 (20.6)	20 (10.9)	71 (16.4)
味覚異常	6 (2.4)	5 (2.0)	4 (2.2)	9 (2.1)
頭痛	20 (8.2)	24 (9.7)	21 (11.4)	45 (10.4)
感覚鈍麻	3 (1.2)	5 (2.0)	3 (1.6)	8 (1.9)
傾眠	17 (6.9)	39 (15.7)	18 (9.8)	57 (13.2)
睡眠の質低下	5 (2.0)	4 (1.6)	5 (2.7)	9 (2.1)
精神障害	15 (6.1)	46 (18.5)	29 (15.8)	75 (17.4)
アルコールによる宿酔	2 (0.8)	5 (2.0)	1 (0.5)	6 (1.4)
不眠症	2 (0.8)	20 (8.1)	15 (8.2)	35 (8.1)
中期不眠症	1 (0.4)	8 (3.2)	5 (2.7)	13 (3.0)
血管障害	7 (2.9)	8 (3.2)	7 (3.8)	15 (3.5)
ほてり	3 (1.2)	3 (1.2)	4 (2.2)	7 (1.6)

MedDRA Ver. 19.0

TEAE = treatment-emergent adverse event.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 14.1.1.3-22 より作成＞

(c)　治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

すべての副作用を表 2.7.6.5.1-32 に，重症度別副作用を表 2.7.6.5.1-33 に示した。

副作用の発現割合は，ナルメフェン 20 mg 群で 71.0%，10 mg 群で 71.2%，プラセボ群で 37.1%であった。いずれの投与群でも，発現した副作用の多くは軽度又は中等度であった。ナルメフェン各投与群で発現した高度な副作用は，20 mg 群で悪心，嘔吐が各 1 例（同一被験者），10 mg 群で悪心，嘔吐，浮動性めまい，死亡が各 1 例（悪心，嘔吐，浮動性めまいは同一被験者）であった。

20 mg 群又は 10 mg 群で 5%以上に発現した副作用は，悪心，浮動性めまい，傾眠，嘔吐，倦怠感，頭痛，不眠症であった。このうち，いずれかの投与群で発現割合がプラセボ群より 2 倍以上高かった副作用は，悪心（20 mg 群 31.0%，10 mg 群 31.0%，プラセボ群 4.1%，以下同順），浮動性めまい（19.8%，10.9%，3.7%），傾眠（15.3%，9.2%，6.1%），嘔吐（10.9%，6.0%，0.4%），倦怠感（8.9%，3.8%，2.0%），不眠症（6.9%，7.1%，0.0%）であった。また，20 mg

群での発現割合が，10 mg 群より 5%以上高かった副作用は，浮動性めまい，傾眠，倦怠感であった。

(d)　死亡，その他の重篤な有害事象

i)　死亡

死亡例一覧表を表 2.7.6.5.1-18 に，死亡例の叙述を 2.7.6.5.1.5(1)に示した。

本治験で 1 例の死亡が報告された。ナルメフェン 10 mg 群の [redacted] 歳[redacted]であり，死亡に至った有害事象は「死亡」であった。治験薬の初回投与から 168 日後に死亡が確認された。死因は不明であり，治験責任医師は本事象の治験薬との関連性を「否定できない」と判断した（資料番号 5.3.5.1-01：14.3.1 参照）。

表 2.7.6.5.1-18　　死亡例一覧表（SS）

Treatment group	Subject ID	Sex Age (years)	Preferred term	Days since first IMP[a] (days) Days since last IMP[b] (days) Outcome Duration[c] (days)	Causality Severity	Seriousness Action regarding IMP
Nalmefene 10 mg	[redacted]	[redacted]	アレルギー性鼻炎	77 0 RECOVERED/RESOLVED 92	NOT RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
			死亡	168 36 FATAL 1	RELATED SEVERE	Y NOT APPLICABLE

MedDRA Ver. 19.0
IMP = investigational medicinal product.
[a]Date of onset - date of first IMP administration
[b]Date of onset - date of last IMP administration
[c]Date of outcome - Date of onset + 1
＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 14.1.1.3-79＞

ii)　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.5.1-19 に示した。また，死亡以外の重篤な有害事象一覧表を表 2.7.6.5.1-20 に，死亡以外のその他の重篤な有害事象の叙述を 2.7.6.5.1.5(2)に示した。

重篤な有害事象の発現割合は，ナルメフェン 20 mg 群で 0.8%，10 mg 群で 1.1%，プラセボ群で 0.8%であり，各投与群で発現割合は大きく異ならなかった。死亡例以外の重篤な有害事象は，20 mg 群で慢性肝炎，胃腸炎が各 1 例，10 mg 群で大腿骨骨折，脊椎圧迫骨折が 1 例（同一被験者で発現），プラセボ群で出血性吻合部潰瘍，アルコール症が各 1 例であった。

表 2.7.6.5.1-19　重篤な有害事象（SS）

	Placebo	Nalmefene		
		20 mg	10 mg	Total
System organ class	(N=245)	(N=248)	(N=184)	(N=432)
Preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total number of subjects with serious TEAEs	2 (0.8)	2 (0.8)	2 (1.1)	4 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
慢性肝炎	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
出血性吻合部潰瘍	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腿骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
脊椎圧迫骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
精神障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アルコール症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA Ver. 19.0

TEAE = treatment-emergent adverse event.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 14.1.1.3-33 より作成＞

表 2.7.6.5.1-20　死亡以外の重篤な有害事象一覧表（SS）

Treatment group	Subject ID	Sex Age (years)	Preferred term	Days since first IMP[a] (days) Days since last IMP[b] (days) Outcome Duration[c] (days)	Causality Severity	Seriousness Action regarding IMP
Placebo	[redacted]		アルコール症	16 1 RECOVERING/RESOLVING 76	NOT RELATED MODERATE	Y NOT APPLICABLE
	[redacted]		出血性吻合部潰瘍	107 0 RECOVERED/RESOLVED 16	RELATED MODERATE	Y DRUG WITHDRAWN
Nalmefene 20 mg	[redacted]		動悸	14 0 RECOVERED/RESOLVED 15	RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
			易刺激性	14 0 RECOVERED/RESOLVED 15	RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED

表 2.7.6.5.1-20　死亡以外の重篤な有害事象一覧表（SS）（続き）

Treatment group	Subject ID	Sex / Age (years)	Preferred term	Days since first IMP[a] (days) / Days since last IMP[b] (days) / Outcome / Duration[c] (days)	Causality / Severity	Seriousness / Action regarding IMP
Nalmefene 20 mg	[redacted]		慢性肝炎	41 1 RECOVERED/RESOLVED 14	RELATED MODERATE	Y DRUG WITHDRAWN
	[redacted]		悪心	1 1 RECOVERED/RESOLVED 169	RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
			鼻咽頭炎	1 1 RECOVERED/RESOLVED 10	NOT RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
			背部痛	11 2 RECOVERED/RESOLVED 1	NOT RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
			胃腸炎	17 1 RECOVERED/RESOLVED 40	NOT RELATED MODERATE	Y DOSE NOT CHANGED
Nalmefene 10 mg	[redacted]		大腿骨骨折	79 1 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED 5	NOT RELATED SEVERE	Y DRUG WITHDRAWN
			頭部損傷	79 1 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED 5	NOT RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
			脊椎圧迫骨折	79 1 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED 5	NOT RELATED MODERATE	Y DOSE NOT CHANGED

MedDRA Ver. 19.0

IMP = investigational medicinal product.

[a]Date of onset - date of first IMP administration

[b]Date of onset - date of last IMP administration

[c]Date of outcome - Date of onset + 1

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 14.1.1.3-81＞

(e)　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.5.1-21 に示した。また，投与中止に至った有害事象一覧

表を表 2.7.6.5.1-34 に示した。

投与中止に至った有害事象の発現割合は, ナルメフェン 20 mg 群で 18.1%, 10 mg 群で 17.9%, プラセボ群で 4.5%であり，ナルメフェン各投与群でプラセボ群よりも高かった。20 mg 群又は 10 mg 群で発現割合が 2%以上の投与中止に至った有害事象は，悪心（20 mg 群 8.5%，10 mg 群 6.5%，プラセボ群 0.0%，以下同順），浮動性めまい（6.5%，4.9%，0.4%），嘔吐（4.0%，2.7%，0.0%），頭痛（3.6%，3.8%，0.4%），不眠症（2.0%，2.7%，0.0%），動悸（2.0%，0.5%，0.0%），食欲減退（0.4%，2.2%，0.0%）であった。

表 2.7.6.5.1-21　投与中止に至った有害事象（SS）

	Placebo	Nalmefene		
		20 mg	10 mg	Total
System organ class	(N=245)	(N=248)	(N=184)	(N=432)
Preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total number of subjects with TEAEs leading to discontinuation	11 (4.5)	45 (18.1)	33 (17.9)	78 (18.1)
心臓障害	0 (0.0)	5 (2.0)	2 (1.1)	7 (1.6)
動悸	0 (0.0)	5 (2.0)	1 (0.5)	6 (1.4)
心室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
耳および迷路障害	0 (0.0)	2 (0.8)	1 (0.5)	3 (0.7)
耳鳴	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
回転性めまい	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
聴力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
内分泌障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
原発性アルドステロン症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
眼障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
羞明	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
視力障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	0 (0.0)	29 (11.7)	16 (8.7)	45 (10.4)
腹部不快感	0 (0.0)	2 (0.8)	1 (0.5)	3 (0.7)
便秘	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
下痢	0 (0.0)	3 (1.2)	1 (0.5)	4 (0.9)
消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
悪心	0 (0.0)	21 (8.5)	12 (6.5)	33 (7.6)
嘔吐	0 (0.0)	10 (4.0)	5 (2.7)	15 (3.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.4)	8 (3.2)	4 (2.2)	12 (2.8)
疲労	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (1.1)	3 (0.7)
異常感	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
冷感	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
宿酔	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
倦怠感	0 (0.0)	3 (1.2)	2 (1.1)	5 (1.2)
口渇	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
慢性肝炎	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)

表 2.7.6.5.1-21　投与中止に至った有害事象（SS）（続き）

System organ class Preferred term	Placebo (N=245) n (%)	Nalmefene 20 mg (N=248) n (%)	 10 mg (N=184) n (%)	 Total (N=432) n (%)
感染症および寄生虫症	7 (2.9)	2 (0.8)	1 (0.5)	3 (0.7)
帯状疱疹	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
鼻咽頭炎	7 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
細菌性肺炎	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
出血性吻合部潰瘍	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腿骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
臨床検査	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	2 (0.5)
前立腺特異性抗原増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
白血球数増加	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
尿中ケトン体陽性	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (0.4)	4 (2.2)	5 (1.2)
食欲減退	0 (0.0)	1 (0.4)	4 (2.2)	5 (1.2)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
筋力低下	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
神経系障害	2 (0.8)	25 (10.1)	16 (8.7)	41 (9.5)
健忘	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
注意力障害	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	2 (0.5)
浮動性めまい	1 (0.4)	16 (6.5)	9 (4.9)	25 (5.8)
味覚異常	0 (0.0)	3 (1.2)	2 (1.1)	5 (1.2)
頭部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
頭痛	1 (0.4)	9 (3.6)	7 (3.8)	16 (3.7)
感覚鈍麻	0 (0.0)	2 (0.8)	1 (0.5)	3 (0.7)
神経痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傾眠	0 (0.0)	4 (1.6)	1 (0.5)	5 (1.2)
睡眠の質低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
精神障害	1 (0.4)	12 (4.8)	9 (4.9)	21 (4.9)
激越	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
予期不安	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
不安	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.5)
無感情	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
抑うつ気分	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.5)
うつ病	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
初期不眠症	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
不眠症	0 (0.0)	5 (2.0)	5 (2.7)	10 (2.3)
易刺激性	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.5)
気力低下	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
中期不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
気分動揺	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
パニック発作	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
睡眠障害	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
無為	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
腎および尿路障害	0 (0.0)	2 (0.8)	1 (0.5)	3 (0.7)
排尿困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
頻尿	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.5)

表 2.7.6.5.1-21　投与中止に至った有害事象（SS）（続き）

System organ class Preferred term	Placebo (N=245) n (%)	Nalmefene 20 mg (N=248) n (%)	 10 mg (N=184) n (%)	 Total (N=432) n (%)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
不正子宮出血	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.5)
息詰まり感	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
口腔咽頭不快感	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	4 (1.6)	2 (1.1)	6 (1.4)
冷汗	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
多形紅斑	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
多汗症	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)	3 (0.7)
全身性そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
血管障害	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
ほてり	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)

MedDRA Ver. 19.0

TEAE = treatment-emergent adverse event.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 14.1.1.3-35 より作成＞

(f)　注目すべき有害事象

注目すべき有害事象として，事故及び損傷関連有害事象，痙攣関連有害事象，うつ病関連有害事象，薬物使用障害関連有害事象，薬剤に関連する肝障害，明確にアルコール関連と報告された肝障害，横紋筋融解症及びミオパチー関連有害事象，精神系有害事象，自殺関連有害事象，睡眠障害に関連する夜間又は日中の症状を検討した。その結果，睡眠障害に関連する夜間又は日中の症状でナルメフェン各投与群での発現割合がプラセボ群と比較して高かったが（表 2.7.4.2.1-34 及び表 2.7.4.2.1-35 参照），その他にナルメフェン各投与群でプラセボ群と比較して発現割合が明らかに高いものはなかった。

(g)　臨床検査

i)　治験期間を通しての臨床検査値

ナルメフェン各投与群で，治療期 24 週の γ-GTP，ALT，AST は，ベースラインと比較して低かった。その他の臨床検査項目のほとんどで，ベースラインから治療期 24 週までの検査値の変動は小さく，各投与群で同程度であった。ベースライン後の各評価時点における検査値に安全性上問題となる変化は認められなかった。

ii)　個々の臨床的に重要な異常

臨床検査の PCS に該当した被験者の割合は，各投与群で大きく異ならなかった（資料番号 5.3.5.1-01：Table 14.1.1.3-62 参照）。

いずれかの DILI に関連する臨床検査値変動が認められた被験者の割合は，ナルメフェン 20 mg 群で 2.4%，10 mg 群で 3.3%，プラセボ群で 2.9%であり，各投与群で大きく異ならなかった（資料番号 5.3.5.1-01：Table 14.1.1.3-63 参照）。

(h) バイタルサイン及び体重

バイタルサイン及び体重の変化及び PCS に該当した被験者の割合は，ナルメフェン各投与群でプラセボ群と比較して大きく異ならなかった。

(i) 心電図検査

心電図検査で，ベースラインから治療期 24 週までの心電図パラメータの変動は小さく，各投与群で同程度であった。QTcB 又は QTcF が 500 msec 以上又はベースラインからの変化量が 60 msec 以上であった被験者は，QTcB はナルメフェン 20 mg 群で 2 例，プラセボ群で 1 例，QTcF は 20 mg 群及び 10 mg 群で各 1 例と，いずれの群でも少なく，各投与群で同程度であった（資料番号 5.3.5.1-01：Table 14.1.1.3-69 参照）。

(j) POMS

POMS 総スコア（TMD スコア）は，いずれの投与群でも減少し，臨床的に重要な群間差は認められなかった。

(k) C-SSRS

C-SSRS の評価でナルメフェン 20 mg 群 2 例，10 mg 群 2 例，プラセボ群 3 例に自殺念慮が認められた。自殺行動は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01：Table 14.1.1.3-75 参照）。

(6) 結論

アルコール依存症患者を対象に, ナルメフェン塩酸塩 20 mg 又は 10 mg を 24 週間頓用した結果, 以下の結論を得た。

- 治療期 12 週の HDD 数はナルメフェン 20 mg 群及び 10 mg 群でプラセボ群より統計学的有意に減少した。HDD 数のベースラインから治療期 12 週への変化量で，20 mg 群のプラセボ群との差は 10 mg 群と同程度であった。20 mg 群及び 10 mg 群の HDD 数の減少は治療期 4 週に認められ，治療期を通して持続した。
- 治療期 12 週の TAC は，プラセボ群と比較して 20 mg 群及び 10 mg 群で減少した。20 mg 群及び 10 mg 群の TAC の減少は治療期 4 週に認められ，治療期を通して持続した。
- レスポンダーの評価（RSDRL，RLDRL，TAC の 70%有効率，HDD 数の有効率），CGI の評価，AQoLS，γ-GTP 及び ALT ではプラセボ群と比較して 20 mg 群及び 10 mg 群で改善が認められた。
- 有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合はプラセボ群に比較して 20 mg 群及び 10 mg 群で高かった。有害事象の多くは軽度又は中等度であった。20 mg 群での発現割合が，10 mg 群より 5%以上高かった有害事象は，浮動性めまい，傾眠，嘔吐，倦怠感であった。
- 死亡に至った有害事象「死亡（原因不明）」が 10 mg 群で 1 例認められ，治験薬との関連性は否定されなかった。重篤な有害事象の発現割合は, 各投与群で大きく異ならなかった。
- ナルメフェンを頓用したときの服薬遵守率は高かった。

以上より，ナルメフェン塩酸塩 20 mg 及び 10 mg は，アルコール依存症患者の飲酒量を低減する効果があり，アルコール依存症患者に対して安全性に大きな問題はなく，忍容性が良好であることが示された。

2.7.6.5.1.4　付録

(1)　併用禁止薬/療法

表 2.7.6.5.1-22　　前治療禁止，併用禁止及び併用制限薬

分類	スクリーニング来院（V1）前	スクリーニング来院（V1）～治療期終了時（V10）又は中止時	注意又は例外事項
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。
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。
オピオイド系の鎮痛薬	×	×	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。
オピオイド系の止瀉薬	○	×	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。
オピオイド系薬剤が含まれる鎮咳薬又は感冒薬	○	×	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。
抗うつ薬	×	×	スクリーニング来院の 8 週間前より使用禁止。
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。
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。
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。
食欲抑制薬	○	×	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。
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。
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。

表 2.7.6.5.1-22　前治療禁止，併用禁止及び併用制限薬（続き）

分類	スクリーニング来院（V1）前	スクリーニング来院（V1）～治療期終了時（V10）又は中止時	注意又は例外事項
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。
抗凝固薬	○	×	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)	○	×	スクリーニング来院より使用禁止。
抗真菌薬（全身用）	○	×	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。
ステロイド剤	○	×	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。

＜資料番号 5.3.5.1-01：表 9.4.7.1-1＞

(2) RSDRL

表 2.7.6.5.1-23　各時期の RSDRL の被験者の割合（CMH；FAS，OC）

			Responder[a]		CMH test[b]	
Timepoint	Treatment Group	N	n	%	p-value	Risk Difference [95%CI][c]
Week 4	Placebo	244	18	7.4		
	Nalmefene 20 mg	242	81	33.5	0.0000	26.7 [20.0, 33.5]
	Nalmefene 10 mg	180	51	28.3	0.0000	21.2 [13.8, 28.6]
Week 8	Placebo	238	47	19.7		
	Nalmefene 20 mg	212	76	35.8	0.0001	16.7 [8.5, 24.9]
	Nalmefene 10 mg	162	56	34.6	0.0007	15.2 [6.2, 24.2]
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 16	Placebo	230	63	27.4		
	Nalmefene 20 mg	199	89	44.7	0.0001	18.2 [9.2, 27.2]
	Nalmefene 10 mg	148	62	41.9	0.0026	15.1 [5.2, 25.0]
Week 20	Placebo	224	66	29.5		
	Nalmefene 20 mg	193	88	45.6	0.0006	16.4 [7.1, 25.7]
	Nalmefene 10 mg	144	66	45.8	0.0014	16.6 [6.4, 26.8]
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＞

(3) RLDRL

表 2.7.6.5.1-24　各時期の RLDRL の被験者の割合（CMH；FAS，OC）

			Responder[a]		CMH test[b]	
Timepoint	Treatment Group	N	n	%	p-value	Risk Difference [95%CI][c]
Week 4	Placebo	244	8	3.3		
	Nalmefene 20 mg	242	55	22.7	0.0000	19.1 [13.4, 24.8]
	Nalmefene 10 mg	180	31	17.2	0.0000	14.0 [8.1, 20.0]
Week 8	Placebo	238	26	10.9		
	Nalmefene 20 mg	212	55	25.9	0.0001	14.2 [7.1, 21.2]
	Nalmefene 10 mg	162	39	24.1	0.0006	12.9 [5.3, 20.5]
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 16	Placebo	230	37	16.1		
	Nalmefene 20 mg	199	65	32.7	0.0001	15.9 [8.0, 23.8]
	Nalmefene 10 mg	148	40	27.0	0.0066	11.3 [3.0, 19.7]
Week 20	Placebo	224	43	19.2		
	Nalmefene 20 mg	193	64	33.2	0.0036	12.3 [4.0, 20.6]
	Nalmefene 10 mg	144	45	31.3	0.0081	11.8 [2.9, 20.6]
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＞

(4) TAC の 70%有効率

表 2.7.6.5.1-25　各時期の TAC の 70%有効率（CMH；FAS，OC）

			Responder[a]		CMH test[b]	
Timepoint	Treatment Group	N	n	%	p-value	Risk Difference [95%CI][c]
Week 4	Placebo	244	5	2.0		
	Nalmefene 20 mg	242	33	13.6	0.0000	11.9 [7.2, 16.6]
	Nalmefene 10 mg	180	21	11.7	0.0000	10.0 [5.0, 15.0]
Week 8	Placebo	238	13	5.5		
	Nalmefene 20 mg	212	37	17.5	0.0000	12.2 [6.2, 18.1]
	Nalmefene 10 mg	162	26	16.0	0.0003	10.9 [4.5, 17.3]
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 16	Placebo	230	23	10.0		
	Nalmefene 20 mg	199	45	22.6	0.0002	13.3 [6.3, 20.3]
	Nalmefene 10 mg	148	29	19.6	0.0038	10.5 [3.1, 18.0]
Week 20	Placebo	224	28	12.5		
	Nalmefene 20 mg	193	48	24.9	0.0006	13.1 [5.7, 20.6]
	Nalmefene 10 mg	144	32	22.2	0.0075	10.6 [2.5, 18.7]
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＞

(5) HDD 数の有効率

表 2.7.6.5.1-26　各時期の HDD 数の有効率（CMH；FAS，OC）

			Responder[a]		CMH test[b]	
Timepoint	Treatment Group	N	n	%	p-value	Risk Difference [95%CI][c]
Week 4	Placebo	244	20	8.2		
	Nalmefene 20 mg	242	62	25.6	0.0000	17.5 [11.1, 24.0]
	Nalmefene 10 mg	180	36	20.0	0.0002	12.6 [5.9, 19.3]
Week 8	Placebo	238	42	17.6		
	Nalmefene 20 mg	212	68	32.1	0.0005	13.9 [6.1, 21.7]
	Nalmefene 10 mg	162	53	32.7	0.0003	15.7 [7.1, 24.3]
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 16	Placebo	230	53	23.0		
	Nalmefene 20 mg	199	73	36.7	0.0021	13.2 [4.8, 21.6]
	Nalmefene 10 mg	148	58	39.2	0.0002	17.7 [8.4, 27.0]
Week 20	Placebo	224	56	25.0		
	Nalmefene 20 mg	193	69	35.8	0.0295	9.6 [1.0, 18.3]
	Nalmefene 10 mg	144	66	45.8	0.0000	21.5 [11.9, 31.1]
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＞

(6) SF-36

表 2.7.6.5.1-27　SF-36 の健康概念及びサマリースコアのベースラインから治療期 12 週及び 24 週への変化量（MMRM；FAS，OC）

			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 functioning	Baseline	Placebo	244	54.53	6.21								
		Nalmefene 20 mg	242	54.38	6.57								
		Nalmefene 10 mg	180	54.29	5.99								
	Week 12	Placebo	239	54.84	6.00	239	0.37	0.28					
		Nalmefene 20 mg	238	55.19	5.79	238	0.81	0.29	0.44	0.39	-0.33	1.21	0.2639
		Nalmefene 10 mg	176	55.27	4.49	176	0.89	0.33	0.52	0.43	-0.32	1.36	0.2244
	Week 24	Placebo	224	55.32	5.52	224	0.79	0.28					
		Nalmefene 20 mg	190	56.02	4.61	190	1.29	0.31	0.50	0.41	-0.31	1.32	0.2251
		Nalmefene 10 mg	141	55.51	5.30	141	1.25	0.36	0.46	0.45	-0.43	1.35	0.3097
Physical role functioning	Baseline	Placebo	244	50.63	9.62								
		Nalmefene 20 mg	242	50.47	9.42								
		Nalmefene 10 mg	180	50.75	9.42								
	Week 12	Placebo	239	52.29	7.65	239	1.51	0.45					
		Nalmefene 20 mg	238	52.18	8.12	238	1.38	0.45	-0.13	0.63	-1.36	1.10	0.8393
		Nalmefene 10 mg	176	52.39	7.39	176	1.45	0.53	-0.06	0.68	-1.39	1.28	0.9345
	Week 24	Placebo	224	52.24	8.39	224	1.36	0.46					
		Nalmefene 20 mg	190	53.30	5.82	190	1.98	0.51	0.62	0.68	-0.71	1.95	0.3587
		Nalmefene 10 mg	141	53.58	7.06	141	2.51	0.58	1.15	0.74	-0.30	2.59	0.1188
Bodily pain	Baseline	Placebo	244	52.11	9.44								
		Nalmefene 20 mg	242	52.10	9.69								
		Nalmefene 10 mg	180	53.24	8.43								
	Week 12	Placebo	239	53.23	9.09	239	0.81	0.53					
		Nalmefene 20 mg	238	52.67	9.57	238	0.26	0.54	-0.55	0.75	-2.02	0.91	0.4586
		Nalmefene 10 mg	176	53.84	8.52	176	0.87	0.63	0.06	0.81	-1.54	1.65	0.9450
	Week 24	Placebo	224	53.19	9.33	224	0.56	0.54					
		Nalmefene 20 mg	190	54.13	8.40	190	1.14	0.59	0.58	0.79	-0.96	2.12	0.4586
		Nalmefene 10 mg	141	53.88	8.57	141	0.81	0.68	0.25	0.86	-1.43	1.93	0.7725
General health perceptions	Baseline	Placebo	244	52.46	9.28								
		Nalmefene 20 mg	242	52.20	9.49								
		Nalmefene 10 mg	180	51.81	8.34								
	Week 12	Placebo	239	53.38	8.62	239	1.10	0.44					
		Nalmefene 20 mg	238	52.99	8.98	238	0.85	0.45	-0.25	0.62	-1.47	0.96	0.6842
		Nalmefene 10 mg	176	52.07	8.66	176	0.26	0.52	-0.84	0.67	-2.16	0.48	0.2104
	Week 24	Placebo	224	53.76	8.93	224	1.16	0.43					
		Nalmefene 20 mg	190	55.02	8.67	190	2.31	0.47	1.15	0.63	-0.08	2.38	0.0658
		Nalmefene 10 mg	141	53.58	8.61	141	1.75	0.54	0.59	0.68	-0.75	1.93	0.3879

表 2.7.6.5.1-27　SF-36 の健康概念及びサマリースコアのベースラインから治療期 12 週及び 24 週への変化量（MMRM；FAS，OC）（続き）

			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
Vitality	Baseline	Placebo	244	50.94	9.43								
		Nalmefene 20 mg	242	51.20	9.51								
		Nalmefene 10 mg	180	50.65	9.47								
	Week 12	Placebo	239	52.08	9.54	239	1.15	0.43					
		Nalmefene 20 mg	238	51.59	9.21	238	0.44	0.44	-0.71	0.61	-1.90	0.49	0.2455
		Nalmefene 10 mg	176	51.76	8.77	176	0.94	0.51	-0.21	0.66	-1.51	1.09	0.7537
	Week 24	Placebo	224	52.52	8.76	224	1.48	0.45					
		Nalmefene 20 mg	190	53.48	8.33	190	1.88	0.49	0.40	0.65	-0.88	1.68	0.5362
		Nalmefene 10 mg	141	52.43	8.90	141	1.42	0.56	-0.06	0.71	-1.45	1.34	0.9380
Mental health	Baseline	Placebo	244	52.63	8.29								
		Nalmefene 20 mg	242	52.30	8.33								
		Nalmefene 10 mg	180	52.13	8.12								
	Week 12	Placebo	239	53.14	8.39	239	0.59	0.39					
		Nalmefene 20 mg	238	53.12	7.75	238	0.75	0.40	0.16	0.55	-0.91	1.24	0.7672
		Nalmefene 10 mg	176	52.99	7.63	176	0.76	0.46	0.17	0.60	-1.00	1.34	0.7709
	Week 24	Placebo	224	53.85	7.19	224	1.12	0.40					
		Nalmefene 20 mg	190	54.33	7.53	190	1.56	0.44	0.43	0.59	-0.72	1.59	0.4594
		Nalmefene 10 mg	141	53.39	7.66	141	0.74	0.51	-0.39	0.64	-1.64	0.87	0.5465
Emotional role functioning	Baseline	Placebo	244	50.81	9.40								
		Nalmefene 20 mg	242	51.01	9.44								
		Nalmefene 10 mg	180	51.51	8.88								
	Week 12	Placebo	239	52.51	8.17	239	1.62	0.42					
		Nalmefene 20 mg	238	52.81	7.39	238	1.84	0.43	0.22	0.59	-0.93	1.37	0.7052
		Nalmefene 10 mg	176	52.91	7.25	176	1.71	0.49	0.08	0.64	-1.17	1.34	0.8946
	Week 24	Placebo	224	52.99	7.47	224	2.04	0.42					
		Nalmefene 20 mg	190	53.59	6.54	190	2.34	0.47	0.30	0.62	-0.91	1.52	0.6236
		Nalmefene 10 mg	141	53.67	6.88	141	2.47	0.54	0.44	0.68	-0.89	1.76	0.5182
Social role functioning	Baseline	Placebo	244	51.57	9.31								
		Nalmefene 20 mg	242	52.10	8.47								
		Nalmefene 10 mg	180	52.68	8.28								
	Week 12	Placebo	239	53.35	7.75	239	1.50	0.42					
		Nalmefene 20 mg	238	53.64	7.17	238	1.49	0.42	-0.01	0.58	-1.15	1.14	0.9902
		Nalmefene 10 mg	176	53.51	7.40	176	1.10	0.49	-0.39	0.63	-1.64	0.85	0.5346
	Week 24	Placebo	224	53.95	7.26	224	1.97	0.42					
		Nalmefene 20 mg	190	54.50	5.89	190	2.17	0.46	0.20	0.62	-1.01	1.42	0.7433
		Nalmefene 10 mg	141	53.88	7.81	141	1.43	0.54	-0.54	0.67	-1.86	0.79	0.4243

表 2.7.6.5.1-27　SF-36 の健康概念及びサマリースコアのベースラインから治療期 12 週及び 24 週への変化量（MMRM；FAS，OC）（続き）

			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＞

(7) EQ-5D

表 2.7.6.5.1-28　EQ-5D の効用指標のスコア及び VAS による健康状態のスコアのベースラインから治療期12週及び24週への変化量（MMRM；FAS，OC）

			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

EQ-5D Utility score：EQ-5D の効用指標のスコア

EQ-5D VAS：EQ-5D の VAS による健康状態のスコア

[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＞

(8) RUMQ-ADP

表 2.7.6.5.1-29 ベースライン，治療期 12 週及び 24 週での被験者の資源消費及び病気休暇（FAS，OC）

				Placebo	Nalmefene	
					20 mg	10 mg
		Timepoint		(N=244)	(N=242)	(N=180)
Resource Consumption	Use of at least one health resource	Baseline	n	244	242	180
			Yes	97 (39.8)	101 (41.7)	72 (40.0)
			No	147 (60.2)	141 (58.3)	108 (60.0)
		Week 12	n	239	238	177
			Yes	88 (36.8)	91 (38.2)	61 (34.5)
			No	151 (63.2)	147 (61.8)	116 (65.5)
		Week 24	n	224	190	141
			Yes	97 (43.3)	62 (32.6)	46 (32.6)
			No	127 (56.7)	128 (67.4)	95 (67.4)
Resource Consumption	Number of visits to general practitioner	Baseline	n	244	242	180
			0	174 (71.3)	166 (68.6)	123 (68.3)
			1	36 (14.8)	38 (15.7)	36 (20.0)
			2	11 (4.5)	13 (5.4)	9 (5.0)
			3	16 (6.6)	22 (9.1)	9 (5.0)
			4	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
			5	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
			>= 6	5 (2.0)	3 (1.2)	2 (1.1)
		Week 12	n	239	238	177
			0	171 (71.5)	172 (72.3)	134 (75.7)
			1	29 (12.1)	34 (14.3)	22 (12.4)
			2	20 (8.4)	12 (5.0)	11 (6.2)
			3	12 (5.0)	13 (5.5)	7 (4.0)
			4	1 (0.4)	2 (0.8)	2 (1.1)
			5	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
			>= 6	5 (2.1)	4 (1.7)	1 (0.6)
		Week 24	n	224	190	141
			0	154 (68.8)	148 (77.9)	107 (75.9)
			1	38 (17.0)	17 (8.9)	18 (12.8)
			2	14 (6.3)	12 (6.3)	5 (3.5)
			3	14 (6.3)	12 (6.3)	9 (6.4)
			4	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.7)
			5	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
			>= 6	1 (0.4)	1 (0.5)	1 (0.7)

表 2.7.6.5.1-29　ベースライン，治療期 12 週及び 24 週での被験者の資源消費及び病気休暇（FAS，OC）（続き）

				Placebo	Nalmefene	
					20 mg	10 mg
		Timepoint		(N=244)	(N=242)	(N=180)
Resource Consumption	Number of visits to psychiatrist	Baseline	n	244	242	180
			0	224 (91.8)	227 (93.8)	175 (97.2)
			1	11 (4.5)	9 (3.7)	3 (1.7)
			2	2 (0.8)	5 (2.1)	0 (0.0)
			3	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.6)
			4	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.6)
			5	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
			>= 6	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Week 12	n	239	238	177
			0	236 (98.7)	237 (99.6)	175 (98.9)
			1	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
			2	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
			3	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
			4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
			5	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
			>= 6	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Week 24	n	224	190	141
			0	223 (99.6)	190 (100.0)	141 (100.0)
			1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
			2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
			3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
			4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
			5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
			>= 6	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Resource Consumption	Number of visits to other specialist	Baseline	n	244	242	180
			0	222 (91.0)	216 (89.3)	165 (91.7)
			1	8 (3.3)	11 (4.5)	10 (5.6)
			2	6 (2.5)	9 (3.7)	2 (1.1)
			3	6 (2.5)	3 (1.2)	0 (0.0)
			4	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.6)
			5	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
			>= 6	2 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.6)
		Week 12	n	239	238	177
			0	211 (88.3)	207 (87.0)	159 (89.8)
			1	19 (7.9)	16 (6.7)	8 (4.5)
			2	3 (1.3)	7 (2.9)	5 (2.8)
			3	2 (0.8)	5 (2.1)	1 (0.6)
			4	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (1.1)
			5	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
			>= 6	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (1.1)
		Week 24	n	224	190	141
			0	191 (85.3)	161 (84.7)	124 (87.9)
			1	15 (6.7)	12 (6.3)	9 (6.4)
			2	6 (2.7)	3 (1.6)	2 (1.4)
			3	5 (2.2)	8 (4.2)	4 (2.8)
			4	2 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
			5	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
			>= 6	3 (1.3)	5 (2.6)	2 (1.4)

表 2.7.6.5.1-29　ベースライン，治療期 12 週及び 24 週での被験者の資源消費及び病気休暇（FAS，OC）（続き）

				Placebo	Nalmefene	
					20 mg	10 mg
		Timepoint		(N=244)	(N=242)	(N=180)
Resource Consumption	Number of visits to psychologist	Baseline	n	244	242	180
			0	243 (99.6)	242 (100.0)	179 (99.4)
			1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
			2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
			>= 3	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.6)
		Week 12	n	239	238	177
			0	238 (99.6)	238 (100.0)	176 (99.4)
			1	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
			2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
			>= 3	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
		Week 24	n	224	190	141
			0	224 (100.0)	190 (100.0)	141 (100.0)
			1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
			2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
			>= 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Resource Consumption	Number of visits to nurse	Baseline	n	244	242	180
			0	244 (100.0)	241 (99.6)	179 (99.4)
			1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
			2	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.6)
			>= 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Week 12	n	239	238	177
			0	237 (99.2)	234 (98.3)	175 (98.9)
			1	1 (0.4)	3 (1.3)	1 (0.6)
			2	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
			>= 3	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
		Week 24	n	224	190	141
			0	220 (98.2)	187 (98.4)	140 (99.3)
			1	2 (0.9)	2 (1.1)	1 (0.7)
			2	2 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
			>= 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Resource Consumption	Number of visits to social worker	Baseline	n	244	242	180
			0	244 (100.0)	242 (100.0)	180 (100.0)
			1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
			2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
			>= 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Week 12	n	239	238	177
			0	238 (99.6)	238 (100.0)	177 (100.0)
			1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
			2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
			>= 3	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Week 24	n	224	190	141
			0	224 (100.0)	190 (100.0)	141 (100.0)
			1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
			2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
			>= 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5.1-29　ベースライン，治療期 12 週及び 24 週での被験者の資源消費及び病気休暇（FAS，OC）（続き）

				Placebo	Nalmefene	
					20 mg	10 mg
		Timepoint		(N=244)	(N=242)	(N=180)
Resource Consumption	Number of visits to self-help association	Baseline	n	244	242	180
			0	244 (100.0)	241 (99.6)	180 (100.0)
			1	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
			2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
			>= 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Week 12	n	239	238	177
			0	238 (99.6)	238 (100.0)	177 (100.0)
			1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
			2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
			>= 3	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Week 24	n	224	190	141
			0	224 (100.0)	190 (100.0)	141 (100.0)
			1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
			2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
			>= 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Resource Consumption	Psychiatry admission	Baseline	n	244	242	180
			Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
			No	244 (100.0)	242 (100.0)	180 (100.0)
		Week 12	n	239	238	177
			Yes	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
			No	238 (99.6)	238 (100.0)	177 (100.0)
		Week 24	n	224	190	141
			Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
			No	224 (100.0)	190 (100.0)	141 (100.0)
	Emergency admission	Baseline	n	244	242	180
			Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
			No	244 (100.0)	242 (100.0)	180 (100.0)
		Week 12	n	239	238	177
			Yes	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
			No	239 (100.0)	237 (99.6)	177 (100.0)
		Week 24	n	224	190	141
			Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
			No	224 (100.0)	190 (100.0)	141 (100.0)

表 2.7.6.5.1-29　ベースライン，治療期 12 週及び 24 週での被験者の資源消費及び病気休暇（FAS，OC）（続き）

				Placebo	Nalmefene	
					20 mg	10 mg
		Timepoint		(N=244)	(N=242)	(N=180)
Resource Consumption	GP admission	Baseline	n	244	242	180
			Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
			No	244 (100.0)	242 (100.0)	180 (100.0)
		Week 12	n	239	238	177
			Yes	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
			No	239 (100.0)	237 (99.6)	177 (100.0)
		Week 24	n	224	190	141
			Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
			No	224 (100.0)	190 (100.0)	141 (100.0)
	Surgery	Baseline	n	244	242	180
			Yes	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
			No	243 (99.6)	242 (100.0)	180 (100.0)
		Week 12	n	239	238	177
			Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
			No	239 (100.0)	238 (100.0)	177 (100.0)
		Week 24	n	224	190	141
			Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
			No	224 (100.0)	190 (100.0)	141 (100.0)
Resource Consumption	Other in-patient hospitalisation	Baseline	n	244	242	180
			Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
			No	244 (100.0)	242 (100.0)	180 (100.0)
		Week 12	n	239	238	177
			Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
			No	239 (100.0)	238 (100.0)	177 (100.0)
		Week 24	n	224	190	141
			Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
			No	224 (100.0)	190 (100.0)	141 (100.0)
Sick leaves	Sick leave	Baseline	n	244	242	180
			Yes	6 (2.5)	6 (2.5)	3 (1.7)
			No	238 (97.5)	236 (97.5)	177 (98.3)
		Week 12	n	239	238	177
			Yes	4 (1.7)	13 (5.5)	3 (1.7)
			No	235 (98.3)	225 (94.5)	174 (98.3)
		Week 24	n	224	190	141
			Yes	6 (2.7)	3 (1.6)	3 (2.1)
			No	218 (97.3)	187 (98.4)	138 (97.9)

GP admission：一般診療入院

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 14.1.1.2-24 より作成＞

(9) 有害事象

表 2.7.6.5.1-30　すべての有害事象（SS）

	Placebo	Nalmefene		
		20 mg	10 mg	Total
System organ class	(N=245)	(N=248)	(N=184)	(N=432)
Preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total number of subjects with TEAEs	194 (79.2)	218 (87.9)	156 (84.8)	374 (86.6)
血液およびリンパ系障害	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.5)	2 (0.5)
白血球減少症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
リンパ節症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
汎血球減少症	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
血小板減少症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	4 (1.6)	16 (6.5)	11 (6.0)	27 (6.3)
不整脈	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心房細動	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
第一度房室ブロック	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
動悸	2 (0.8)	13 (5.2)	7 (3.8)	20 (4.6)
上室性期外収縮	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
頻脈	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (1.1)	3 (0.7)
心室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
耳および迷路障害	1 (0.4)	11 (4.4)	4 (2.2)	15 (3.5)
乗物酔い	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
耳鳴	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.5)
回転性めまい	1 (0.4)	8 (3.2)	2 (1.1)	10 (2.3)
聴力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
耳不快感	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
内分泌障害	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (1.1)	3 (0.7)
高プロラクチン血症	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.5)	2 (0.5)
原発性アルドステロン症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
眼障害	7 (2.9)	5 (2.0)	6 (3.3)	11 (2.5)
眼の異常感	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
眼瞼痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
結膜出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
アレルギー性結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
眼乾燥	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.5)
上強膜炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼刺激	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
眼痛	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
眼部腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
眼瞼浮腫	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
眼瞼下垂	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼充血	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
羞明	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
視力障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動揺視	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)

表 2.7.6.5.1-30　すべての有害事象（SS）（続き）

	Placebo	Nalmefene		
		20 mg	10 mg	Total
System organ class	(N=245)	(N=248)	(N=184)	(N=432)
Preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
胃腸障害	51 (20.8)	128 (51.6)	92 (50.0)	220 (50.9)
腹部不快感	6 (2.4)	10 (4.0)	7 (3.8)	17 (3.9)
腹部膨満	6 (2.4)	9 (3.6)	5 (2.7)	14 (3.2)
腹痛	1 (0.4)	7 (2.8)	6 (3.3)	13 (3.0)
下腹部痛	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.5)
上腹部痛	4 (1.6)	5 (2.0)	3 (1.6)	8 (1.9)
慢性胃炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	2 (0.8)	13 (5.2)	8 (4.3)	21 (4.9)
齲歯	2 (0.8)	3 (1.2)	3 (1.6)	6 (1.4)
下痢	6 (2.4)	12 (4.8)	7 (3.8)	19 (4.4)
口内乾燥	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.5)	2 (0.5)
消化不良	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (1.6)	5 (1.2)
腸炎	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
食中毒	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
胃炎	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (1.1)	3 (0.7)
胃食道逆流性疾患	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
歯肉出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
歯肉痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痔核	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	15 (6.1)	79 (31.9)	58 (31.5)	137 (31.7)
口腔内不快感	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
流涎過多	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
口内炎	3 (1.2)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.5)
舌腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
歯痛	2 (0.8)	3 (1.2)	0 (0.0)	3 (0.7)
嘔吐	5 (2.0)	34 (13.7)	16 (8.7)	50 (11.6)
口腔知覚不全	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痔出血	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口の感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
口の錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
口腔粘膜血腫	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	34 (13.9)	55 (22.2)	24 (13.0)	79 (18.3)
無力症	3 (1.2)	3 (1.2)	0 (0.0)	3 (0.7)
胸部不快感	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
胸痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪寒	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
不快感	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.5)	2 (0.5)
顔面浮腫	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	4 (1.6)	10 (4.0)	5 (2.7)	15 (3.5)
異常感	2 (0.8)	6 (2.4)	5 (2.7)	11 (2.5)
冷感	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
酩酊感	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.5)

表 2.7.6.5.1-30　すべての有害事象（SS）（続き）

	Placebo	Nalmefene		
		20 mg	10 mg	Total
System organ class	(N=245)	(N=248)	(N=184)	(N=432)
Preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態				
熱感	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
宿酔	2 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.5)	3 (0.7)
インフルエンザ様疾患	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位疼痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感	8 (3.3)	24 (9.7)	7 (3.8)	31 (7.2)
疼痛	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
発熱	3 (1.2)	3 (1.2)	3 (1.6)	6 (1.4)
口渇	3 (1.2)	9 (3.6)	2 (1.1)	11 (2.5)
末梢腫脹	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
注射部位腫脹	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
早期満腹	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	1 (0.4)	4 (1.6)	2 (1.1)	6 (1.4)
アルコール性肝疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
慢性肝炎	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
肝硬変	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
肝機能異常	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.5)	2 (0.5)
脂肪肝	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
免疫系障害	0 (0.0)	4 (1.6)	2 (1.1)	6 (1.4)
過敏症	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
季節性アレルギー	0 (0.0)	3 (1.2)	2 (1.1)	5 (1.2)
感染症および寄生虫症	104 (42.4)	74 (29.8)	43 (23.4)	117 (27.1)
口角口唇炎	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
アニサキス症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.5)
結膜炎	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.5)	2 (0.5)
膀胱炎	2 (0.8)	0 (0.0)	4 (2.2)	4 (0.9)
せつ	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
胃腸炎	2 (0.8)	4 (1.6)	2 (1.1)	6 (1.4)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
歯肉炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
帯状疱疹	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
膿痂疹	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
インフルエンザ	2 (0.8)	3 (1.2)	2 (1.1)	5 (1.2)
鼻咽頭炎	91 (37.1)	54 (21.8)	40 (21.7)	94 (21.8)
食道カンジダ症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外耳炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
中耳炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯周炎	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)

表 2.7.6.5.1-30　すべての有害事象（SS）（続き）

	Placebo	Nalmefene		
		20 mg	10 mg	Total
System organ class	(N=245)	(N=248)	(N=184)	(N=432)
Preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
感染症および寄生虫症				
咽頭炎	1 (0.4)	3 (1.2)	2 (1.1)	5 (1.2)
鼻炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
副鼻腔炎	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足部白癬	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
外陰部腟カンジダ症	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
ヘリコバクター感染	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性腸炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
細菌性肺炎	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
口腔ヘルペス	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.5)	2 (0.5)
カンジダ性子宮頚管炎	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	19 (7.8)	9 (3.6)	8 (4.3)	17 (3.9)
偶発的過量投与	2 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.5)	3 (0.7)
出血性吻合部潰瘍	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
節足動物刺傷	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
転倒	2 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.5)
大腿骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
足骨折	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
骨折	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭部損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
熱射病	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
損傷	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
靭帯捻挫	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
肋骨骨折	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
脊椎圧迫骨折	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	2 (0.5)
擦過傷	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
挫傷	4 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.5)
創傷	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
熱傷	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
靭帯損傷	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸部損傷	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳擦過傷	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯牙破折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
外傷後頚部症候群	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	26 (10.6)	32 (12.9)	20 (10.9)	52 (12.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)	3 (0.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.5)	3 (0.7)
血中ビリルビン増加	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (1.1)	3 (0.7)
血中コレステロール増加	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
血中クレアチニン増加	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	2 (0.5)
血中カリウム減少	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.5)
血中カリウム増加	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5.1-30　すべての有害事象（SS）（続き）

	Placebo	Nalmefene		
		20 mg	10 mg	Total
System organ class	(N=245)	(N=248)	(N=184)	(N=432)
Preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
臨床検査				
血圧上昇	2 (0.8)	3 (1.2)	4 (2.2)	7 (1.6)
血中プロラクチン減少	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.5)
血中プロラクチン増加	2 (0.8)	6 (2.4)	3 (1.6)	9 (2.1)
血中トリグリセリド増加	6 (2.4)	3 (1.2)	0 (0.0)	3 (0.7)
心電図QT延長	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.5)	2 (0.5)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	3 (1.2)	0 (0.0)	3 (0.7)
尿中ブドウ糖	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
尿中ブドウ糖陽性	4 (1.6)	1 (0.4)	2 (1.1)	3 (0.7)
尿中血陽性	3 (1.2)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.5)
肝機能検査異常	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
前立腺特異性抗原増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
赤血球数減少	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
体重減少	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	2 (0.5)
体重増加	0 (0.0)	4 (1.6)	1 (0.5)	5 (1.2)
白血球数減少	2 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.5)	3 (0.7)
白血球数増加	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
尿中蛋白陽性	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
尿中ケトン体陽性	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査値上昇	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
代謝および栄養障害	4 (1.6)	17 (6.9)	13 (7.1)	30 (6.9)
脱水	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
糖尿病	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
高カリウム血症	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
ビタミン欠乏症	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
食欲亢進	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
食欲減退	3 (1.2)	13 (5.2)	11 (6.0)	24 (5.6)
高脂血症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	2 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	22 (9.0)	25 (10.1)	15 (8.2)	40 (9.3)
関節痛	6 (2.4)	3 (1.2)	1 (0.5)	4 (0.9)
関節炎	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
背部痛	11 (4.5)	8 (3.2)	6 (3.3)	14 (3.2)
筋痙縮	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (1.1)	3 (0.7)
筋攣縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
筋力低下	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
筋骨格痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
筋肉痛	1 (0.4)	4 (1.6)	2 (1.1)	6 (1.4)
頚部痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
変形性脊椎症	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.5)
弾発指	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
筋骨格硬直	2 (0.8)	2 (0.8)	2 (1.1)	4 (0.9)

表 2.7.6.5.1-30　すべての有害事象（SS）（続き）

	Placebo	Nalmefene		
		20 mg	10 mg	Total
System organ class	(N=245)	(N=248)	(N=184)	(N=432)
Preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
筋骨格系および結合組織障害				
筋骨格不快感	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	2 (0.5)
靭帯炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乳頭腫	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	53 (21.6)	100 (40.3)	63 (34.2)	163 (37.7)
健忘	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
自律神経失調	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
灼熱感	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
注意力障害	0 (0.0)	4 (1.6)	1 (0.5)	5 (1.2)
浮動性めまい	10 (4.1)	51 (20.6)	20 (10.9)	71 (16.4)
体位性めまい	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.5)	3 (0.7)
異常感覚	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
味覚異常	6 (2.4)	5 (2.0)	4 (2.2)	9 (2.1)
頭部不快感	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.5)	2 (0.5)
頭痛	20 (8.2)	24 (9.7)	21 (11.4)	45 (10.4)
知覚過敏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
感覚鈍麻	3 (1.2)	5 (2.0)	3 (1.6)	8 (1.9)
仮面状顔貌	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
記憶障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
精神的機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
単麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
ミオクローヌス	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.5)	2 (0.5)
神経痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鎮静	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
傾眠	17 (6.9)	39 (15.7)	18 (9.8)	57 (13.2)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
嗅覚減退	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
睡眠の質低下	5 (2.0)	4 (1.6)	5 (2.7)	9 (2.1)
精神障害	15 (6.1)	46 (18.5)	29 (15.8)	75 (17.4)
激越	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
アルコールによる宿酔	2 (0.8)	5 (2.0)	1 (0.5)	6 (1.4)
アルコール症	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
予期不安	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
不安	1 (0.4)	3 (1.2)	2 (1.1)	5 (1.2)
無感情	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
抑うつ気分	0 (0.0)	4 (1.6)	0 (0.0)	4 (0.9)
うつ病	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
不快気分	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
初期不眠症	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)

表 2.7.6.5.1-30　すべての有害事象（SS）（続き）

	Placebo	Nalmefene		
		20 mg	10 mg	Total
System organ class	(N=245)	(N=248)	(N=184)	(N=432)
Preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
精神障害				
不眠症	2 (0.8)	20 (8.1)	15 (8.2)	35 (8.1)
易刺激性	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (1.1)	3 (0.7)
リビドー減退	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
気力低下	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
中期不眠症	1 (0.4)	8 (3.2)	5 (2.7)	13 (3.0)
気分動揺	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
悪夢	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
パニック発作	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
落ち着きのなさ	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
睡眠障害	0 (0.0)	2 (0.8)	1 (0.5)	3 (0.7)
ストレス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
自殺念慮	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.5)	2 (0.5)
無為	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.5)
アルコール離脱症候群	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
抑うつ症状	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
感情不安定	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
性的興奮障害	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
早朝覚醒型不眠症	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
腎および尿路障害	2 (0.8)	4 (1.6)	3 (1.6)	7 (1.6)
尿路結石	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
排尿困難	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
夜間頻尿	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	2 (0.5)
頻尿	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)	3 (0.7)
生殖系および乳房障害	2 (0.8)	7 (2.8)	2 (1.1)	9 (2.1)
月経困難症	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
勃起増強	0 (0.0)	3 (1.2)	1 (0.5)	4 (0.9)
不正子宮出血	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.5)
月経前症候群	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
勃起不全	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (3.7)	10 (4.0)	9 (4.9)	19 (4.4)
息詰まり感	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
咳嗽	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
咽喉乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
呼吸困難	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (1.6)	4 (0.9)
喉頭痛	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
鼻閉	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
気胸	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
呼吸異常	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
アレルギー性鼻炎	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.5)
鼻漏	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喘鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)

表 2.7.6.5.1-30　すべての有害事象（SS）（続き）

System organ class Preferred term	Placebo (N=245) n (%)	Nalmefene 20 mg (N=248) n (%)	 10 mg (N=184) n (%)	 Total (N=432) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
上気道の炎症	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭不快感	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (1.1)	3 (0.7)
口腔咽頭不快感	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
口腔咽頭痛	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.5)	3 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	7 (2.9)	18 (7.3)	10 (5.4)	28 (6.5)
ざ瘡	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
冷汗	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
皮膚炎	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アトピー性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
薬疹	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乾燥	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	2 (0.5)
湿疹	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)	3 (0.7)
紅斑	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
多形紅斑	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
多汗症	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)	3 (0.7)
過角化	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
寝汗	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	2 (0.5)
そう痒症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	2 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.5)
丘疹性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
脂漏性皮膚炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
蕁麻疹	1 (0.4)	4 (1.6)	3 (1.6)	7 (1.6)
全身性そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.5)
血管障害	7 (2.9)	8 (3.2)	7 (3.8)	15 (3.5)
高血圧	4 (1.6)	4 (1.6)	1 (0.5)	5 (1.2)
低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.5)
起立性低血圧	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
末梢冷感	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
ほてり	3 (1.2)	3 (1.2)	4 (2.2)	7 (1.6)
製品の問題	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器不具合	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA Ver. 19.0

TEAE = treatment-emergent adverse event.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 14.1.1.3-16 より作成＞

(10) 重症度別有害事象

表 2.7.6.5.1-31　重症度別有害事象（SS）

	Placebo (N=245)				Nalmefene 20 mg (N=248)				Nalmefene 10 mg (N=184)				Nalmefene Total (N=432)			
System organ class	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
Preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total number of subjects with TEAEs	174 (71.0)	20 (8.2)	0 (0.0)	194 (79.2)	173 (69.8)	44 (17.7)	1 (0.4)	218 (87.9)	118 (64.1)	35 (19.0)	3 (1.6)	156 (84.8)	291 (67.4)	79 (18.3)	4 (0.9)	374 (86.6)
血液およびリンパ系障害	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
白血球減少症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
リンパ節症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
汎血球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
血小板減少症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	4 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.6)	13 (5.2)	3 (1.2)	0 (0.0)	16 (6.5)	9 (4.9)	2 (1.1)	0 (0.0)	11 (6.0)	22 (5.1)	5 (1.2)	0 (0.0)	27 (6.3)
不整脈	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心房細動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
第一度房室ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
動悸	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	10 (4.0)	3 (1.2)	0 (0.0)	13 (5.2)	7 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (3.8)	17 (3.9)	3 (0.7)	0 (0.0)	20 (4.6)
上室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
頻脈	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
心室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
耳および迷路障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	8 (3.2)	3 (1.2)	0 (0.0)	11 (4.4)	4 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.2)	12 (2.8)	3 (0.7)	0 (0.0)	15 (3.5)
乗物酔い	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
耳鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
回転性めまい	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	5 (2.0)	3 (1.2)	0 (0.0)	8 (3.2)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	7 (1.6)	3 (0.7)	0 (0.0)	10 (2.3)
聴力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
耳不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
内分泌障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.7)
高プロラクチン血症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
原発性アルドステロン症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
眼障害	6 (2.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	7 (2.9)	4 (1.6)	1 (0.4)	0 (0.0)	5 (2.0)	5 (2.7)	1 (0.5)	0 (0.0)	6 (3.3)	9 (2.1)	2 (0.5)	0 (0.0)	11 (2.5)
眼の異常感	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
眼瞼痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
結膜出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

表 2.7.6.5.1-31　重症度別有害事象（SS）（続き）

	Placebo				Nalmefene 20 mg				Nalmefene 10 mg				Nalmefene Total			
	(N=245)				(N=248)				(N=184)				(N=432)			
System organ class	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
Preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
眼障害																
アレルギー性結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
眼乾燥	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
上強膜炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼刺激	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
眼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
眼部腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
眼瞼浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
眼瞼下垂	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼充血	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
羞明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
視力障害	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動揺視	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
胃腸障害	47 (19.2)	4 (1.6)	0 (0.0)	51 (20.8)	105 (42.3)	22 (8.9)	1 (0.4)	128 (51.6)	81 (44.0)	10 (5.4)	1 (0.5)	92 (50.0)	186 (43.1)	32 (7.4)	2 (0.5)	220 (50.9)
腹部不快感	6 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.4)	9 (3.6)	1 (0.4)	0 (0.0)	10 (4.0)	7 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (3.8)	16 (3.7)	1 (0.2)	0 (0.0)	17 (3.9)
腹部膨満	6 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.4)	9 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (3.6)	5 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.7)	14 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (3.2)
腹痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	7 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (2.8)	6 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (3.3)	13 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (3.0)
下腹部痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
上腹部痛	4 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.6)	4 (1.6)	1 (0.4)	0 (0.0)	5 (2.0)	3 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.6)	7 (1.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	8 (1.9)
慢性胃炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	13 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (5.2)	8 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (4.3)	21 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	21 (4.9)
齲歯	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.8)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	2 (1.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	3 (1.6)	5 (1.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	6 (1.4)
下痢	6 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.4)	12 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (4.8)	7 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (3.8)	19 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (4.4)
口内乾燥	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
消化不良	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	3 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.6)	5 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.2)
腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
食中毒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
胃炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
胃食道逆流性疾患	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
歯肉出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
歯肉痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5.1-31　重症度別有害事象（SS）（続き）

	Placebo				Nalmefene 20 mg				Nalmefene 10 mg				Nalmefene Total			
	(N=245)				(N=248)				(N=184)				(N=432)			
System organ class	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
Preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
胃腸障害																
痔核	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	14 (5.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	15 (6.1)	65 (26.2)	13 (5.2)	1 (0.4)	79 (31.9)	51 (27.7)	6 (3.3)	1 (0.5)	58 (31.5)	116 (26.9)	19 (4.4)	2 (0.5)	137 (31.7)
口腔内不快感	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
流涎過多	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
口内炎	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
舌腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
歯痛	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.8)	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.7)
嘔吐	5 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.0)	25 (10.1)	8 (3.2)	1 (0.4)	34 (13.7)	11 (6.0)	4 (2.2)	1 (0.5)	16 (8.7)	36 (8.3)	12 (2.8)	2 (0.5)	50 (11.6)
口腔知覚不全	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痔出血	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口の感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
口の錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
口腔粘膜血腫	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	32 (13.1)	2 (0.8)	0 (0.0)	34 (13.9)	48 (19.4)	7 (2.8)	0 (0.0)	55 (22.2)	19 (10.3)	4 (2.2)	1 (0.5)	24 (13.0)	67 (15.5)	11 (2.5)	1 (0.2)	79 (18.3)
無力症	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
胸部不快感	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
胸痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪寒	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
不快感	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)
顔面浮腫	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	4 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.6)	10 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (4.0)	4 (2.2)	1 (0.5)	0 (0.0)	5 (2.7)	14 (3.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	15 (3.5)
異常感	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.8)	6 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.4)	5 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.7)	11 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (2.5)
冷感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
酩酊感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
熱感	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
宿酔	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.8)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.7)
インフルエンザ様疾患	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位疼痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感	8 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (3.3)	20 (8.1)	4 (1.6)	0 (0.0)	24 (9.7)	4 (2.2)	3 (1.6)	0 (0.0)	7 (3.8)	24 (5.6)	7 (1.6)	0 (0.0)	31 (7.2)

表 2.7.6.5.1-31　重症度別有害事象（SS）（続き）

	Placebo				Nalmefene 20 mg				Nalmefene 10 mg				Nalmefene Total			
	(N=245)				(N=248)				(N=184)				(N=432)			
System organ class	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
Preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態																
疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
発熱	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (1.2)	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (1.2)	3 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.6)	5 (1.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	6 (1.4)
口渇	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	8 (3.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	9 (3.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	10 (2.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	11 (2.5)
末梢腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
注射部位腫脹	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
早期満腹	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)	4 (1.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	4 (0.9)	2 (0.5)	0 (0.0)	6 (1.4)
アルコール性肝疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
慢性肝炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
肝硬変	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
肝機能異常	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
脂肪肝	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
免疫系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	6 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (1.4)
過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
季節性アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	5 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.2)
感染症および寄生虫症	100 (40.8)	4 (1.6)	0 (0.0)	104 (42.4)	67 (27.0)	7 (2.8)	0 (0.0)	74 (29.8)	39 (21.2)	4 (2.2)	0 (0.0)	43 (23.4)	106 (24.5)	11 (2.5)	0 (0.0)	117 (27.1)
口角口唇炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
アニサキス症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
結膜炎	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
膀胱炎	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.2)	4 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.9)
せつ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
胃腸炎	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	3 (1.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	4 (1.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.1)	4 (0.9)	2 (0.5)	0 (0.0)	6 (1.4)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
歯肉炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
帯状疱疹	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
膿痂疹	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
インフルエンザ	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (1.2)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.1)	3 (0.7)	2 (0.5)	0 (0.0)	5 (1.2)

表 2.7.6.5.1-31　重症度別有害事象（SS）（続き）

	Placebo				Nalmefene 20 mg				Nalmefene 10 mg				Nalmefene Total			
	(N=245)				(N=248)				(N=184)				(N=432)			
System organ class	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
Preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
感染症および寄生虫症																
鼻咽頭炎	90 (36.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	91 (37.1)	52 (21.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	54 (21.8)	37 (20.1)	3 (1.6)	0 (0.0)	40 (21.7)	89 (20.6)	5 (1.2)	0 (0.0)	94 (21.8)
食道カンジダ症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外耳炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
中耳炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯周炎	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
咽頭炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	5 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.2)
鼻炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
副鼻腔炎	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足部白癬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
外陰部腟カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
ヘリコバクター感染	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性腸炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
細菌性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
カンジダ性子宮頚管炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	15 (6.1)	4 (1.6)	0 (0.0)	19 (7.8)	8 (3.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	9 (3.6)	7 (3.8)	0 (0.0)	1 (0.5)	8 (4.3)	15 (3.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	17 (3.9)
偶発的過量投与	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
出血性吻合部潰瘍	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
節足動物刺傷	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
転倒	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
大腿骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
足骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
骨折	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭部損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
熱射病	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
靭帯捻挫	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
肋骨骨折	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
脊椎圧迫骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)

表 2.7.6.5.1-31　重症度別有害事象（SS）（続き）

	Placebo				Nalmefene 20 mg				Nalmefene 10 mg				Nalmefene Total			
	(N=245)				(N=248)				(N=184)				(N=432)			
System organ class	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
Preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
傷害、中毒および処置合併症																
擦過傷	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
挫傷	3 (1.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	4 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
創傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
熱傷	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
靭帯損傷	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸部損傷	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳擦過傷	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯牙破折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
外傷後頚部症候群	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	25 (10.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	26 (10.6)	32 (12.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	32 (12.9)	18 (9.8)	2 (1.1)	0 (0.0)	20 (10.9)	50 (11.6)	2 (0.5)	0 (0.0)	52 (12.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
血中ビリルビン増加	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
血中コレステロール増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
血中クレアチニン増加	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
血中カリウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
血中カリウム増加	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧上昇	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	4 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.2)	7 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (1.6)
血中プロラクチン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
血中プロラクチン増加	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	6 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.4)	2 (1.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	3 (1.6)	8 (1.9)	1 (0.2)	0 (0.0)	9 (2.1)
血中トリグリセリド増加	6 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.4)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
心電図QT延長	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)

表 2.7.6.5.1-31　重症度別有害事象（SS）（続き）

	Placebo				Nalmefene 20 mg				Nalmefene 10 mg				Nalmefene Total			
	(N=245)				(N=248)				(N=184)				(N=432)			
System organ class	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
Preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
臨床検査																
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
尿中ブドウ糖	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
尿中ブドウ糖陽性	3 (1.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	4 (1.6)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
尿中血陽性	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
肝機能検査異常	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
前立腺特異性抗原増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
赤血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
体重増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.6)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	5 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.2)
白血球数減少	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.7)
白血球数増加	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
尿中蛋白陽性	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
尿中ケトン体陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査値上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
代謝および栄養障害	4 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.6)	17 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	17 (6.9)	11 (6.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	13 (7.1)	28 (6.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	30 (6.9)
脱水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
糖尿病	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
高カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
ビタミン欠乏症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
食欲亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
食欲減退	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	13 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (5.2)	9 (4.9)	2 (1.1)	0 (0.0)	11 (6.0)	22 (5.1)	2 (0.5)	0 (0.0)	24 (5.6)
高脂血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)

表 2.7.6.5.1-31　重症度別有害事象（SS）（続き）

	Placebo				Nalmefene 20 mg				Nalmefene 10 mg				Nalmefene Total			
	(N=245)				(N=248)				(N=184)				(N=432)			
System organ class	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
Preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
筋骨格系および結合組織障害	20 (8.2)	2 (0.8)	0 (0.0)	22 (9.0)	20 (8.1)	5 (2.0)	0 (0.0)	25 (10.1)	12 (6.5)	3 (1.6)	0 (0.0)	15 (8.2)	32 (7.4)	8 (1.9)	0 (0.0)	40 (9.3)
関節痛	6 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.4)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	4 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.9)
関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
背部痛	9 (3.7)	2 (0.8)	0 (0.0)	11 (4.5)	5 (2.0)	3 (1.2)	0 (0.0)	8 (3.2)	3 (1.6)	3 (1.6)	0 (0.0)	6 (3.3)	8 (1.9)	6 (1.4)	0 (0.0)	14 (3.2)
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
筋攣縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
筋力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
筋骨格痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
筋肉痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	4 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	6 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (1.4)
頚部痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
変形性脊椎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)
弾発指	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
筋骨格硬直	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	4 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.9)
筋骨格不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
靭帯炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乳頭腫	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	52 (21.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	53 (21.6)	87 (35.1)	13 (5.2)	0 (0.0)	100 (40.3)	53 (28.8)	9 (4.9)	1 (0.5)	63 (34.2)	140 (32.4)	22 (5.1)	1 (0.2)	163 (37.7)
健忘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
自律神経失調	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
灼熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
注意力障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)	4 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.5)	3 (0.7)	0 (0.0)	5 (1.2)
浮動性めまい	9 (3.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	10 (4.1)	43 (17.3)	8 (3.2)	0 (0.0)	51 (20.6)	14 (7.6)	5 (2.7)	1 (0.5)	20 (10.9)	57 (13.2)	13 (3.0)	1 (0.2)	71 (16.4)
体位性めまい	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
異常感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
味覚異常	6 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.4)	5 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.0)	4 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.2)	9 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (2.1)
頭部不快感	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
頭痛	19 (7.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	20 (8.2)	24 (9.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	24 (9.7)	18 (9.8)	3 (1.6)	0 (0.0)	21 (11.4)	42 (9.7)	3 (0.7)	0 (0.0)	45 (10.4)

表 2.7.6.5.1-31　重症度別有害事象（SS）（続き）

	Placebo				Nalmefene 20 mg				Nalmefene 10 mg				Nalmefene Total			
	(N=245)				(N=248)				(N=184)				(N=432)			
System organ class	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
Preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
神経系障害																
知覚過敏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
感覚鈍麻	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	4 (1.6)	1 (0.4)	0 (0.0)	5 (2.0)	3 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.6)	7 (1.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	8 (1.9)
仮面状顔貌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
記憶障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
精神的機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
単麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
ミオクローヌス	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
神経痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鎮静	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
傾眠	17 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	17 (6.9)	38 (15.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	39 (15.7)	18 (9.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	18 (9.8)	56 (13.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	57 (13.2)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
嗅覚減退	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
睡眠の質低下	5 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.0)	3 (1.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	4 (1.6)	5 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.7)	8 (1.9)	1 (0.2)	0 (0.0)	9 (2.1)
精神障害	12 (4.9)	3 (1.2)	0 (0.0)	15 (6.1)	38 (15.3)	8 (3.2)	0 (0.0)	46 (18.5)	22 (12.0)	7 (3.8)	0 (0.0)	29 (15.8)	60 (13.9)	15 (3.5)	0 (0.0)	75 (17.4)
激越	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
アルコールによる宿酔	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	3 (1.2)	2 (0.8)	0 (0.0)	5 (2.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	4 (0.9)	2 (0.5)	0 (0.0)	6 (1.4)
アルコール症	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
予期不安	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
不安	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (1.2)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.1)	3 (0.7)	2 (0.5)	0 (0.0)	5 (1.2)
無感情	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
抑うつ気分	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.9)
うつ病	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
不快気分	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
初期不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
不眠症	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	16 (6.5)	4 (1.6)	0 (0.0)	20 (8.1)	11 (6.0)	4 (2.2)	0 (0.0)	15 (8.2)	27 (6.3)	8 (1.9)	0 (0.0)	35 (8.1)
易刺激性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
リビドー減退	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
気力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
中期不眠症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	8 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (3.2)	5 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.7)	13 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (3.0)

表 2.7.6.5.1-31　重症度別有害事象（SS）（続き）

	Placebo				Nalmefene 20 mg				Nalmefene 10 mg				Nalmefene Total			
	(N=245)				(N=248)				(N=184)				(N=432)			
System organ class	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
Preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
精神障害																
気分動揺	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
悪夢	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
パニック発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
落ち着きのなさ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
睡眠障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
ストレス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
自殺念慮	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
無為	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
アルコール離脱症候群	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
抑うつ症状	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
感情不安定	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
性的興奮障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
早朝覚醒型不眠症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
腎および尿路障害	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (1.2)	0 (0.0)	4 (1.6)	2 (1.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	3 (1.6)	3 (0.7)	4 (0.9)	0 (0.0)	7 (1.6)
尿路結石	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
排尿困難	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
夜間頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	0 (0.0)	3 (0.7)
生殖系および乳房障害	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	7 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (2.8)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	9 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (2.1)
月経困難症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
勃起増強	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	4 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.9)
不正子宮出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
月経前症候群	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
勃起不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

表 2.7.6.5.1-31　重症度別有害事象（SS）（続き）

	Placebo				Nalmefene 20 mg				Nalmefene 10 mg				Nalmefene Total			
	(N=245)				(N=248)				(N=184)				(N=432)			
System organ class	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
Preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (3.7)	9 (3.6)	1 (0.4)	0 (0.0)	10 (4.0)	9 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (4.9)	18 (4.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	19 (4.4)
息詰まり感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
咳嗽	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
咽喉乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
呼吸困難	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.6)	4 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.9)
喉頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
鼻閉	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
気胸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
呼吸異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
アレルギー性鼻炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
鼻漏	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喘鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
上気道の炎症	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
口腔咽頭不快感	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
口腔咽頭痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	6 (2.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	7 (2.9)	17 (6.9)	1 (0.4)	0 (0.0)	18 (7.3)	8 (4.3)	2 (1.1)	0 (0.0)	10 (5.4)	25 (5.8)	3 (0.7)	0 (0.0)	28 (6.5)
ざ瘡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
冷汗	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
皮膚炎	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アトピー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
薬疹	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
多形紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
多汗症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
過角化	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
寝汗	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)

表 2.7.6.5.1-31　重症度別有害事象（SS）（続き）

	Placebo				Nalmefene				Nalmefene							
					20 mg				10 mg				Total			
	(N=245)				(N=248)				(N=184)				(N=432)			
System organ class	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
Preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
皮膚および皮下組織障害																
そう痒症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
丘疹性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
脂漏性皮膚炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
蕁麻疹	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	4 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.6)	2 (1.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	3 (1.6)	6 (1.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	7 (1.6)
全身性そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)
血管障害	7 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (2.9)	8 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (3.2)	6 (3.3)	1 (0.5)	0 (0.0)	7 (3.8)	14 (3.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	15 (3.5)
高血圧	4 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.6)	4 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	4 (0.9)	1 (0.2)	0 (0.0)	5 (1.2)
低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
起立性低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
末梢冷感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
ほてり	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	4 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.2)	7 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (1.6)
製品の問題	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器不具合	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA Ver. 19.0

TEAE = treatment-emergent adverse event.

For an event occurring more than once in the same subject, the event with higher severity will be used for tabulation.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 14.1.1.3-20 より作成＞

(11) 副作用

表 2.7.6.5.1-32　すべての副作用（SS）

	Placebo	Nalmefene		
		20 mg	10 mg	Total
System organ class	(N=245)	(N=248)	(N=184)	(N=432)
Preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total number of subjects with drug-related TEAEs	91 (37.1)	176 (71.0)	131 (71.2)	307 (71.1)
血液およびリンパ系障害	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.5)	2 (0.5)
白血球減少症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
リンパ節症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
汎血球減少症	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
血小板減少症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	3 (1.2)	13 (5.2)	8 (4.3)	21 (4.9)
第一度房室ブロック	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
動悸	2 (0.8)	12 (4.8)	5 (2.7)	17 (3.9)
頻脈	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.5)
心室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
耳および迷路障害	0 (0.0)	8 (3.2)	3 (1.6)	11 (2.5)
耳鳴	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
回転性めまい	0 (0.0)	6 (2.4)	2 (1.1)	8 (1.9)
聴力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
耳不快感	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
内分泌障害	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	2 (0.5)
高プロラクチン血症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	2 (0.5)
眼障害	2 (0.8)	5 (2.0)	2 (1.1)	7 (1.6)
眼の異常感	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.5)
眼刺激	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
眼痛	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
眼瞼浮腫	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
羞明	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
視力障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動揺視	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
胃腸障害	25 (10.2)	110 (44.4)	75 (40.8)	185 (42.8)
腹部不快感	4 (1.6)	8 (3.2)	6 (3.3)	14 (3.2)
腹部膨満	3 (1.2)	7 (2.8)	4 (2.2)	11 (2.5)
腹痛	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (1.1)	3 (0.7)
下腹部痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
上腹部痛	1 (0.4)	4 (1.6)	0 (0.0)	4 (0.9)
便秘	2 (0.8)	11 (4.4)	4 (2.2)	15 (3.5)
下痢	1 (0.4)	8 (3.2)	3 (1.6)	11 (2.5)
口内乾燥	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.5)	2 (0.5)
消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
胃炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	10 (4.1)	77 (31.0)	57 (31.0)	134 (31.0)
口腔内不快感	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
流涎過多	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)

表 2.7.6.5.1-32　すべての副作用（SS）（続き）

	Placebo	Nalmefene		
		20 mg	10 mg	Total
System organ class	(N=245)	(N=248)	(N=184)	(N=432)
Preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
胃腸障害				
嘔吐	1 (0.4)	27 (10.9)	11 (6.0)	38 (8.8)
口腔知覚不全	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口の感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
口の錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (7.3)	45 (18.1)	21 (11.4)	66 (15.3)
無力症	1 (0.4)	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.5)
胸部不快感	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
悪寒	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
不快感	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.5)	2 (0.5)
顔面浮腫	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	2 (0.8)	6 (2.4)	5 (2.7)	11 (2.5)
異常感	2 (0.8)	5 (2.0)	5 (2.7)	10 (2.3)
冷感	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
酩酊感	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.5)
熱感	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
宿酔	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.5)	2 (0.5)
倦怠感	5 (2.0)	22 (8.9)	7 (3.8)	29 (6.7)
疼痛	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
発熱	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
口渇	2 (0.8)	9 (3.6)	2 (1.1)	11 (2.5)
末梢腫脹	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
早期満腹	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	1 (0.4)	3 (1.2)	1 (0.5)	4 (0.9)
慢性肝炎	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
肝硬変	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
肝機能異常	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.5)	2 (0.5)
免疫系障害	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	2 (0.5)
過敏症	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
季節性アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	3 (1.2)	3 (1.2)	1 (0.5)	4 (0.9)
口角口唇炎	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
せつ	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
歯肉炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
帯状疱疹	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
食道カンジダ症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性吻合部潰瘍	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5.1-32　すべての副作用（SS）（続き）

	Placebo	Nalmefene		
		20 mg	10 mg	Total
System organ class	(N=245)	(N=248)	(N=184)	(N=432)
Preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
臨床検査	13 (5.3)	22 (8.9)	11 (6.0)	33 (7.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)	3 (0.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	2 (0.8)	1 (0.5)	3 (0.7)
血中ビリルビン増加	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.5)	2 (0.5)
血中クレアチニン増加	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
血中カリウム減少	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
血圧上昇	1 (0.4)	2 (0.8)	2 (1.1)	4 (0.9)
血中プロラクチン減少	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.5)
血中プロラクチン増加	1 (0.4)	6 (2.4)	3 (1.6)	9 (2.1)
血中トリグリセリド増加	2 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.5)
心電図QT延長	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	3 (1.2)	0 (0.0)	3 (0.7)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中血陽性	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.5)
肝機能検査異常	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
赤血球数減少	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
体重増加	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
白血球数減少	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
白血球数増加	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
尿中蛋白陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
尿中ケトン体陽性	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査値上昇	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
代謝および栄養障害	3 (1.2)	12 (4.8)	10 (5.4)	22 (5.1)
食欲亢進	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
食欲減退	3 (1.2)	11 (4.4)	9 (4.9)	20 (4.6)
高脂血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	6 (2.4)	4 (2.2)	10 (2.3)
関節痛	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
背部痛	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
筋力低下	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
筋骨格硬直	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (1.1)	4 (0.9)
筋骨格不快感	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	2 (0.5)
神経系障害	43 (17.6)	97 (39.1)	56 (30.4)	153 (35.4)
健忘	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
自律神経失調	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
灼熱感	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
注意力障害	0 (0.0)	4 (1.6)	1 (0.5)	5 (1.2)
浮動性めまい	9 (3.7)	49 (19.8)	20 (10.9)	69 (16.0)
体位性めまい	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
異常感覚	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)

表 2.7.6.5.1-32　すべての副作用（SS）（続き）

System organ class Preferred term	Placebo (N=245) n (%)	Nalmefene 20 mg (N=248) n (%)	 10 mg (N=184) n (%)	 Total (N=432) n (%)
神経系障害				
味覚異常	6 (2.4)	5 (2.0)	4 (2.2)	9 (2.1)
頭部不快感	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	2 (0.5)
頭痛	13 (5.3)	21 (8.5)	18 (9.8)	39 (9.0)
知覚過敏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
感覚鈍麻	1 (0.4)	5 (2.0)	3 (1.6)	8 (1.9)
仮面状顔貌	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
記憶障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
精神的機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
ミオクローヌス	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
鎮静	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
傾眠	15 (6.1)	38 (15.3)	17 (9.2)	55 (12.7)
振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
嗅覚減退	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
睡眠の質低下	5 (2.0)	4 (1.6)	4 (2.2)	8 (1.9)
精神障害	4 (1.6)	39 (15.7)	22 (12.0)	61 (14.1)
激越	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
アルコールによる宿酔	1 (0.4)	4 (1.6)	0 (0.0)	4 (0.9)
アルコール症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
予期不安	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
不安	0 (0.0)	2 (0.8)	1 (0.5)	3 (0.7)
無感情	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
抑うつ気分	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)	3 (0.7)
不快気分	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
初期不眠症	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
不眠症	0 (0.0)	17 (6.9)	13 (7.1)	30 (6.9)
易刺激性	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (1.1)	3 (0.7)
リビドー減退	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
気力低下	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
中期不眠症	1 (0.4)	7 (2.8)	5 (2.7)	12 (2.8)
気分動揺	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
パニック発作	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
落ち着きのなさ	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
睡眠障害	0 (0.0)	2 (0.8)	1 (0.5)	3 (0.7)
無為	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.5)
抑うつ症状	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
性的興奮障害	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
早朝覚醒型不眠症	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
腎および尿路障害	1 (0.4)	4 (1.6)	2 (1.1)	6 (1.4)
排尿困難	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
夜間頻尿	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	2 (0.5)
頻尿	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)	3 (0.7)

表 2.7.6.5.1-32　すべての副作用（SS）（続き）

	Placebo	Nalmefene		
		20 mg	10 mg	Total
System organ class	(N=245)	(N=248)	(N=184)	(N=432)
Preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
生殖系および乳房障害	1 (0.4)	5 (2.0)	1 (0.5)	6 (1.4)
勃起増強	0 (0.0)	3 (1.2)	1 (0.5)	4 (0.9)
不正子宮出血	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
月経前症候群	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
勃起不全	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1.2)	6 (2.4)	5 (2.7)	11 (2.5)
息詰まり感	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
咽喉乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
呼吸困難	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.5)
鼻閉	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
呼吸異常	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
喘鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
喉頭不快感	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	2 (0.5)
口腔咽頭不快感	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
口腔咽頭痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	2 (0.8)	12 (4.8)	5 (2.7)	17 (3.9)
冷汗	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
皮膚炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乾燥	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
湿疹	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
多形紅斑	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
多汗症	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)	3 (0.7)
寝汗	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	2 (0.5)
そう痒症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
丘疹性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
蕁麻疹	0 (0.0)	4 (1.6)	0 (0.0)	4 (0.9)
全身性そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.5)
血管障害	5 (2.0)	6 (2.4)	4 (2.2)	10 (2.3)
高血圧	2 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.5)
低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
起立性低血圧	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
末梢冷感	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
ほてり	3 (1.2)	3 (1.2)	3 (1.6)	6 (1.4)

MedDRA Ver. 19.0

TEAE = treatment-emergent adverse event.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 14.1.1.3-17 より作成＞

(12) 重症度別副作用

表 2.7.6.5.1-33　重症度別副作用（SS）

	Placebo				Nalmefene 20 mg				Nalmefene 10 mg				Nalmefene Total			
	(N=245)				(N=248)				(N=184)				(N=432)			
System organ class	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
Preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total number of subjects with drug-related TEAEs	89 (36.3)	2 (0.8)	0 (0.0)	91 (37.1)	142 (57.3)	33 (13.3)	1 (0.4)	176 (71.0)	107 (58.2)	22 (12.0)	2 (1.1)	131 (71.2)	249 (57.6)	55 (12.7)	3 (0.7)	307 (71.1)
血液およびリンパ系障害	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
白血球減少症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
リンパ節症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
汎血球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
血小板減少症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	10 (4.0)	3 (1.2)	0 (0.0)	13 (5.2)	7 (3.8)	1 (0.5)	0 (0.0)	8 (4.3)	17 (3.9)	4 (0.9)	0 (0.0)	21 (4.9)
第一度房室ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
動悸	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	9 (3.6)	3 (1.2)	0 (0.0)	12 (4.8)	5 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.7)	14 (3.2)	3 (0.7)	0 (0.0)	17 (3.9)
頻脈	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
心室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
耳および迷路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.0)	3 (1.2)	0 (0.0)	8 (3.2)	3 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.6)	8 (1.9)	3 (0.7)	0 (0.0)	11 (2.5)
耳鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	3 (1.2)	0 (0.0)	6 (2.4)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	5 (1.2)	3 (0.7)	0 (0.0)	8 (1.9)
聴力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
耳不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
内分泌障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
高プロラクチン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
眼障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.8)	4 (1.6)	1 (0.4)	0 (0.0)	5 (2.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	6 (1.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	7 (1.6)
眼の異常感	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
眼刺激	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
眼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
眼瞼浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
羞明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
視力障害	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動揺視	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

表 2.7.6.5.1-33　重症度別副作用（SS）（続き）

	Placebo				Nalmefene 20 mg				Nalmefene 10 mg				Nalmefene Total			
	(N=245)				(N=248)				(N=184)				(N=432)			
System organ class	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
Preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
胃腸障害	25 (10.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	25 (10.2)	90 (36.3)	19 (7.7)	1 (0.4)	110 (44.4)	65 (35.3)	9 (4.9)	1 (0.5)	75 (40.8)	155 (35.9)	28 (6.5)	2 (0.5)	185 (42.8)
腹部不快感	4 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.6)	7 (2.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	8 (3.2)	6 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (3.3)	13 (3.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	14 (3.2)
腹部膨満	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	7 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (2.8)	4 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.2)	11 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (2.5)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
下腹部痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
上腹部痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (1.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	4 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.9)
便秘	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	11 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (4.4)	4 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.2)	15 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (3.5)
下痢	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	8 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (3.2)	3 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.6)	11 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (2.5)
口内乾燥	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
胃炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	10 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (4.1)	63 (25.4)	13 (5.2)	1 (0.4)	77 (31.0)	50 (27.2)	6 (3.3)	1 (0.5)	57 (31.0)	113 (26.2)	19 (4.4)	2 (0.5)	134 (31.0)
口腔内不快感	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
流涎過多	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
嘔吐	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	19 (7.7)	7 (2.8)	1 (0.4)	27 (10.9)	6 (3.3)	4 (2.2)	1 (0.5)	11 (6.0)	25 (5.8)	11 (2.5)	2 (0.5)	38 (8.8)
口腔知覚不全	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口の感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
口の錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (6.9)	1 (0.4)	0 (0.0)	18 (7.3)	39 (15.7)	6 (2.4)	0 (0.0)	45 (18.1)	16 (8.7)	4 (2.2)	1 (0.5)	21 (11.4)	55 (12.7)	10 (2.3)	1 (0.2)	66 (15.3)
無力症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
胸部不快感	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
悪寒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
不快感	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)
顔面浮腫	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	6 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.4)	4 (2.2)	1 (0.5)	0 (0.0)	5 (2.7)	10 (2.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	11 (2.5)
異常感	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.8)	5 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.0)	5 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.7)	10 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (2.3)
冷感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
酩酊感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
熱感	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
宿酔	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)

表 2.7.6.5.1-33　重症度別副作用（SS）（続き）

	Placebo				Nalmefene 20 mg				Nalmefene 10 mg				Nalmefene Total			
	(N=245)				(N=248)				(N=184)				(N=432)			
System organ class	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
Preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態																
倦怠感	5 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.0)	18 (7.3)	4 (1.6)	0 (0.0)	22 (8.9)	4 (2.2)	3 (1.6)	0 (0.0)	7 (3.8)	22 (5.1)	7 (1.6)	0 (0.0)	29 (6.7)
疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
口渇	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	8 (3.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	9 (3.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	10 (2.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	11 (2.5)
末梢腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
早期満腹	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.8)	0 (0.0)	3 (1.2)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	4 (0.9)
慢性肝炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
肝硬変	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
肝機能異常	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
免疫系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
季節性アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	4 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.9)
口角口唇炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
せつ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
歯肉炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
食道カンジダ症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性吻合部潰瘍	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	13 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (5.3)	22 (8.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	22 (8.9)	10 (5.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	11 (6.0)	32 (7.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	33 (7.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
血中ビリルビン増加	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
血中クレアチニン増加	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

表 2.7.6.5.1-33　重症度別副作用（SS）（続き）

	Placebo				Nalmefene				Nalmefene							
					20 mg				10 mg				Total			
	(N=245)				(N=248)				(N=184)				(N=432)			
System organ class	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
Preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
臨床検査																
血中カリウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
血圧上昇	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	4 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.9)
血中プロラクチン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
血中プロラクチン増加	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	6 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.4)	2 (1.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	3 (1.6)	8 (1.9)	1 (0.2)	0 (0.0)	9 (2.1)
血中トリグリセリド増加	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
心電図QT延長	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中血陽性	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
肝機能検査異常	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
赤血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
体重増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
白血球数減少	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
白血球数増加	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
尿中蛋白陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
尿中ケトン体陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査値上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
代謝および栄養障害	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	12 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (4.8)	8 (4.3)	2 (1.1)	0 (0.0)	10 (5.4)	20 (4.6)	2 (0.5)	0 (0.0)	22 (5.1)
食欲亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
食欲減退	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	11 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (4.4)	7 (3.8)	2 (1.1)	0 (0.0)	9 (4.9)	18 (4.2)	2 (0.5)	0 (0.0)	20 (4.6)
高脂血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	6 (2.4)	4 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.2)	9 (2.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	10 (2.3)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
筋力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
筋骨格硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	4 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.9)
筋骨格不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)

表 2.7.6.5.1-33　重症度別副作用（SS）（続き）

	Placebo				Nalmefene 20 mg				Nalmefene 10 mg				Nalmefene Total			
	(N=245)				(N=248)				(N=184)				(N=432)			
System organ class	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
Preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
神経系障害	42 (17.1)	1 (0.4)	0 (0.0)	43 (17.6)	84 (33.9)	13 (5.2)	0 (0.0)	97 (39.1)	47 (25.5)	8 (4.3)	1 (0.5)	56 (30.4)	131 (30.3)	21 (4.9)	1 (0.2)	153 (35.4)
健忘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
自律神経失調	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
灼熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
注意力障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)	4 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.5)	3 (0.7)	0 (0.0)	5 (1.2)
浮動性めまい	8 (3.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	9 (3.7)	41 (16.5)	8 (3.2)	0 (0.0)	49 (19.8)	14 (7.6)	5 (2.7)	1 (0.5)	20 (10.9)	55 (12.7)	13 (3.0)	1 (0.2)	69 (16.0)
体位性めまい	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
異常感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
味覚異常	6 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.4)	5 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.0)	4 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.2)	9 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (2.1)
頭部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
頭痛	12 (4.9)	1 (0.4)	0 (0.0)	13 (5.3)	21 (8.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	21 (8.5)	15 (8.2)	3 (1.6)	0 (0.0)	18 (9.8)	36 (8.3)	3 (0.7)	0 (0.0)	39 (9.0)
知覚過敏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
感覚鈍麻	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	4 (1.6)	1 (0.4)	0 (0.0)	5 (2.0)	3 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.6)	7 (1.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	8 (1.9)
仮面状顔貌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
記憶障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
精神的機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
ミオクローヌス	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
鎮静	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
傾眠	15 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (6.1)	37 (14.9)	1 (0.4)	0 (0.0)	38 (15.3)	17 (9.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	17 (9.2)	54 (12.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	55 (12.7)
振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
嗅覚減退	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
睡眠の質低下	5 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.0)	3 (1.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	4 (1.6)	4 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.2)	7 (1.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	8 (1.9)
精神障害	4 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.6)	32 (12.9)	7 (2.8)	0 (0.0)	39 (15.7)	18 (9.8)	4 (2.2)	0 (0.0)	22 (12.0)	50 (11.6)	11 (2.5)	0 (0.0)	61 (14.1)
激越	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
アルコールによる宿酔	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)	4 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	4 (0.9)
アルコール症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
予期不安	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
不安	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.8)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.7)
無感情	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
抑うつ気分	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)

表 2.7.6.5.1-33　重症度別副作用（SS）（続き）

	Placebo				Nalmefene 20 mg				Nalmefene 10 mg				Nalmefene Total			
	(N=245)				(N=248)				(N=184)				(N=432)			
System organ class	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
Preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
精神障害																
不快気分	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
初期不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (5.6)	3 (1.2)	0 (0.0)	17 (6.9)	9 (4.9)	4 (2.2)	0 (0.0)	13 (7.1)	23 (5.3)	7 (1.6)	0 (0.0)	30 (6.9)
易刺激性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
リビドー減退	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
気力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
中期不眠症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	7 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (2.8)	5 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.7)	12 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (2.8)
気分動揺	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
パニック発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
落ち着きのなさ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
睡眠障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
無為	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
抑うつ症状	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
性的興奮障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
早朝覚醒型不眠症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
腎および尿路障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.2)	0 (0.0)	4 (1.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.5)	4 (0.9)	0 (0.0)	6 (1.4)
排尿困難	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
夜間頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	0 (0.0)	3 (0.7)
生殖系および乳房障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	5 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	6 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (1.4)
勃起増強	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	4 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.9)
不正子宮出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
月経前症候群	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
勃起不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	5 (2.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	6 (2.4)	5 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.7)	10 (2.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	11 (2.5)
息詰まり感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
咽喉乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
呼吸困難	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
鼻閉	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

表 2.7.6.5.1-33　重症度別副作用（SS）（続き）

	Placebo				Nalmefene				Nalmefene							
					20 mg				10 mg				Total			
	(N=245)				(N=248)				(N=184)				(N=432)			
System organ class	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
Preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害																
呼吸異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
喘鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
喉頭不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
口腔咽頭不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
口腔咽頭痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	11 (4.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	12 (4.8)	4 (2.2)	1 (0.5)	0 (0.0)	5 (2.7)	15 (3.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	17 (3.9)
冷汗	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
皮膚炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
多形紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
多汗症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)
寝汗	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
そう痒症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
丘疹性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.9)
全身性そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)
血管障害	5 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.0)	6 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.4)	4 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.2)	10 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (2.3)
高血圧	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
起立性低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
末梢冷感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
ほてり	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	3 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.6)	6 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (1.4)

MedDRA Ver. 19.0

TEAE = treatment-emergent adverse event.

For an event occurring more than once in the same subject, the event with higher severity will be used for tabulation.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 14.1.1.3-21 より作成＞

(13) 投与中止に至った有害事象一覧表

表 2.7.6.5.1-34　投与中止に至った有害事象一覧表（SS）

Treatment group	Subject ID	Sex Age (years)	Preferred term	Days since first IMP[a] (days) Days since last IMP[b] (days) Outcome Duration[c] (days)	Causality Severity	Seriousness Action regarding IMP
Placebo	[redacted]	[redacted]	鼻咽頭炎	54 0 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED 3	NOT RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
	[redacted]	[redacted]	疲労	0 0 RECOVERED/RESOLVED 7	RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
			傾眠	0 0 RECOVERED/RESOLVED 7	RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
			鼻咽頭炎	38 0 RECOVERED/RESOLVED 4	NOT RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
Placebo	[redacted]	[redacted]	視力障害	0 0 RECOVERED/RESOLVED 7	RELATED MODERATE	N DRUG WITHDRAWN
			異常感	0 0 RECOVERED/RESOLVED 7	RELATED MODERATE	N DRUG WITHDRAWN
			浮動性めまい	0 0 RECOVERED/RESOLVED 7	RELATED MODERATE	N DRUG WITHDRAWN
			頭痛	0 0 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED 8	RELATED MODERATE	N DRUG WITHDRAWN
Placebo	[redacted]	[redacted]	頭痛	7 0 RECOVERED/RESOLVED 162	RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
			感覚鈍麻	154 0 RECOVERING/RESOLVING 15	NOT RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
			鼻咽頭炎	162 0 RECOVERED/RESOLVED 2	NOT RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
	[redacted]	[redacted]	鼻咽頭炎	52 0 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED 12	NOT RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN

表 2.7.6.5.1-34　投与中止に至った有害事象一覧表（SS）（続き）

Treatment group	Subject ID	Sex Age (years)	Preferred term	Days since first IMP[a] (days) Days since last IMP[b] (days) Outcome Duration[c] (days)	Causality Severity	Seriousness Action regarding IMP
Placebo	[redacted]	[redacted]	鼻咽頭炎	81 0 RECOVERED/RESOLVED 14	NOT RELATED MODERATE	N DOSE NOT CHANGED
			鼻咽頭炎	161 0 RECOVERING/RESOLVING 7	NOT RELATED MODERATE	N DRUG WITHDRAWN
	[redacted]	[redacted]	神経痛	130 0 RECOVERED/RESOLVED 7	NOT RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
	[redacted]	[redacted]	うつ病	98 1 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED 1	NOT RELATED MODERATE	N DRUG WITHDRAWN
Placebo	[redacted]	[redacted]	鼻咽頭炎	127 1 RECOVERED/RESOLVED 7	NOT RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
	[redacted]	[redacted]	鼻咽頭炎	51 1 RECOVERED/RESOLVED 3	NOT RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
	[redacted]	[redacted]	出血性吻合部潰瘍	107 0 RECOVERED/RESOLVED 16	RELATED MODERATE	Y DRUG WITHDRAWN
Nalmefene 20 mg	[redacted]	[redacted]	耳不快感	0 0 RECOVERED/RESOLVED 8	RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
Nalmefene 20 mg	[redacted]		灼熱感	0 0 RECOVERED/RESOLVED 15	RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
			性的興奮障害	0 0 RECOVERED/RESOLVED 15	RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
			動悸	51 2 RECOVERED/RESOLVED 2	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			悪心	51 2 RECOVERED/RESOLVED 27	RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED

表 2.7.6.5.1-34　投与中止に至った有害事象一覧表（SS）（続き）

Treatment group	Subject ID	Sex Age (years)	Preferred term	Days since first IMP[a] (days) Days since last IMP[b] (days) Outcome Duration[c] (days)	Causality Severity	Seriousness Action regarding IMP
Nalmefene 20 mg	[redacted]		パニック発作	51 2 RECOVERED/RESOLVED 2	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
	[redacted]	[redacted]	悪心	0 0 RECOVERED/RESOLVED 3	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			嘔吐	0 0 RECOVERED/RESOLVED 3	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			浮動性めまい	0 0 RECOVERED/RESOLVED 3	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
Nalmefene 20 mg	[redacted]		頭痛	0 0 RECOVERED/RESOLVED 3	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			傾眠	0 0 RECOVERED/RESOLVED 3	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
	[redacted]	[redacted]	嘔吐	0 0 RECOVERED/RESOLVED 2	RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
			宿酔	0 0 RECOVERED/RESOLVED 24	RELATED MODERATE	N DRUG WITHDRAWN
Nalmefene 20 mg	[redacted]		嘔吐	8 0 RECOVERED/RESOLVED 2	RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
			嘔吐	16 0 RECOVERED/RESOLVED 2	RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
			嘔吐	21 0 RECOVERED/RESOLVED 2	RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
	[redacted]	[redacted]	浮動性めまい	0 0 RECOVERED/RESOLVED 2	RELATED MODERATE	N DRUG WITHDRAWN

表 2.7.6.5.1-34　投与中止に至った有害事象一覧表（SS）（続き）

Treatment group	Subject ID	Sex Age (years)	Preferred term	Days since first IMP[a] (days) Days since last IMP[b] (days) Outcome Duration[c] (days)	Causality Severity	Seriousness Action regarding IMP
Nalmefene 20 mg	[redacted]	[redacted]	口渇	0 0 RECOVERED/RESOLVED 3	RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
			睡眠の質低下	0 0 RECOVERED/RESOLVED 3	RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
			不正子宮出血	8 0 RECOVERED/RESOLVED 12	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			白血球数増加	21 2 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED 1	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
Nalmefene 20 mg	[redacted]		尿中ケトン体陽性	21 2 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED 1	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
	[redacted]	[redacted]	動悸	0 0 RECOVERED/RESOLVED 4	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			羞明	0 0 RECOVERED/RESOLVED 4	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			悪心	0 0 RECOVERED/RESOLVED 4	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
Nalmefene 20 mg	[redacted]		感覚鈍麻	0 0 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED 8	RELATED MODERATE	N DRUG WITHDRAWN
			不安	0 0 RECOVERED/RESOLVED 4	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			睡眠障害	0 0 RECOVERED/RESOLVED 4	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
	[redacted]	[redacted]	下痢	0 0 RECOVERED/RESOLVED 4	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN

表 2.7.6.5.1-34　投与中止に至った有害事象一覧表（SS）（続き）

Treatment group	Subject ID	Sex Age (years)	Preferred term	Days since first IMP[a] (days) Days since last IMP[b] (days) Outcome Duration[c] (days)	Causality Severity	Seriousness Action regarding IMP
Nalmefene 20 mg	[redacted]		浮動性めまい	0 0 RECOVERED/RESOLVED 4	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
	[redacted]	[redacted]	浮動性めまい	0 0 RECOVERED/RESOLVED 4	RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
			仮面状顔貌	1 0 RECOVERED/RESOLVED 2	RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
			不眠症	3 0 RECOVERED/RESOLVED 2	RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
Nalmefene 20 mg	[redacted]		多形紅斑	22 0 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED 11	RELATED MODERATE	N DRUG WITHDRAWN
	[redacted]	[redacted]	悪心	0 0 RECOVERED/RESOLVED 8	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			嘔吐	0 0 RECOVERED/RESOLVED 8	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
	[redacted]	[redacted]	食欲減退	3 2 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED 26	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
Nalmefene 20 mg	[redacted]		傾眠	3 2 RECOVERED/RESOLVED 26	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			嘔吐	15 0 RECOVERED/RESOLVED 14	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			味覚異常	15 0 RECOVERED/RESOLVED 14	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			気分動揺	15 0 RECOVERED/RESOLVED 14	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN

表 2.7.6.5.1-34　投与中止に至った有害事象一覧表（SS）（続き）

Treatment group	Subject ID	Sex Age (years)	Preferred term	Days since first IMP[a] (days) Days since last IMP[b] (days) Outcome Duration[c] (days)	Causality Severity	Seriousness Action regarding IMP
Nalmefene 20 mg	[redacted]	[redacted]	腹部不快感	0 0 RECOVERED/RESOLVED 2	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			異常感	0 0 RECOVERED/RESOLVED 7	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			味覚異常	0 0 RECOVERED/RESOLVED 7	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			不眠症	0 0 RECOVERED/RESOLVED 7	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
Nalmefene 20 mg	[redacted]		無為	0 0 RECOVERED/RESOLVED 13	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			腹痛	7 7 RECOVERED/RESOLVED 7	NOT RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
	[redacted]	[redacted]	下痢	0 0 RECOVERED/RESOLVED 2	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			悪心	0 0 RECOVERED/RESOLVED 5	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
Nalmefene 20 mg	[redacted]		浮動性めまい	0 0 RECOVERED/RESOLVED 5	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			頭痛	0 0 RECOVERED/RESOLVED 5	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			多汗症	0 0 RECOVERED/RESOLVED 2	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
	[redacted]	[redacted]	動悸	14 0 RECOVERED/RESOLVED 15	RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED

表 2.7.6.5.1-34　投与中止に至った有害事象一覧表（SS）（続き）

Treatment group	Subject ID	Sex Age (years)	Preferred term	Days since first IMP[a] (days) Days since last IMP[b] (days) Outcome Duration[c] (days)	Causality Severity	Seriousness Action regarding IMP
Nalmefene 20 mg	[redacted]		易刺激性	14 0 RECOVERED/RESOLVED 15	RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
			慢性肝炎	41 1 RECOVERED/RESOLVED 14	RELATED MODERATE	Y DRUG WITHDRAWN
	[redacted]	[redacted]	不眠症	0 0 RECOVERED/RESOLVED 2	RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
			悪心	1 1 RECOVERED/RESOLVED 70	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
Nalmefene 20 mg	[redacted]		口渇	1 1 RECOVERED/RESOLVED 24	RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
			頭痛	1 1 RECOVERED/RESOLVED 24	RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
			傾眠	7 0 RECOVERED/RESOLVED 18	RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
	[redacted]	[redacted]	悪心	0 0 RECOVERED/RESOLVED 5	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
Nalmefene 20 mg	[redacted]		抑うつ気分	0 0 RECOVERED/RESOLVED 5	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
	[redacted]	[redacted]	嘔吐	0 0 RECOVERED/RESOLVED 2	RELATED MODERATE	N DRUG WITHDRAWN
			眼瞼浮腫	1 1 RECOVERED/RESOLVED 14	RELATED MODERATE	N DOSE NOT CHANGED
	[redacted]	[redacted]	動悸	0 0 RECOVERED/RESOLVED 2	RELATED MODERATE	N DRUG WITHDRAWN

表 2.7.6.5.1-34　投与中止に至った有害事象一覧表（SS）（続き）

Treatment group	Subject ID	Sex Age (years)	Preferred term	Days since first IMP[a] (days) Days since last IMP[b] (days) Outcome Duration[c] (days)	Causality Severity	Seriousness Action regarding IMP
Nalmefene 20 mg	[redacted]		悪心	0 0 RECOVERED/RESOLVED 2	RELATED MODERATE	N DRUG WITHDRAWN
			口渇	0 0 RECOVERED/RESOLVED 2	RELATED MODERATE	N DRUG WITHDRAWN
			頻尿	0 0 RECOVERED/RESOLVED 2	RELATED MODERATE	N DRUG WITHDRAWN
	[redacted]	[redacted]	動悸	0 0 RECOVERED/RESOLVED 4	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
Nalmefene 20 mg	[redacted]		頭痛	0 0 RECOVERED/RESOLVED 4	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			口腔咽頭不快感	0 0 RECOVERED/RESOLVED 4	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
	[redacted]	[redacted]	悪心	7 0 RECOVERED/RESOLVED 3	RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
			悪心	61 0 RECOVERED/RESOLVED 3	RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
Nalmefene 20 mg	[redacted]		悪心	70 0 RECOVERED/RESOLVED 4	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			味覚異常	70 0 RECOVERED/RESOLVED 4	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
	[redacted]	[redacted]	倦怠感	0 0 RECOVERED/RESOLVED 5	RELATED MODERATE	N DRUG WITHDRAWN
			傾眠	0 0 RECOVERED/RESOLVED 5	RELATED MODERATE	N DRUG WITHDRAWN

表 2.7.6.5.1-34　投与中止に至った有害事象一覧表（SS）（続き）

Treatment group	Subject ID	Sex Age (years)	Preferred term	Days since first IMP[a] (days) Days since last IMP[b] (days) Outcome Duration[c] (days)	Causality Severity	Seriousness Action regarding IMP
Nalmefene 20 mg	[redacted]	[redacted]	動悸	0 0 RECOVERED/RESOLVED 1	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			悪心	0 0 RECOVERED/RESOLVED 1	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			浮動性めまい	0 0 RECOVERED/RESOLVED 1	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			頭痛	0 0 RECOVERED/RESOLVED 4	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
Nalmefene 20 mg	[redacted]		頭痛	4 0 RECOVERED/RESOLVED 2	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			悪心	8 0 RECOVERED/RESOLVED 2	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			頭痛	8 0 RECOVERED/RESOLVED 3	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
	[redacted]	[redacted]	悪心	1 1 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED 5	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
Nalmefene 20 mg	[redacted]	[redacted]	悪心	0 0 RECOVERED/RESOLVED 1	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			嘔吐	0 0 RECOVERED/RESOLVED 1	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			頭痛	0 0 RECOVERED/RESOLVED 21	RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
	[redacted]	[redacted]	帯状疱疹	65 0 RECOVERING/RESOLVING 20	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN

表 2.7.6.5.1-34　投与中止に至った有害事象一覧表（SS）（続き）

Treatment group	Subject ID	Sex Age (years)	Preferred term	Days since first IMP[a] (days) Days since last IMP[b] (days) Outcome Duration[c] (days)	Causality Severity	Seriousness Action regarding IMP
Nalmefene 20 mg	[redacted]	[redacted]	悪心	0 0 RECOVERED/RESOLVED 3	RELATED MODERATE	N DRUG WITHDRAWN
			浮動性めまい	0 0 RECOVERED/RESOLVED 3	RELATED MODERATE	N DRUG WITHDRAWN
			嘔吐	1 1 RECOVERED/RESOLVED 1	RELATED MODERATE	N DRUG WITHDRAWN
	[redacted]	[redacted]	悪心	0 0 RECOVERED/RESOLVED 3	RELATED MODERATE	N DRUG WITHDRAWN
Nalmefene 20 mg	[redacted]		初期不眠症	0 0 RECOVERED/RESOLVED 2	RELATED MODERATE	N DRUG WITHDRAWN
			息詰まり感	0 0 RECOVERED/RESOLVED 3	RELATED MODERATE	N DRUG WITHDRAWN
			下痢	6 6 RECOVERED/RESOLVED 2	NOT RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
	[redacted]	[redacted]	浮動性めまい	1 0 RECOVERED/RESOLVED 6	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
Nalmefene 20 mg	[redacted]		頭痛	1 0 RECOVERED/RESOLVED 6	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
	[redacted]	[redacted]	腹部不快感	0 0 RECOVERED/RESOLVED 9	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			浮動性めまい	0 0 RECOVERED/RESOLVED 9	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			ほてり	0 0 RECOVERED/RESOLVED 9	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN

表 2.7.6.5.1-34　投与中止に至った有害事象一覧表（SS）（続き）

Treatment group	Subject ID	Sex Age (years)	Preferred term	Days since first IMP[a] (days) Days since last IMP[b] (days) Outcome Duration[c] (days)	Causality Severity	Seriousness Action regarding IMP
Nalmefene 20 mg	[redacted]	[redacted]	浮動性めまい	0 0 RECOVERED/RESOLVED 1	RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
			浮動性めまい	11 1 RECOVERED/RESOLVED 1	RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
			浮動性めまい	14 1 RECOVERED/RESOLVED 1	RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
			疲労	21 0 RECOVERED/RESOLVED 2	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
Nalmefene 20 mg	[redacted]	[redacted]	回転性めまい	1 0 RECOVERED/RESOLVED 7	RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
			悪心	1 0 RECOVERED/RESOLVED 60	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			頭痛	1 0 RECOVERED/RESOLVED 7	RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
			浮動性めまい	14 0 RECOVERED/RESOLVED 47	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
Nalmefene 20 mg	[redacted]		頭痛	14 0 RECOVERED/RESOLVED 47	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			不眠症	14 0 RECOVERED/RESOLVED 47	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
	[redacted]	[redacted]	悪心	0 0 RECOVERED/RESOLVED 5	RELATED MODERATE	N DRUG WITHDRAWN
			嘔吐	0 0 RECOVERED/RESOLVED 5	RELATED MODERATE	N DRUG WITHDRAWN

表 2.7.6.5.1-34　投与中止に至った有害事象一覧表（SS）（続き）

Treatment group	Subject ID	Sex Age (years)	Preferred term	Days since first IMP[a] (days) Days since last IMP[b] (days) Outcome Duration[c] (days)	Causality Severity	Seriousness Action regarding IMP
Nalmefene 20 mg	[redacted]		健忘	0 0 RECOVERED/RESOLVED 2	RELATED MODERATE	N DRUG WITHDRAWN
	[redacted]	[redacted]	浮動性めまい	0 0 RECOVERED/RESOLVED 4	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			不眠症	0 0 RECOVERED/RESOLVED 4	RELATED MODERATE	N DRUG WITHDRAWN
	[redacted]	[redacted]	注意力障害	0 0 RECOVERED/RESOLVED 2	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
Nalmefene 20 mg	[redacted]		浮動性めまい	0 0 RECOVERED/RESOLVED 2	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			不眠症	0 0 RECOVERED/RESOLVED 2	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			多汗症	0 0 RECOVERED/RESOLVED 2	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			抑うつ気分	1 1 RECOVERED/RESOLVED 3	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
Nalmefene 20 mg	[redacted]	[redacted]	動悸	0 0 RECOVERED/RESOLVED 15	RELATED MODERATE	N DOSE NOT CHANGED
			悪心	0 0 RECOVERED/RESOLVED 15	RELATED MODERATE	N DOSE NOT CHANGED
			食欲減退	0 0 RECOVERED/RESOLVED 64	RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
			注意力障害	0 0 RECOVERED/RESOLVED 106	RELATED MODERATE	N DOSE NOT CHANGED

表 2.7.6.5.1-34　投与中止に至った有害事象一覧表（SS）（続き）

Treatment group	Subject ID	Sex Age (years)	Preferred term	Days since first IMP[a] (days) Days since last IMP[b] (days) Outcome Duration[c] (days)	Causality Severity	Seriousness Action regarding IMP
Nalmefene 20 mg	[redacted]		浮動性めまい	0 0 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED 106	RELATED MODERATE	N DRUG WITHDRAWN
			記憶障害	0 0 RECOVERED/RESOLVED 15	RELATED MODERATE	N DOSE NOT CHANGED
			不安	0 0 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED 106	RELATED MODERATE	N DRUG WITHDRAWN
			不眠症	0 0 RECOVERED/RESOLVED 15	RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
Nalmefene 20 mg	[redacted]		落ち着きのなさ	0 0 RECOVERED/RESOLVED 15	RELATED MODERATE	N DOSE NOT CHANGED
			頻尿	0 0 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED 106	RELATED MODERATE	N DRUG WITHDRAWN
			自殺念慮	7 2 RECOVERED/RESOLVED 8	NOT RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
			冷感	63 0 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED 43	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
Nalmefene 20 mg	[redacted]		気力低下	63 0 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED 43	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			心電図QT延長	105 6 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED 1	NOT RELATED MILD	N NOT APPLICABLE
	[redacted]	[redacted]	嘔吐	0 0 RECOVERED/RESOLVED 3	RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
			鼻咽頭炎	8 1 RECOVERED/RESOLVED 5	NOT RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED

表 2.7.6.5.1-34　投与中止に至った有害事象一覧表（SS）（続き）

Treatment group	Subject ID	Sex Age (years)	Preferred term	Days since first IMP[a] (days) Days since last IMP[b] (days) Outcome Duration[c] (days)	Causality Severity	Seriousness Action regarding IMP
Nalmefene 20 mg	[redacted]		嘔吐	13 0 RECOVERED/RESOLVED 21	RELATED MODERATE	N DRUG WITHDRAWN
			食欲減退	13 0 RECOVERED/RESOLVED 20	NOT RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
			抑うつ気分	13 0 RECOVERED/RESOLVED 20	NOT RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
	[redacted]	[redacted]	嘔吐	0 0 RECOVERED/RESOLVED 3	RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
Nalmefene 20 mg	[redacted]		背部痛	4 0 RECOVERED/RESOLVED 2	NOT RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
			回転性めまい	8 0 RECOVERED/RESOLVED 5	NOT RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
			嘔吐	8 0 RECOVERED/RESOLVED 5	RELATED MODERATE	N DRUG WITHDRAWN
			鼻咽頭炎	17 9 RECOVERED/RESOLVED 3	NOT RELATED MILD	N NOT APPLICABLE
Nalmefene 20 mg	[redacted]	[redacted]	浮動性めまい	0 0 RECOVERED/RESOLVED 2	RELATED MODERATE	N DRUG WITHDRAWN
			頭痛	0 0 RECOVERED/RESOLVED 2	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			不眠症	0 0 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED 2	RELATED MODERATE	N DRUG WITHDRAWN
	[redacted]	[redacted]	悪心	1 0 RECOVERED/RESOLVED 57	RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED

表 2.7.6.5.1-34　投与中止に至った有害事象一覧表（SS）（続き）

Treatment group	Subject ID	Sex Age (years)	Preferred term	Days since first IMP[a] (days) Days since last IMP[b] (days) Outcome Duration[c] (days)	Causality Severity	Seriousness Action regarding IMP
Nalmefene 20 mg	[redacted]		細菌性肺炎	48 0 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED 10	NOT RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
	[redacted]	[redacted]	悪心	0 0 RECOVERED/RESOLVED 3	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			浮動性めまい	0 0 RECOVERED/RESOLVED 3	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
	[redacted]	[redacted]	悪心	0 0 RECOVERED/RESOLVED 3	RELATED SEVERE	N DRUG WITHDRAWN
Nalmefene 20 mg	[redacted]		嘔吐	0 0 RECOVERED/RESOLVED 2	RELATED SEVERE	N DRUG WITHDRAWN
			筋力低下	0 0 RECOVERED/RESOLVED 2	RELATED MODERATE	N DRUG WITHDRAWN
			浮動性めまい	0 0 RECOVERED/RESOLVED 2	RELATED MODERATE	N DRUG WITHDRAWN
			鼻咽頭炎	6 6 RECOVERED/RESOLVED 2	NOT RELATED MILD	N NOT APPLICABLE
Nalmefene 20 mg	[redacted]	[redacted]	動悸	0 0 RECOVERED/RESOLVED 2	RELATED MODERATE	N DOSE NOT CHANGED
			悪心	0 0 RECOVERED/RESOLVED 2	RELATED MODERATE	N DOSE NOT CHANGED
			睡眠の質低下	0 0 RECOVERED/RESOLVED 2	RELATED MODERATE	N DOSE NOT CHANGED
			悪心	4 0 RECOVERED/RESOLVED 2	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN

表 2.7.6.5.1-34　投与中止に至った有害事象一覧表（SS）（続き）

Treatment group	Subject ID	Sex Age (years)	Preferred term	Days since first IMP[a] (days) Days since last IMP[b] (days) Outcome Duration[c] (days)	Causality Severity	Seriousness Action regarding IMP
Nalmefene 20 mg	[redacted]		予期不安	4 0 RECOVERED/RESOLVED 2	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
	[redacted]	[redacted]	悪心	0 0 RECOVERED/RESOLVED 36	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			倦怠感	0 0 RECOVERED/RESOLVED 14	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			頭痛	0 0 RECOVERED/RESOLVED 36	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
Nalmefene 20 mg	[redacted]		傾眠	0 0 RECOVERED/RESOLVED 36	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
	[redacted]	[redacted]	悪心	0 0 RECOVERED/RESOLVED 4	RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
			悪心	10 0 RECOVERED/RESOLVED 3	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
	[redacted]	[redacted]	耳鳴	0 0 RECOVERED/RESOLVED 3	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
Nalmefene 20 mg	[redacted]		下痢	0 0 RECOVERED/RESOLVED 3	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			浮動性めまい	0 0 RECOVERED/RESOLVED 3	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			感覚鈍麻	0 0 RECOVERED/RESOLVED 3	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
	[redacted]	[redacted]	回転性めまい	0 0 RECOVERED/RESOLVED 2	RELATED MODERATE	N DRUG WITHDRAWN

表 2.7.6.5.1-34　投与中止に至った有害事象一覧表（SS）（続き）

Treatment group	Subject ID	Sex Age (years)	Preferred term	Days since first IMP[a] (days) Days since last IMP[b] (days) Outcome Duration[c] (days)	Causality Severity	Seriousness Action regarding IMP
Nalmefene 20 mg	[redacted]		悪心	0 0 RECOVERED/RESOLVED 1	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			倦怠感	0 0 RECOVERED/RESOLVED 6	RELATED MODERATE	N DRUG WITHDRAWN
			頭痛	0 0 RECOVERED/RESOLVED 5	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			多汗症	0 0 RECOVERED/RESOLVED 1	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
Nalmefene 20 mg	[redacted]		便秘	1 1 RECOVERED/RESOLVED 7	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
Nalmefene 10 mg	[redacted]	[redacted]	原発性アルドステロン症	104 0 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED 9	NOT RELATED MODERATE	N DRUG WITHDRAWN
	[redacted]	[redacted]	筋骨格硬直	0 0 RECOVERED/RESOLVED 17	RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
			傾眠	0 0 RECOVERED/RESOLVED 17	RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
Nalmefene 10 mg	[redacted]		前立腺特異性抗原増加	169 1 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED 2	NOT RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
	[redacted]	[redacted]	傾眠	0 0 RECOVERED/RESOLVED 4	RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
			うつ病	56 2 RECOVERED/RESOLVED 36	NOT RELATED MODERATE	N DRUG WITHDRAWN
	[redacted]	[redacted]	悪心	0 0 RECOVERED/RESOLVED 2	RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED

表 2.7.6.5.1-34　投与中止に至った有害事象一覧表（SS）（続き）

Treatment group	Subject ID	Sex Age (years)	Preferred term	Days since first IMP[a] (days) Days since last IMP[b] (days) Outcome Duration[c] (days)	Causality Severity	Seriousness Action regarding IMP
Nalmefene 10 mg	[redacted]		嘔吐	0 0 RECOVERED/RESOLVED 2	RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
			浮動性めまい	0 0 RECOVERING/RESOLVING 9	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			動悸	1 1 RECOVERED/RESOLVED 1	RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
	[redacted]	[redacted]	動悸	0 0 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED 15	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
Nalmefene 10 mg	[redacted]		腹部不快感	0 0 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED 15	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			浮動性めまい	0 0 RECOVERED/RESOLVED 11	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			睡眠の質低下	0 0 RECOVERED/RESOLVED 9	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			感覚鈍麻	11 4 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED 4	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
Nalmefene 10 mg	[redacted]		排尿困難	11 4 RECOVERED/RESOLVED 3	RELATED MODERATE	N DRUG WITHDRAWN
	[redacted]	[redacted]	悪心	0 0 RECOVERED/RESOLVED 3	RELATED MODERATE	N DRUG WITHDRAWN
			嘔吐	0 0 RECOVERED/RESOLVED 2	RELATED MODERATE	N DRUG WITHDRAWN
			疲労	0 0 RECOVERED/RESOLVED 3	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN

表 2.7.6.5.1-34　投与中止に至った有害事象一覧表（SS）（続き）

Treatment group	Subject ID	Sex Age (years)	Preferred term	Days since first IMP[a] (days) Days since last IMP[b] (days) Outcome Duration[c] (days)	Causality Severity	Seriousness Action regarding IMP
Nalmefene 10 mg	[redacted]		食欲減退	0 0 RECOVERED/RESOLVED 3	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			注意力障害	0 0 RECOVERED/RESOLVED 2	RELATED MODERATE	N DRUG WITHDRAWN
			浮動性めまい	0 0 RECOVERED/RESOLVED 3	RELATED MODERATE	N DRUG WITHDRAWN
			不眠症	0 0 RECOVERED/RESOLVED 2	RELATED MODERATE	N DRUG WITHDRAWN
Nalmefene 10 mg	[redacted]	[redacted]	激越	1 0 RECOVERED/RESOLVED 12	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			不眠症	1 0 RECOVERED/RESOLVED 11	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
	[redacted]	[redacted]	悪心	0 0 RECOVERED/RESOLVED 2	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			中期不眠症	0 0 RECOVERED/RESOLVED 2	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
Nalmefene 10 mg	[redacted]	[redacted]	悪心	0 0 RECOVERED/RESOLVED 7	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			疲労	0 0 RECOVERED/RESOLVED 7	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			浮動性めまい	0 0 RECOVERED/RESOLVED 7	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			味覚異常	0 0 RECOVERED/RESOLVED 4	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN

表 2.7.6.5.1-34　投与中止に至った有害事象一覧表（SS）（続き）

Treatment group	Subject ID	Sex Age (years)	Preferred term	Days since first IMP[a] (days) Days since last IMP[b] (days) Outcome Duration[c] (days)	Causality Severity	Seriousness Action regarding IMP
Nalmefene 10 mg	[redacted]		鼻咽頭炎	13 10 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED 2	NOT RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
	[redacted]	[redacted]	悪心	0 0 RECOVERED/RESOLVED 6	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			聴力低下	3 0 RECOVERED/RESOLVED 5	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			無感情	3 0 RECOVERED/RESOLVED 3	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
Nalmefene 10 mg	[redacted]	[redacted]	下痢	0 0 RECOVERED/RESOLVED 17	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			味覚異常	0 0 RECOVERED/RESOLVED 36	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			嘔吐	1 0 RECOVERED/RESOLVED 1	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			悪心	8 0 RECOVERED/RESOLVED 9	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
Nalmefene 10 mg	[redacted]		頭痛	11 0 RECOVERED/RESOLVED 2	RELATED MODERATE	N DRUG WITHDRAWN
	[redacted]	[redacted]	悪心	0 0 RECOVERED/RESOLVED 2	RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
			嘔吐	14 0 RECOVERED/RESOLVED 2	RELATED MODERATE	N DRUG WITHDRAWN
			嘔吐	17 1 RECOVERED/RESOLVED 2	RELATED MODERATE	N DRUG WITHDRAWN

表 2.7.6.5.1-34　投与中止に至った有害事象一覧表（SS）（続き）

Treatment group	Subject ID	Sex Age (years)	Preferred term	Days since first IMP[a] (days) Days since last IMP[b] (days) Outcome Duration[c] (days)	Causality Severity	Seriousness Action regarding IMP
Nalmefene 10 mg	[redacted]	[redacted]	腹部膨満	0 0 RECOVERED/RESOLVED 33	RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
			悪心	0 0 RECOVERED/RESOLVED 3	RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
			悪心	67 0 RECOVERED/RESOLVED 8	RELATED MODERATE	N DRUG WITHDRAWN
	[redacted]	[redacted]	浮動性めまい	30 0 RECOVERED/RESOLVED 3	RELATED MODERATE	N DRUG WITHDRAWN
Nalmefene 10 mg	[redacted]		心房細動	46 16 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED 11	NOT RELATED MODERATE	N NOT APPLICABLE
	[redacted]	[redacted]	悪心	0 0 RECOVERED/RESOLVED 3	RELATED SEVERE	N DRUG WITHDRAWN
			嘔吐	0 0 RECOVERED/RESOLVED 3	RELATED SEVERE	N DRUG WITHDRAWN
			浮動性めまい	0 0 RECOVERED/RESOLVED 3	RELATED SEVERE	N DRUG WITHDRAWN
Nalmefene 10 mg	[redacted]	[redacted]	不眠症	0 0 RECOVERED/RESOLVED 2	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			冷汗	0 0 RECOVERED/RESOLVED 2	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
	[redacted]	[redacted]	悪心	0 0 RECOVERED/RESOLVED 9	RELATED MODERATE	N DRUG WITHDRAWN
			浮動性めまい	0 0 RECOVERED/RESOLVED 9	RELATED MODERATE	N DRUG WITHDRAWN

表 2.7.6.5.1-34　投与中止に至った有害事象一覧表（SS）（続き）

Treatment group	Subject ID	Sex Age (years)	Preferred term	Days since first IMP[a] (days) Days since last IMP[b] (days) Outcome Duration[c] (days)	Causality Severity	Seriousness Action regarding IMP
Nalmefene 10 mg	[redacted]	[redacted]	嘔吐	0 0 RECOVERED/RESOLVED 2	RELATED MODERATE	N DRUG WITHDRAWN
	[redacted]	[redacted]	悪心	0 0 RECOVERED/RESOLVED 2	RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
			傾眠	7 0 RECOVERED/RESOLVED 1	RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
			傾眠	10 0 RECOVERED/RESOLVED 3	RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
Nalmefene 10 mg	[redacted]		眼乾燥	31 0 RECOVERED/RESOLVED 54	RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
			口内乾燥	31 0 RECOVERED/RESOLVED 54	RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
			心室性期外収縮	84 6 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED 4	RELATED MODERATE	N DRUG WITHDRAWN
			尿中血陽性	84 6 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED 4	RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
Nalmefene 10 mg	[redacted]	[redacted]	食欲減退	7 0 RECOVERED/RESOLVED 76	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			頭痛	7 0 RECOVERED/RESOLVED 76	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
	[redacted]	[redacted]	大腿骨骨折	79 1 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED 5	NOT RELATED SEVERE	Y DRUG WITHDRAWN
			頭部損傷	79 1 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED 5	NOT RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED

表 2.7.6.5.1-34　投与中止に至った有害事象一覧表（SS）（続き）

Treatment group	Subject ID	Sex Age (years)	Preferred term	Days since first IMP[a] (days) Days since last IMP[b] (days) Outcome Duration[c] (days)	Causality Severity	Seriousness Action regarding IMP
Nalmefene 10 mg	[redacted]		脊椎圧迫骨折	79 1 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED 5	NOT RELATED MODERATE	Y DOSE NOT CHANGED
	[redacted]	[redacted]	悪心	0 0 RECOVERED/RESOLVED 1	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			傾眠	0 0 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED 23	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			不眠症	0 0 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED 23	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
Nalmefene 10 mg	[redacted]		歯牙破折	8 0 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED 15	NOT RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
			頭痛	14 1 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED 9	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			結膜出血	22 9 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED 1	NOT RELATED MILD	N NOT APPLICABLE
	[redacted]	[redacted]	消化不良	0 0 RECOVERED/RESOLVED 57	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
Nalmefene 10 mg	[redacted]		頭部不快感	0 0 RECOVERED/RESOLVED 57	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			鼻咽頭炎	4 1 RECOVERED/RESOLVED 2	NOT RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
	[redacted]	[redacted]	頭痛	0 0 RECOVERED/RESOLVED 13	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
	[redacted]	[redacted]	不眠症	0 0 RECOVERED/RESOLVED 7	RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED

表 2.7.6.5.1-34　投与中止に至った有害事象一覧表（SS）（続き）

Treatment group	Subject ID	Sex Age (years)	Preferred term	Days since first IMP[a] (days) Days since last IMP[b] (days) Outcome Duration[c] (days)	Causality Severity	Seriousness Action regarding IMP
Nalmefene 10 mg	[redacted]		易刺激性	0 0 RECOVERED/RESOLVED 7	RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
			感覚鈍麻	1 0 RECOVERED/RESOLVED 59	RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
			咽頭炎	27 1 RECOVERED/RESOLVED 2	RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
			不眠症	51 0 RECOVERED/RESOLVED 9	RELATED MODERATE	N DRUG WITHDRAWN
Nalmefene 10 mg	[redacted]		易刺激性	51 0 RECOVERED/RESOLVED 9	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			節足動物刺傷	60 8 RECOVERED/RESOLVED 6	NOT RELATED MILD	N NOT APPLICABLE
	[redacted]	[redacted]	便秘	1 0 RECOVERED/RESOLVED 5	NOT RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
			倦怠感	1 0 RECOVERED/RESOLVED 5	RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
Nalmefene 10 mg	[redacted]		食欲減退	1 0 RECOVERED/RESOLVED 5	RELATED MODERATE	N DRUG WITHDRAWN
	[redacted]	[redacted]	倦怠感	0 0 RECOVERED/RESOLVED 4	RELATED MODERATE	N DRUG WITHDRAWN
	[redacted]	[redacted]	悪心	0 0 RECOVERED/RESOLVED 15	RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
			便秘	6 0 RECOVERED/RESOLVED 100	RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED

表 2.7.6.5.1-34　投与中止に至った有害事象一覧表（SS）（続き）

Treatment group	Subject ID	Sex Age (years)	Preferred term	Days since first IMP[a] (days) Days since last IMP[b] (days) Outcome Duration[c] (days)	Causality Severity	Seriousness Action regarding IMP
Nalmefene 10 mg	[redacted]		浮動性めまい	7 0 RECOVERED/RESOLVED 99	RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
			鼻咽頭炎	81 0 RECOVERED/RESOLVED 5	NOT RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
	[redacted]	[redacted]	嘔吐	0 0 RECOVERED/RESOLVED 1	RELATED MODERATE	N DOSE NOT CHANGED
			倦怠感	0 0 RECOVERED/RESOLVED 5	RELATED MODERATE	N DOSE NOT CHANGED
Nalmefene 10 mg	[redacted]		頭痛	0 0 RECOVERED/RESOLVED 5	RELATED MODERATE	N DOSE NOT CHANGED
			倦怠感	9 0 RECOVERED/RESOLVED 4	RELATED MODERATE	N DRUG WITHDRAWN
			食欲減退	9 0 RECOVERED/RESOLVED 4	RELATED MODERATE	N DRUG WITHDRAWN
			頭痛	9 0 RECOVERED/RESOLVED 4	RELATED MODERATE	N DRUG WITHDRAWN
Nalmefene 10 mg	[redacted]	[redacted]	悪心	17 0 RECOVERED/RESOLVED 2	RELATED MILD	N DOSE NOT CHANGED
			悪心	35 0 RECOVERED/RESOLVED 2	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
	[redacted]	[redacted]	浮動性めまい	0 0 RECOVERED/RESOLVED 2	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			頭痛	0 0 RECOVERED/RESOLVED 4	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN

表 2.7.6.5.1-34　投与中止に至った有害事象一覧表（SS）（続き）

Treatment group	Subject ID	Sex Age (years)	Preferred term	Days since first IMP[a] (days) Days since last IMP[b] (days) Outcome Duration[c] (days)	Causality Severity	Seriousness Action regarding IMP
Nalmefene 10 mg	[redacted]		易刺激性	0 0 RECOVERED/RESOLVED 2	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			全身性そう痒症	0 0 RECOVERED/RESOLVED 4	RELATED MODERATE	N DRUG WITHDRAWN
	[redacted]	[redacted]	悪心	0 0 RECOVERED/RESOLVED 3	RELATED MODERATE	N DRUG WITHDRAWN
			浮動性めまい	0 0 RECOVERED/RESOLVED 3	RELATED MODERATE	N DRUG WITHDRAWN
Nalmefene 10 mg	[redacted]	[redacted]	悪心	0 0 RECOVERED/RESOLVED 4	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN
			頭痛	0 0 RECOVERED/RESOLVED 4	RELATED MILD	N DRUG WITHDRAWN

MedDRA Ver. 19.0

IMP = investigational medicinal product.

[a]Date of onset - date of first IMP administration

[b]Date of onset - date of last IMP administration

[c]Date of outcome - Date of onset + 1

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 14.1.1.3-83＞

2.7.6.5.1.5　死亡，その他の重篤な有害事象の叙述

(1)　死亡

Subject	[redacted]			**Category of Event**	Death			
Age	[redacted]	**Gender**	[redacted]	**Race**	[redacted]		**Ethnicity**	NOT HISPANIC OR LATINO
Treatment Exposure								
Treatment	**Dose**	**Treatment Exposure Date (Study Day)**						
NALMEFENE	10 mg	20[redacted] (Study Day 1) to 20[redacted] (Study Day 133)						
Adverse Event								
Investigator Term / Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn from study**	**Start Date (Study Day)**	**End Date (Study Day)**	**Relationship**	**Severity**	**Action to Drug**	**Outcome**
RHINITIS ALLERGIC / Rhinitis allergic アレルギー性鼻炎	No	No	20[redacted] (Study Day 78)	20[redacted] (Study Day 169)	NOT RELATED	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
UNKNOWN CAUSED DEATH / Death 死亡	Yes	No	20[redacted] (Study Day 169)	20[redacted] (Study Day 169)	RELATED	SEVERE	NOT APPLICABLE	FATAL
Relevant Medical History (Investigator Term / Preferred Name)				**Continuing**				
ALCOHOL DEPENDENCE / Alcoholism				Yes				
HYPERTENSION / Hypertension				Yes				
Concomitant Medications (Investigator Term / Preferred Name)								
AMLODIPINE BESILATE / AMLODIPINE BESILATE								
EPLERENONE / EPLERENONE								
FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE / FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE								
INDAPAMIDE / INDAPAMIDE								
OLMESARTAN MEDOXOMIL / OLMESARTAN MEDOXOMIL								
OLOPATADINE HYDROCHLORIDE / OLOPATADINE HYDROCHLORIDE								
UNISIA COMBINATION TABLETS HD / CANDESARTA								

MedDRA/J Ver. 19.0

被験者番号 [redacted] は，アルコール依存症を有する [redacted] 歳の[redacted]で，治験参加中に死亡した。治験責任又は分担医師は，当該事象を高度と判定し，ナルメフェン塩酸塩 10 mg との因果関係を関連性は否定できないと判断した。治験依頼者は当該事象とナルメフェン塩酸塩 10 mg との因果関係を関連性は否定できないと判断した。

被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（投与 1 日目）にナルメフェン塩酸塩 10 mg の治療期を開始した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（投与 133 日目），治験薬の最終服薬日となった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]時頃，治験実施医療機関は警察より重篤な有害事象である死亡の連絡を受けた。治験コーディネーターは約 1 週間前から次の来院（Visit 10）の確認のため被験者に連絡を試みたが，連絡が取れなかった。被験者は独居しており，警察が自宅にて死亡していた被験者を発見した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，治験責任又は分担医師は警察に情報提供を依頼したが，個人情報のため回答できないとのことであった。治験責任又は分担医師は被験者の家族とも連絡が取れなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，死因は不明であり，剖検は実施されなかった。

死亡について，死因が不明であることから治験薬との関連性を否定できず，治験責任又は分担医師は治験薬と関連性はあると判断した。

(2) その他の重篤の有害事象

Subject	[redacted]			**Category of Event**	Non-Fatal SAE			
Age	[redacted]	**Gender**	[redacted]	**Race**	[redacted]		**Ethnicity**	NOT HISPANIC OR LATINO
Treatment Exposure								
Treatment	**Dose**	**Treatment Exposure Date (Study Day)**						
NALMEFENE	20 mg	20[redacted] (Study Day 1) to 20[redacted] (Study Day 62)						
Adverse Event								
Investigator Term / Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn from study**	**Start Date (Study Day)**	**End Date (Study Day)**	**Relationship**	**Severity**	**Action to Drug**	**Outcome**
FEELING IRRITATED / Irritability 易刺激性	No	No	20[redacted] (Study Day 15)	20[redacted] (Study Day 29)	RELATED	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
PALPIFATIONS / Palpitations 動悸	No	No	20[redacted] (Study Day 15)	20[redacted] (Study Day 29)	RELATED	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
CHRONIC HEPATITIS AGGRAVATED / Chronic hepatitis 慢性肝炎	Yes	Yes	20[redacted] (Study Day 42)	20[redacted] (Study Day 55)	RELATED	MODERATE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED

Relevant Medical History (Investigator Term / Preferred Name)	**Continuing**
ALCOHOL DEPENDENCE / Alcoholism	Yes
ALCOHOLIC HEPATITIS / Hepatitis alcoholic	Yes
HYPERLIPIDAEMIA / Hyperlipidaemia	Yes
HYPERTENSION / Hypertension	Yes
MALAISE / Malaise	Yes
PANCREATIC ENZYME ABNORMALITY / Pancreatic enzyme abnormality	Yes
Concomitant Medications (Investigator Term / Preferred Name)	
FURSULTIAMIN HYDROCHLORIDE / FURSULTIAMINE HYDROCHLORIDE	
ACAMPROSATE CALCIUM / ACAMPROSATE CALCIUM	

MedDRA/J Ver. 19.0

被験者番号[redacted]は，アルコール依存症を有する[redacted]歳の[redacted]で，重篤と判断された慢性肝炎を発現した。治験責任又は分担医師は，当該事象を中等度と判定し，ナルメフェン塩酸塩 20 mg との因果関係を関連性は否定できないと判断した。治験依頼者は当該事象とナルメフェン塩酸塩 20 mg との因果関係を関連性は否定できないと判断した。

被験者は 20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日（投与 1 日目）にナルメフェン塩酸塩 20 mg の治療期を開始した。

20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日（投与 41 日目），被験者は他院（クリニック）を定期受診した際に実施した血液検査で AST 及び ALT がそれぞれ 268 U/L 及び

594 U/L と高値であり，肝機能の急性増悪を指摘され，入院設備のある他院（病院）を紹介された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（投与 42 日目），被験者は重篤な有害事象である慢性肝炎を発現した。被験者は他院（病院）で AST が 500 U/L 超，ALT が 200 U/L 超であることが確認され，入院した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（投与 43 日目），投薬等の治療はされず，被験者は安静にするよう指示を受けた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（投与 48 日目），他院（病院）での血液検査で，AST が 57 U/L，ALT が 286 U/L，γ-GTP が 346 U/L，及び総ビリルビンが 0.6 mg/dL［他院（病院）での基準範囲は，AST 10～40 U/L，ALT 5～45 U/L，γ-GTP 5～60 U/L，総ビリルビン 0.2～1.2 mg/dL］であった。MRI 検査が実施され，異常所見は認められなかった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（投与 50 日目），他院（病院）での血液検査値は安定しており，臨床経過が良好であると判断され，被験者は退院した。他院（クリニック）で，経過観察することになった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（投与 55 日目），肝機能検査値は高めではあるが安定していたため，治験責任又は分担医師は慢性肝炎の転帰を回復と判断した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（投与 57 日目），Visit 6 来院時に規定外検査が実施された（AST 82 U/L，ALT 239 U/L，γ-GTP 260 U/L，総ビリルビン 0.6 mg/dL）。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（投与 62 日目），治験薬の最終服薬日となった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，治験責任又は分担医師は治験の中止を判断し，被験者に電話で連絡した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，中止時検査が実施された（AST 20 U/L，ALT 25 U/L，γ-GTP 200 U/L，総ビリルビン 0.5 mg/dL）。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，治験責任又は分担医師は中止時検査の結果から，γ-GTP はやや高めではあるが，AST 及び ALT は基準値まで回復しており，今後の追跡は不要と判断した。

慢性肝炎の発現について，治験責任又は分担医師はアルコールによる影響が大きいと考えた。しかしながら，治験薬が肝代謝されること及び治験薬との因果関係を否定する合理的な理由がなかったことから，治験責任又は分担医師は治験薬との関連性はあると判断した。治験薬にはアルコール飲酒を抑制する効果が期待されており，肝機能の増悪の可能性は低いと考えられ，治験責任又は分担医師は治験薬の服薬が被験者の利益につながると判断し，被験者の治験薬の服薬継続を判断した。その後，治験責任又は分担医師は再考の上，治験薬との関連性が否定できないことから，治験の中止を判断した。

臨床検査結果

検査項目	20[redacted][a] （同意取得日）	20[redacted][b] （投与 41 日目）	20[redacted][c] （投与 43 日目）	20[redacted][c] （投与 44 日目）	20[redacted][c] （投与 48 日目）	20[redacted][a] （投与 57 日目）	20[redacted][a] （中止時）
AST（U/L）	107	268	213	208	57	82	20
ALT（U/L）	128	594	540	286	286	239	25
総ビリルビン（mg/dL）	1.0	-	0.7	0.8	0.6	0.6	0.5
γ-GTP（U/L）	271	252	278	346	346	260	200

[a] 中央臨床検査結果。基準範囲は，ALT 5～45 U/L，AST 10～40 U/L，総ビリルビン 0.2～1.2 mg/dL，γ-GTP 0～80 U/L。

[b] 他院（クリニック）での検査結果。基準範囲は，ALT 7～42 U/L，AST 10～35 U/L，γ-GTP 5～60 U/L。

[c] 他院（病院）での検査結果。基準範囲は，ALT 5～45 U/L，AST 10～40 U/L，総ビリルビン 0.2～1.2 mg/dL，γ-GTP 5～60 U/L。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した他院での臨床検査結果については，情報を入手していないため，未記載。

Subject	[redacted]		**Category of Event**	Non-Fatal SAE	
Age	[redacted]	**Gender**	[redacted]	**Race**	[redacted]	**Ethnicity**	NOT HISPANIC OR LATINO

Treatment Exposure

Treatment	**Dose**	**Treatment Exposure Date (Study Day)**
NALMEFENE	10 mg	20[redacted] (Study Day 1) to 20[redacted] (Study Day 79)

Adverse Event

Investigator Term / Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn from study**	**Start Date (Study Day)**	**End Date (Study Day)**	**Relationship**	**Severity**	**Action to Drug**	**Outcome**
RIGHT TROCHANTERIC FEMORAL FRACTURE / Femur fracture 大腿骨骨折	Yes	Yes	20[redacted] (Study Day 80)	20[redacted] (Study Day 84)	NOT RELATED	SEVERE	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
PARIETAL INCISION WOUND / Head injury 頭部損傷	No	No	20[redacted] (Study Day 80)	20[redacted] (Study Day 84)	NOT RELATED	MILD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
LUMBAR VERTEBRAL COMPRESSION FRACTURE L1 / Spinal compression fracture 脊椎圧迫骨折	Yes	No	20[redacted] (Study Day 80)	20[redacted] (Study Day 84)	NOT RELATED	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

Relevant Medical History (Investigator Term / Preferred Name)	**Continuing**
ALCOHOL DEPENDENCE / Alcoholism	Yes
DIABETES MELLITUS / Diabetes mellitus	Yes
HYPERLIPIDEMIA / Hyperlipidaemia	Yes

Concomitant Medications (Investigator Term / Preferred Name)

ACETAMINOPHEN / PARACETAMOL
ADSORBED TETANUS TOXOID / TETANUS VACCINE
BUPIVACAINE HYDROCHLORIDE HYDRATE / BUPIVACAINE HYDROCHLORIDE
CEFAZOLIN SODIUM / CEFAZOLIN SODIUM
EDOXABAN TOSILATE HYDRATE / EDOXABAN TOSILATE
HARTMANN'S SOL. / RINGER-LACTATE
INSULIN HUMAN / INSULIN HUMAN
MEPIVACAINE HYDROCHLORIDE / MEPIVACAINE HYDROCHLORIDE
METOCLOPRAMIDE / METOCLOPRAMIDE
MIDAZOLAM / MIDAZOLAM
POLYETHYLENE GLYCOL TREATED HUMAN ANTI-TETANUS IMMUNOGLOBULIN / IMMUNOGLOBULIN HUMAN ANTI-TETANUS
PRAVASTATIN SODIUM / PRAVASTATIN SODIUM
PROPOFOL / PROPOFOL
SITAGLIPTIN PHOSPHATE HYDRATE / SITAGLIPTIN PHOSPHATE
ZOLPIDEM TARTRATE / ZOLPIDEM TARTRATE

MedDRA/J Ver. 19.0

被験者番号 [redacted] は，アルコール依存症を有する [redacted] 歳の[redacted]で，重篤と判断された大腿骨骨折及び脊椎圧迫骨折を発現した。治験責任又は分担医師は，大腿骨骨折を高度，脊椎圧迫骨折を中等度と判定し，ナルメフェン塩酸塩 10 mg との因果関係を関連性は否定できると判断した。治験依頼者は当該事象とナルメフェン塩酸塩 10 mg との因果関係を関連性は否定できると判断した。

被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（投与 1 日目）にナルメフェン塩酸塩 10 mg の治療期を開始した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（投与 79 日目），治験薬の最終服薬日となった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，被験者は重篤な有害事象である大腿骨骨折及び脊椎圧迫骨折を発現した。被験者は自宅の屋根から転落して他院 A を受診した際，大腿骨骨折及び脊椎圧迫骨折と診断された後入院し，大腿骨骨折の手術を受けた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，治験実施医療機関は他院 A から，被験者が大腿骨骨折の手術を受け入院し，併用禁止薬であるインスリンヒト（遺伝子組換え）及びエドキサバントシル酸塩水和物（抗凝固剤）を使用したことについて電話連絡を受けた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，治験責任又は分担医師は併用禁止薬であるノボリン R［インスリンヒト（遺伝子組換え）］，ヒューマリン R［インスリンヒト（遺伝子組換え）］，及びエドキサバントシル酸塩水和物（抗凝固剤）が使用されたことから，治験の中止を判断した。同日，治験責任又は分担医師は他院 A から診療情報提供書を入手し，大腿骨骨折のほかに脊椎圧迫骨折が発現していることを確認した。また，治験責任又は分担医師は，被験者の転落時にめまい又はふらつきがなかったことを確認した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，治験責任又は分担医師は，脊椎圧迫骨折についても重篤な有害事象と判断した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，被験者は他院 A からリハビリのため，他院 B に転院した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，被験者は他院 B を退院した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，治験責任又は分担医師は，被験者がリハビリを継続しているため，転帰を未回復と判断した。

大腿骨骨折及び脊椎圧迫骨折は，被験者の転落による事象であり，転落時にめまい又はふらつきがなかったことから，治験責任又は分担医師は治験薬との関連性はないと判断した。

Subject	[redacted]			**Category of Event**	Non-Fatal SAE			
Age	[redacted]	**Gender**	[redacted]	**Race**	[redacted]		**Ethnicity**	NOT HISPANIC OR LATINO
Treatment Exposure								
Treatment	**Dose**	**Treatment Exposure Date (Study Day)**						
PLACEBO	0 mg	20[redacted] (Study Day 1) to 20[redacted] (Study Day 16)						
Adverse Event								
Investigator Term / Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn from study**	**Start Date (Study Day)**	**End Date (Study Day)**	**Relationship**	**Severity**	**Action to Drug**	**Outcome**
AGGRAVATION OF ALCOHOL DEPENDENCE / Alcoholism アルコール症	Yes	No	20[redacted] (Study Day 17)	20[redacted] (Study Day 92)	NOT RELATED	MODERATE	NOT APPLICABLE	RECOVERING/RESOLVING
Relevant Medical History (Investigator Term / Preferred Name)				**Continuing**				
ALCOHOL DEPENDENCE / Alcoholism				Yes				
Concomitant Medications (Investigator Term / Preferred Name)								
ACAMPROSATE CALCIUM / ACAMPROSATE CALCIUM								
CYANAMIDE / CYANAMIDE								
NIMETAZEPAM / NIMETAZEPAM								
ALCOLOLICS ANONYMOUS / ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS								

MedDRA/J Ver. 19.0

被験者番号 [redacted] は，アルコール依存症を有する [redacted]歳の[redacted]で，重篤と判断されたアルコール症（症例報告書記載名：Aggravation of alcohol dependence）を発現した。治験責任又は分担医師は，当該事象を中等度と判定し，プラセボとの因果関係を関連性は否定できると判断した。治験依頼者は当該事象とプラセボとの因果関係を関連性は否定できると判断した。

被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（投与 1 日目）にプラセボの治療期を開始した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（投与 15 日目），被験者は治験薬服薬 2 週間後（Visit 4）の来院予定であったが，飲酒後寝ており来院できない旨，被験者の家族から治験実施医療機関に連絡があった後，電話連絡が取れなくなった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（投与 16 日目），スケジュール上の問題のため，被験者から治験中止の申し入れがあった。治験責任又は分担医師は治験の中止を判断し，同日が治験薬の最終服薬日となった。中止時検査の日程を後日調整することになったが，その後被験者と電話連絡が取れなくなった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（投与 17 日目），被験者は重篤な有害事象であるアルコール症（症例報告書記載名：Aggravation of alcohol dependence）を発現し，他院に入院した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，治験実施医療機関は中止時検査の日程調整に関する Email を被験者に送信した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，治験実施医療機関は被験者の家族から被験者が 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に他院へ入院したことの報告を受けた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，治験実施医療機関は被験者が他院を退院し，他院で外来診療を受けているとの報告を受けた。同日，治験責任又は分担医師は，アルコール症（症例報告書記載名：Aggravation of alcohol dependence）の転帰を軽快と判断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，治験責任又は分担医師は，被験者が入院期間中（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に，アカンプロサートカルシウム 1 回 2 錠を 1 日 3 回，シアナミド 4 mL/日，及びニメタゼパム 5 mg 錠を 1 日 1 回服薬し，院内の断酒会に週 3 回から 4 回（1 回約 30 分），並びに院外の断酒会に 7 日間参加していたことを被験者から聴取した。治験責任又は分担医師は，本情報及び被験者からの聴取内容から，治験開始時の状態まで回復したと判断した。

アルコール症（症例報告書記載名：Aggravation of alcohol dependence）の発現と治験薬との因果関係に合理的な理由がないことから，治験責任又は分担医師は治験薬との関連性はないと判断した。

Subject	[redacted]			**Category of Event**	Non-Fatal SAE			
Age	[redacted]	**Gender**	[redacted]	**Race**	[redacted]		**Ethnicity**	NOT HISPANIC OR LATINO

Treatment Exposure		
Treatment	**Dose**	**Treatment Exposure Date (Study Day)**
PLACEBO	0 mg	20[redacted] (Study Day 1) to 20[redacted] (Study Day 108)

Adverse Event								
Investigator Term / Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn from study**	**Start Date (Study Day)**	**End Date (Study Day)**	**Relationship**	**Severity**	**Action to Drug**	**Outcome**
GASTRODUODENAL ANASTOMOTIC ULCER HAEMORRHAGE(AFTER THE GASTRIC OPERATION) / Anastomotic ulcer haemorrhage 出血性吻合部潰瘍	Yes	Yes	20[redacted] (Study Day 108)	20[redacted] (Study Day 123)	RELATED	MODERATE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED

Relevant Medical History (Investigator Term / Preferred Name)	**Continuing**
ALCOHOL DEPENDENCE / Alcoholism	Yes
HYPERTENSION / Hypertension	Yes

Concomitant Medications (Investigator Term / Preferred Name)
ANHYDROUS SODIUM SULFATE / SODIUM SULFATE
IOPAMIDOL / IOPAMIDOL
LIDOCAINE / LIDOCAINE
MECOBALAMIN / MECOBALAMIN
METOCLOPRAMIDE / METOCLOPRAMIDE
MIDAZOLAM / MIDAZOLAM
MOSAPRIDE CITRATE HYDRATE / MOSAPRIDE CITRATE
MOVIPREP (SODIUM CHLORIDE,POTASSIUM CHLORIDE) / ASCORBIC ACID W/MACROGOL 4000/POTASSIUM CHLOR
NACL / SODIUM CHLORIDE
OMEPRAZOLE SODIUM / OMEPRAZOLE SODIUM
PRONASE / PRONASE
RABEPRAZOLE SODIUM / RABEPRAZOLE SODIUM
REBAMIPIDE / REBAMIPIDE
SACCHARATED FERRIC OXIDE / SACCHARATED IRON OXIDE
SENNOSIDE A.B CALCIUM / SENNOSIDE A+B CALCIUM
SODIUM PICOSULTATE HYDRATE / SODIUM PICOSULFATE
SOLDEM 3A(SODIUM CHLORIDE,GLU) / CARBOHYDRATES NOS W/POTASSIUM CHLORIDE/SODIUM
SOLULACT D (SODIUM CHLORIDE,GLU) / DEXTROSE IN LACTATED RINGER'S
VITAMEDIN (THIAMINE DISULFIDE PHOSPHATE) / VITAMEDIN INTRAVENOUS
VONOPRAZAN FUMARATE / VONOPRAZAN

MedDRA/J Ver. 19.0

被験者番号 [redacted] は，アルコール依存症を有する [redacted] 歳の[redacted]で，重篤と判断された出血性吻合部潰瘍を発現した。治験責任又は分担医師は，当該事象を中等度と判定し，プラセボとの因果関係を関連性は否定できないと判断した。治験依頼者は当該事象とプラセボとの因果関係を関連性は否定できないと判断した。

被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（投与 1 日目）にプラセボの治療期を開始した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（投与 108 日目），被験者は重篤な有害事象である出血性吻合部潰瘍を発現した。同日 20 時，治験薬の最終服薬となった。同日 23 時，下血が認められた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，3 回の下血が認められ，その後吐血及び黒色便が認められた。被験者は自宅で意識がなくなり，他院に救急搬送され，入院加療となった。単純 X 線検査（胸部）及び CT 検査（上腹部から骨盤部）が実施された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，造影 CT 検査（上腹部から骨盤部）が実施された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 [redacted] 時頃，治験責任又は分担医師は被験者から連絡を受け，重篤な有害事象である出血性吻合部潰瘍について確認した。上下部内視鏡検査（胃・十二指腸ファイバースコピー）の結果，吐血及び黒色便の原因が不明であったことを，治験責任又は分担医師は他院の医師から確認した。被験者は他院での入院加療を続けることを治験責任又は分担医師は確認した。他院に入院以降，被験者は飲酒及び治験薬の服薬をしていなかった。入院中，被験者は輸血を受けた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，他院で小腸内視鏡検査（カプセル型）を実施した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，他院で小腸内視鏡検査（シングルバルーン内視鏡）を実施した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，治験責任又は分担医師は他院から診療情報提供書を入手した。他院を退院する前の検査の結果，ヘモグロビン値が 9.9 g/dL（基準範囲：13.7～16.8 g/dL）に回復しており，経過は良好であった。被験者は治験実施医療機関を受診し，治験の中止を申し入れたため，治験中止となった。治験責任又は分担医師は，被験者の症状を確認し，転帰を回復と判断した。

潰瘍の原因には胃酸分泌が関与していることから，治験責任又は分担医師は，出血性吻合部潰瘍を飲酒による影響又は治験薬の作用によるものと考えた。治験薬概要書によると，これまでナルメフェンによる潰瘍の発現は認められていないが，当該治験実施医療機関の他の被験者にて治験薬服薬後に悪心及び嘔吐等の消化器症状が発現している。治験責任又は分担医師は，悪心及び嘔吐等の消化器症状が中枢作用による可能性がある旨は認識しているが，現時点で治験薬と消化器症状の関係を否定できるものがないため，総合的に因果関係は否定できないと判断した。

Subject	[redacted]		**Category of Event**	Non-Fatal SAE	
Age	[redacted]	**Gender**	[redacted]	**Race**	[redacted]	**Ethnicity**	NOT HISPANIC OR LATINO

Treatment Exposure

Treatment	**Dose**	**Treatment Exposure Date (Study Day)**
NALMEFENE	20 mg	20[redacted] (Study Day 1) to 20[redacted] (Study Day 167)

Adverse Event

Investigator Term / Preferred Term	**SAE**	**Withdrawn from study**	**Start Date (Study Day)**	**End Date (Study Day)**	**Relationship**	**Severity**	**Action to Drug**	**Outcome**
COMMON COLD / Nasopharyngitis 鼻咽頭炎	No	No	20[redacted] (Study Day 2)	20[redacted] (Study Day 11)	NOT RELATED	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
NAUSEA / Nausea 悪心	No	No	20[redacted] (Study Day 2)	20[redacted] (Study Day 170)	RELATED	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
ACUTE LUMBEAGO / Back pain 背部痛	No	No	20[redacted] (Study Day 12)	20[redacted] (Study Day 12)	NOT RELATED	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
INFECTIVE GASTROENTERITIS / Gastroenteritis 胃腸炎	Yes	No	20[redacted] (Study Day 18)	20[redacted] (Study Day 57)	NOT RELATED	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED

Relevant Medical History (Investigator Term / Preferred Name)	**Continuing**
ALCOHOL DEPENDENCE / Alcoholism	Yes
INSOMNIA / Insomnia	Yes

Concomitant Medications (Investigator Term / Preferred Name)

LACTEC INJECTION / LACTEC /00490001/
METOCLOPRAMIDE / METOCLOPRAMIDE

MedDRA/J Ver. 19.0

被験者番号[redacted]は，アルコール依存症を有する[redacted]歳の[redacted]で，重篤と判断された胃腸炎を発現した。治験責任又は分担医師は，当該事象を中等度と判定し，ナルメフェン塩酸塩 20 mg との因果関係を関連性は否定できると判断した。治験依頼者は当該事象とナルメフェン塩酸塩 20 mg との因果関係を関連性は否定できると判断した。

被験者は 20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日（投与 1 日目）にナルメフェン塩酸塩 20 mg の治療期を開始した。

20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日（投与 18 日目），被験者は重篤な有害事象である胃腸炎を発現した。同日 14 時頃，被験者は嘔吐及び下痢を訴え，他院の内科・総合診療科の救急外来を受診した。同日 22 時，他院で入院加療となった。

20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日（投与 19 日目），症状の軽減が認められたため，被験者は退院した。同日，被験者は治験責任医師に入院について連絡し，治験

責任医師は胃腸炎を重篤な有害事象と判断し，胃腸炎の転帰を軽快と判断した。

20■年■月■日（投与 29 日目），治験責任又は分担医師は，他院から診療情報提供書を入手し，被験者が入院期間中（20■年■月■日から 20■年■月■日）に，乳酸リンゲル液（1 袋～3 袋）及び塩酸メトクロプラミド（1 アンプル）を投与されたことを確認した。同日，Visit 5 来院時に治験責任又は分担医師は被験者の状態を確認し，下痢が継続しているが，胃腸炎の転帰を軽快と判断した。

20■年■月■日（投与 42 日目），治験責任又は分担医師は被験者に電話連絡し，20■年■月■日（投与 35 日目）に下痢症状が消失したことを確認した。

20■年■月■日（投与 57 日目），Visit 6 来院時に治験責任又は分担医師は被験者の状態を確認し，胃腸炎の転帰を回復と判断した。

20■年■月■日（投与 167 日目），治験薬の最終服薬日となった。

治験責任又は分担医師は，胃腸炎は感冒症状によるものであり，治験薬との関連性はないと判断した。