2.7.6.5.2　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（外国人：12014A 試験，添付資料番号 5.3.5.1-02）【参考資料】

2.7.6.5.2.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	主目的： アルコール依存症患者にナルメフェン塩酸塩 20 mg を 24 週間，頓用投与したときの飲酒量に対する効果を HDD 数及び TAC を指標として評価する。 副次目的： • アルコール依存症患者にナルメフェン塩酸塩 20 mg を 24 週間，頓用投与したときの以下の項目に対する効果を評価する。 - 飲酒に関連する様々な指標におけるレスポンダーの割合 - アルコール依存の症状及び臨床状態 - 肝機能検査値及び他の臨床検査値 - 薬剤経済学的項目 • ナルメフェン塩酸塩 20 mg を 24 週間，頓用投与後の離脱症状を評価する。 • アルコール依存症患者に対するナルメフェン塩酸塩 20 mg 頓用投与の安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較
対象	アルコール依存症患者
選択基準	1) 説明文書の読解が可能な患者 2) 同意文書に署名した患者 3) スクリーニング来院時の BAC が 0.02%未満であった患者 4) DSM-IV-TR に基づきアルコール依存症（診断コード 303.90）と診断されている患者 5) 18 歳以上の男性又は女性患者 6) 定まった住所及び電話番号を有する患者 7) 治験期間中に患者との連絡不能な場合の連絡者を指定できる患者 8) 女性の場合，治験期間中に妊娠を希望しないことに同意し，かつ以下のいずれかに該当する患者 • 適切な避妊法を使用する（適切な避妊法とは，経口/全身用避妊薬，子宮内避妊器具，ペッサリーと殺精子薬の併用，又は男性パートナーのコンドーム使用と殺精子薬の併用と定義した）

項目	内容
	• ベースラインIの24ヵ月以上前に最後の自然月経があった • ベースラインI以前に避妊手術を受けた • ベースラインI以前に子宮摘出術を受けた • 男性との性的活動がない
除外基準	1) スクリーニング来院前4週間におけるHDD数が6日未満であった患者（HDDは男性で60 g以上，女性で40 g以上のアルコールを消費した日とした） 2) スクリーニング来院前4週間で平均アルコール消費量が「Medium」リスクレベル未満であった患者（男性40 g/日以下，女性20 g/日以下） 3) スクリーニング来院前4週間に14日間を超える連続した断酒日があった患者 4) CIWA-Arスコアが10点以上の患者 5) 以下のいずれかを合併する患者 • アルコール依存症又はニコチン依存症以外のM.I.N.I.により評価されたDSM-IV-TRのI軸疾患 • M.I.N.I.により評価された反社会性人格障害 • アルコール依存症に優先して治療が必要な障害又は治験治療を妨げるか治療遵守に支障を来す恐れがある障害 大麻の使用は大麻依存の基準を満たさない限り除外理由とはならない。 6) M.I.N.I.の自殺傾向モジュールに基づき自殺のリスクを有すると評価された患者（質問C2，C3，C4，C5，又はC6のいずれかに「はい」と回答した患者） 7) 振戦せん妄又はアルコール離脱性痙攣の病歴を有する患者 8) 本治験及び治験手順の理解に支障を来す恐れがあると治験責任医師が判断した認知障害を有する患者 9) アルコール，大麻，ニコチン，又はベンゾジアゼピン以外の物質乱用が患者によって報告された又は尿薬物検査により明らかとなった患者 10) てんかん発作，精神遅滞，脳症を有する患者 11) 臨床的に重要な不安定な疾患を有する患者（例，肝機能不全，腎機能不全，心血管系，肺，胃腸，内分泌，神経学的，感染性，腫瘍性，又は代謝性の障害） 12) 臨床的に重要なバイタルサインの異常を有する患者 13) スクリーニング来院時の血液及び尿検体で，AST又はALTが基

項目	内容
	準範囲上限の 3 倍超であるか，臨床検査値の 1 つ以上が基準範囲外であり治験責任医師に臨床的に重要であると判断された患者 14) 臨床的に重要な心電図異常を有する患者 15) 高度の薬物アレルギー又は過敏症の病歴を有する患者 16) 現在又はスクリーニング来院前 3 ヵ月以内で，ジスルフィラム，アカンプロサート，トピラマート，ナルトレキソン，カルビミド，又はオピオイド遮断薬による治療が報告された患者 17) 現在又はスクリーニング来院前 1 週間以内で，オピオイドの刺激薬又は部分刺激薬による治療が報告された患者 18) 現在又はスクリーニング来院前 8 週間以内で，抗精神病薬又は抗うつ薬による治療が報告された患者 19) 前治療禁止薬を使用していた又は併用禁止薬を使用している患者（表 2.7.6.5.2-39 参照），又は治験期間中に併用禁止薬による治療を要する可能性がある患者 20) 安全性，忍容性，又は有効性の評価に支障を来すと治験責任医師が判断した疾患を有する又は薬物療法を受けている患者 21) 何らかの治験薬をスクリーニング来院前の 30 日間又は当該薬の半減期の 5 倍の期間（いずれか長い方）に使用した患者 22) 現在又はスクリーニング来院前 4 週間以内で，アルコール使用障害の治療又はサポートプログラムに参加している患者（アルコホーリクス・アノニマス，解毒治療，アルコール離脱症状の治療を含む） 23) 妊娠又は授乳中の患者 24) 治験実施計画書に不遵守の恐れがある，又は何らかの理由により不適切であると治験責任医師が判断した患者 25) 治験スタッフ又はその近親者 26) 強制治療下の患者 27) 過去にナルメフェンの臨床試験に参加した患者
使用薬剤， ロット番号	**被験薬** ナルメフェン塩酸塩錠 20 mg：[redacted]，[redacted] **対照薬** プラセボ錠：[redacted]，[redacted]
用量及び投与方法	本治験は 2 週間のスクリーニング期，24 週間の治療期（二重盲検），4 週間の退薬期（二重盲検），4 週間の後観察期より構成される。治療期では，被験者をナルメフェン群又はプラセボ群のいずれかに 1：1 で無作為割付けした。退薬期では，治療期でナルメフェン群であった被験者をナルメフェン群又はプラセボ群のいずれかに 1：1 の割合で再度無作

項目	内容
	為割付けし，治療期でプラセボ群であった被験者を全例プラセボ群に割付けた。ナルメフェン塩酸塩錠 20 mg 又はプラセボ錠 1 錠を，治療期及び退薬期で飲酒の恐れがある場合に，飲酒の 1～2 時間前に頓用した。なお，服薬せずに飲酒し始めた場合は，できる限り早く 1 錠服薬した。1 日 1 錠を限度とした。錠剤の分割投与はしないこととした。 （試験デザインの概要，図 2.7.6.5.2-1 参照）
投与期間	治療期 24 週間，退薬期 4 週間
目標被験者数	600 例：ナルメフェン群 300 例，プラセボ群 300 例
目標被験者数の設定根拠	Month 6 での推定脱落率 35%，有効性主要評価項目間の相関を 0.7 と仮定して，600 例以上を組入れる計画とした。ベースライン I からの HDD 数の変化量の標準偏差を 7 日，TAC の変化量の標準偏差を 36.5 g/日と仮定して被験者数を算出した。有意水準 5%，検出力 90%以上で，各投与群 300 例での HDD 数 3 日及び TAC 12 g/日の差を検出できる。
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 2.7.6.5.2-39 に示した。
評価項目	**有効性** HDD 数，TAC，DRL，NDD 数のベースライン I は，TLFB 法により収集したスクリーニング来院前 28 日間の数値から算出した。本治験では 1 ヵ月を 28 日間とした。 主要評価項目：HDD 数及び TAC（g/日）のベースライン I から Month 6 の変化量 HDD 数は，1 日のアルコール消費量が男性で 60 g 以上，女性で 40 g 以上の日の 1 ヵ月当たりの日数（日/月）と定義した。TAC は，1 ヵ月当たりの平均アルコール消費量（g/日）と定義した。 重要な副次的評価項目：RSDRL RSDRL は，ベースライン I で DRL が「Very high」に分類された被験者が「Medium」以下になること，ベースライン I で「High」又は「Medium」に分類された被験者が「Low」以下になることと定義した。 その他の副次的評価項目： • CGI-S • CGI-I • CGI-I スコアが 2 点以下となった被験者の割合（事後解析として追加） • TAC の有効率：TAC が 30%以上，50%以上，又は 70%以上低下した被験者の割合（70%以上の低下は事後解析として追加） • RLDRL：DRL が「Low」以下となった被験者の割合

項目	内容
	• NDD 数 • ADS • DrInC-2R • γ-GTP，ALT，MCV • %CDT 薬剤経済学的項目： • SF-36 • EQ-5D • RUMQ-ADP • BMRCQ **安全性** 有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，体重（BMI），12 誘導心電図，POMS
解析方法	• 有効性主要評価項目である HDD 数及び TAC のベースラインからの変化量は，MMRM モデルを用いて，ベースライン I でのスコアを共変量，施設，性別，評価時点（Month 1～Month 6），及び治療を固定効果として OC で解析を行い，有意水準 5%で Month 6 時点の群間差を推定した。ベースライン I でのスコアと時間の交互作用及び治療と時間の交互作用もモデルに含めた。 • 感度分析では，MMRM 解析（1 ヵ月間の観察データが 14 日間未満の被験者を解析に含めない），OC，LOCF，又は BOCF を用いた 1 ヵ月ごとの ANCOVA 解析を実施した。 • 事後解析として，PMI を用いた 1 ヵ月ごとの ANCOVA 解析を実施した。PMI は欠測値をプラセボ群の Month 1 時点の平均減少量（性別で調整）で補完した。 • ベースライン I での DRL が「High」又は「Very high」の被験者を対象としてサブグループ解析を実施した。MMRM モデルを用い，有効性主要評価項目と同様の方法で解析した。更にベースライン I での DRL が「High」又は「Very high」の被験者を対象とした事後解析として，ANCOVA による解析を LOCF で実施した。 • 追加解析として，スクリーニング時及び無作為化時で共に HDD 数が 1 ヵ月間に 6 日以上かつ DRL が「Medium」以上の被験者を対象として，ナルメフェンとプラセボの比較を，無作為化時の飲酒量-時間-治療の交互作用を含む MMRM モデルを用いて実施した。事後解析として，無作為化時の飲酒量-治療の交互作用を含

項目	内容
	む ANCOVA による LOCF での解析も実施した。
治験依頼者	H.Lundbeck A/S
治験実施医療機関	ドイツ，フィンランド，スウェーデン，オーストリア，計 39 施設
治験期間	2008 年 12 月 18 日～2010 年 10 月 14 日

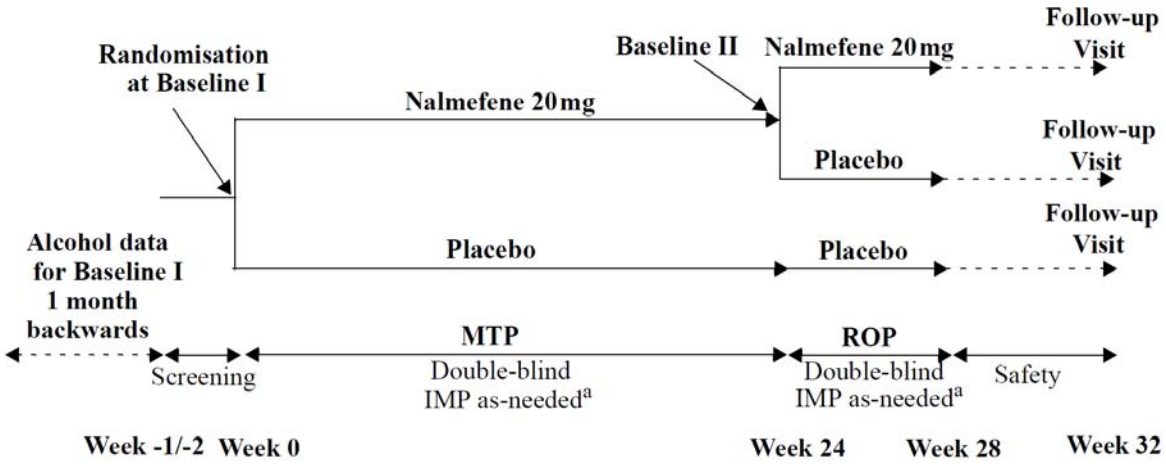


図 2.7.6.5.2-1　　試験デザイン

MTP：治療期，ROP：退薬期

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

＜資料番号 5.3.5.1-02：Panel 2＞

2.7.6.5.2.2　治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.5.2-1 に示した。

表 2.7.6.5.2-1　　治験スケジュール

Visit	1[a]	2[b]	3, 4	5, 6	7	8, 9	10	With-drawal[c]	11	12[d]
Week	**-2/-1**	**0**	**1, 2**	**4, 8**	**12**	**16, 20**	**24**		**28**	**32**
Day	**-14/-7**	**0**	**7, 14**	**28, 56**	**84**	**112, 140**	**168**		**196**	**224**
Screening/Baseline I Procedures and Assessments										
Signed informed consent	√									
Demographics and height	√									
History (medical, psychiatric, and neurological)	√									
Alcohol, smoking, and substance use history	√									
Serology (HIV, HBsAg, and HCV)	√									
Blood sampling for pharmacogenetics[e]	√									
Urine drug screen	√									
MINI and diagnosis	√									
CIWA-Ar	√	√								
Inclusion/exclusion criteria	√	√								
Randomisation		√								
Efficacy Assessments										
TLFB	√	√	√	√	√	√	√	√	√	
CGI-S	√		√	√	√	√	√	√	√	
CGI-I			√	√	√	√	√	√	√	
ADS	√						√	√		
DrInC-2R	√				√		√	√		
GGT, ALAT, MCV, and %CDT	√				√		√	√	√	
Pharmacoeconomics (SF-36, EQ-5D, RUMQ-ADP, BMRCQ)	√				√		√	√		
Safety Assessments										
Adverse events		√	√	√	√	√	√	√	√	√
Clinical safety laboratory tests	√				√		√	√	√	
Vital signs	√	√	√	√	√	√	√	√	√	
Weight	√		√	√	√	√	√	√	√	
Physical examination	√						√	√	√	
ECGs	√				√		√	√	√	
POMS	√		√	√	√	√	√	√	√	
Other Study Assessments and Procedures										
BAC	√	√	√	√	√	√	√	√	√	
BRENDA		√	√	√	√	√	√	√	√	
IMP dispensed		√	√	√	√	√	√			
IMP accountability			√	√	√	√	√	√	√	
Recent and concomitant medication	√	√	√	√	√	√	√	√	√	
Pregnancy test	√	√	√	√	√	√	√	√	√	

TLFB：TLFB より導出される評価項目は HDD 数，TAC，RSDRL，TAC 有効率，RLDRL，NDD 数。
GGT: γ-GTP, ALAT: ALT
[a]Screening Visit
[b]Baseline Visit (Baseline I)
[c]The Withdrawal Visit was to take place as soon as possible after the patient withdrew.
[d]Safety Follow-up Visit
[e]Alternatively, could be performed at any other visit.
＜資料番号 5.3.5.1-02：Panel 6＞

2.7.6.5.2.3　試験結果

治療期の HDD 数，TAC，DRL，NDD 数のベースライン I は TLFB 法により収集したスクリーニング来院前 28 日間，バイタルサインを除くその他の評価項目のベースライン I はスクリーニング時，バイタルサインのベースライン I は治療期の無作為化時の数値とした。

退薬期の HDD 数，TAC のベースライン II は TLFB 法により収集した退薬期開始時来院（Month 6）前の 28 日間，その他の評価項目のベースライン II は退薬期開始時（Month 6）の数値とした。

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.5.2-2 に，治療期の中止例の内訳を表 2.7.6.5.2-3 に，退薬期の中止例の内訳を表 2.7.6.5.2-4 に示した。

604 例が無作為に割付けられ，598 例（ナルメフェン群 302 例，プラセボ群 296 例）に治験薬が投与された。そのうち，58.0%（ナルメフェン群 47.0%，プラセボ群 69.3%）が治療期を完了して退薬期に移行した。治療期の中止例の割合は，ナルメフェン群 53.0%，プラセボ群 30.7%であり，中止理由は，ナルメフェン群では有害事象，プラセボ群では同意撤回が最も多かった。ナルメフェン群での有害事象による中止の割合は，プラセボ群の約 3 倍であった。

退薬期では，いずれの投与群でも退薬期移行例のうち 95%を超える被験者が治験を完了した。

表 2.7.6.5.2-2　　被験者の内訳

	Placebo	Nalmefene	
All-patients-randomised set (APRS)	298	306	
All-patients treated set (APTS)	296	302	
Patients withdrawn (primary reason)	91	160	
Adverse event(s)	20	62	
Withdrawal of consent	28	34	
Lack of efficacy	22	18	
Protocol violation	8	15	
Lost to follow-up	8	14	
Non-compliance		13	
Other	5	4	
Patients who completed the MTP	205	142	
	Placebo	Placebo	Nalmefene
Patients randomised to the ROP	205	73	69
Patients withdrawn (primary reason)	5	1	3
Non-compliance			1
Protocol violation	1	1	
Lost to follow-up	2		2
Other	2		
Patients who completed the ROP	200	72	66

＜資料番号 5.3.5.1-02：Panel 10 より作成＞

表 2.7.6.5.2-3　　中止例の内訳－治療期－（治験薬投与例）

	Placebo n (%)	Nalmefene n (%)	Total n (%)
Patients Treated	296	302	598
Completed	205 (69.3)	142 (47.0)	347 (58.0)
Withdrawn	91 (30.7)	160 (53.0)	251 (42.0)
Primary Reason			
Adverse event (s)	20 (6.8)	62 (20.5)	82 (13.7)
Lack of efficacy	22 (7.4)	18 (6.0)	40 (6.7)
Non-compliance		13 (4.3)	13 (2.2)
Protocol violation	8 (2.7)	15 (5.0)	23 (3.8)
Withdrawal of consent	28 (9.5)	34 (11.3)	62 (10.4)
Lost to follow-up	8 (2.7)	14 (4.6)	22 (3.7)
Other	5 (1.7)	4 (1.3)	9 (1.5)

＜資料番号 5.3.5.1-02：Panel 12＞

表 2.7.6.5.2-4　　中止例の内訳－退薬期－（治験薬投与例）

	Placebo - Placebo n (%)	Nalmefene - Placebo n (%)	Nalmefene - Nalmefene n (%)	Total n (%)
Patients Treated	205	73	69	347
Completed	200 (97.6)	72 (98.6)	66 (95.7)	338 (97.4)
Withdrawn	5 (2.4)	1 (1.4)	3 (4.3)	9 (2.6)
Reason				
Non-compliance			1 (1.4)	1 (0.3)
Protocol violation	1 (0.5)	1 (1.4)		2 (0.6)
Lost to follow-up	2 (1.0)		2 (2.9)	4 (1.2)
Other	2 (1.0)			2 (0.6)

Only patients with a Completed Month 6 are included

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 8＞

(2)　解析したデータセット

無作為化例のうち治験薬の服薬記録がない，かつすべての治験薬を返却した被験者を除いた被験者を治験薬投与例とした。治験薬投与例を安全性解析対象とした。FAS は治験薬投与例のうちベースライン I で平均アルコール消費量が「Medium」リスクレベル以上で，かつ有効性主要評価項目（HDD 数及び TAC）をベースライン後に 1 回以上評価された被験者とした。FAS を有効性解析対象とした。

有効性解析対象は 579 例（ナルメフェン群 290 例，プラセボ群 289 例），安全性解析対象は 598 例（ナルメフェン群 302 例，プラセボ群 296 例）であった（資料番号 5.3.5.1-02：Panel 11 参照）。

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

無作為化例の人口統計学的特性を表 2.7.6.5.2-5 に，ベースライン I の体重，身長，及び BMI を表 2.7.6.5.2-6 に，飲酒歴を表 2.7.6.5.2-7 に，アルコール関連問題の治療歴を表 2.7.6.5.2-8 に，

喫煙及び物質乱用歴を表 2.7.6.5.2-9 に，スクリーニング時及びベースライン I の CIWA-Ar スコアを表 2.7.6.5.2-10 に，有効性評価項目のベースライン値を表 2.7.6.5.2-11 に示した。

人口統計学的及び他の基準値の特性にナルメフェン群とプラセボ群で臨床的に重要な差は認められなかった。

ナルメフェン群及びプラセボ群共に男性と女性の比率はほぼ 2：1 であった。被験者の平均年齢は約 52 歳（範囲：24～75 歳），多くは 45～64 歳であった。1 例を除き，全例が白人であった。平均体重はいずれの投与群も約 81 kg，BMI は約 27 kg/m^2 であった。住居形態及び教育レベルに群間差はなく，被験者の約 61%は被雇用者であった（資料番号 5.3.5.1-02：Panel 17，Table 15 参照）。

初回飲酒の平均年齢は約 16 歳，アルコール関連問題の平均初発年齢は約 38 歳であった。アルコール関連問題の家族歴を有する被験者は約 61%，アルコール依存症の治療歴のない被験者は約 70%，アルコール離脱症状の治療歴のない被験者は約 81%であった。ナルメフェン群で 42%，プラセボ群で 45%が喫煙者であり，いずれの投与群も約 7%の被験者に物質乱用歴があった。CIWA-Ar スコアは約 2 点（範囲：0.0～9.0 点）であった。

ベースライン I では，DRL 別の被験者の分布，平均 HDD 数（約 19.5 日），平均 TAC（約 84 g/日）は，ナルメフェン群とプラセボ群で同様であった。いずれの投与群でも，ベースライン I での CGI-S スコアは約 4.0 点（中等症），DrInC-2R スコアは約 35 点（飲酒による重大な悪影響），ADS スコアは約 12 点（DSM によりアルコール依存症が強く疑われる）であった。

ベースライン I の γ-GTP，ALT，MCV，及び%CDT に，臨床的に重要な群間差は認められなかった。

表 2.7.6.5.2-5　　人口統計学的特性（無作為化例）

		Placebo	Nalmefene	Total
Number of Patients		298	306	604
Age (years)	n	298	306	604
	Mean	52.12	51.02	51.56
	SD	9.08	10.12	9.63
	Min	24.00	24.00	24.00
	Max	75.00	72.00	75.00
	Median	52.00	51.00	52.00
Age group (years) (n [%])	< 25	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
	>= 25 and < 35	6 (2.0)	14 (4.6)	20 (3.3)
	>= 35 and < 45	54 (18.1)	65 (21.2)	119 (19.7)
	>= 45 and < 55	115 (38.6)	108 (35.3)	223 (36.9)
	>= 55 and < 65	97 (32.6)	87 (28.4)	184 (30.5)
	>= 65	25 (8.4)	31 (10.1)	56 (9.3)
Sex (n [%])	Female	96 (32.2)	102 (33.3)	198 (32.8)
	Male	202 (67.8)	204 (66.7)	406 (67.2)
Race (n [%])	Black	1 (0.3)		1 (0.2)
	Caucasian	297 (99.7)	306 (100)	603 (99.8)

＜資料番号 5.3.5.1-02：Panel 15＞

表 2.7.6.5.2-6　　ベースライン I の体重，身長，及び BMI（無作為化例）

		Placebo	Nalmefene	Total
Number of Patients		298	306	604
Weight (kg)	n	298	306	604
	Mean	80.74	80.50	80.62
	SD	15.39	15.22	15.29
	Min	42.00	45.00	42.00
	Max	127.50	141.00	141.00
	Median	80.40	79.35	80.00
Height (cm)	n	298	306	604
	Mean	173.96	173.60	173.78
	SD	8.89	8.68	8.78
	Min	150.00	150.00	150.00
	Max	195.00	201.10	201.10
	Median	174.00	174.00	174.00
BMI (kg/m^2)	n	298	306	604
	Mean	26.58	26.63	26.60
	SD	4.19	4.21	4.20
	Min	16.50	16.90	16.50
	Max	41.90	43.80	43.80
	Median	26.30	26.20	26.30
BMI categorization (n [%])	< 18.5 kg/m^2 (underweight)	5 (1.7)	4 (1.3)	9 (1.5)
	>= 18.5 and < 25 kg/m^2 (normal)	111 (37.2)	94 (30.7)	205 (33.9)
	>= 25 and < 30 kg/m^2 (overweight)	126 (42.3)	148 (48.4)	274 (45.4)
	>= 30 and < 40 kg/m^2 (obese)	54 (18.1)	58 (19.0)	112 (18.5)
	>= 40 kg/m^2 (severely obese)	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)

＜資料番号 5.3.5.1-02：Panel 16＞

表 2.7.6.5.2-7　　飲酒歴（無作為化例）

		Placebo	Nalmefene	Total
Number of Patients		298	306	604
Age at first drinking experience	n	298	305	603
	Mean	15.63	15.69	15.66
	SD	3.13	3.59	3.37
	Min	3.00	3.00	3.00
	Max	37.00	35.00	37.00
	Median	15.00	15.00	15.00
Age at the onset of drinking problem	n	298	306	604
	Mean	37.69	37.91	37.80
	SD	12.22	13.08	12.65
	Min	15.00	12.00	12.00
	Max	66.00	72.00	72.00
	Median	38.00	38.00	38.00
Alcohol family history (n [%])	No	119 (39.9)	115 (37.6)	234 (38.7)
	Yes	179 (60.1)	191 (62.4)	370 (61.3)

＜資料番号 5.3.5.1-02：Panel 18＞

表 2.7.6.5.2-8　　アルコール関連問題の治療歴（無作為化例）

		Placebo	Nalmefene	Total
Number of Patients		298	306	604
Treated for alcohol dependence (n [%])	No	209 (70.1)	215 (70.3)	424 (70.2)
	Yes	89 (29.9)	91 (29.7)	180 (29.8)
Treated for alcohol withdrawal symptoms (n [%])	No	245 (82.2)	246 (80.4)	491 (81.3)
	Yes	53 (17.8)	60 (19.6)	113 (18.7)

＜資料番号 5.3.5.1-02：Panel 19＞

表 2.7.6.5.2-9　　喫煙及び物質乱用歴（無作為化例）

		Placebo	Nalmefene	Total
Number of Patients		298	306	604
Smoking habits (n [%])	Current smoker	135 (45.3)	127 (41.5)	262 (43.4)
	Never smoked	73 (24.5)	71 (23.2)	144 (23.8)
	Occasional smoker	9 (3.0)	13 (4.2)	22 (3.6)
	Past smoker	81 (27.2)	94 (30.7)	175 (29.0)
	Unknown		1 (0.3)	1 (0.2)
Any substance use (n [%])	No	278 (93.3)	281 (91.8)	559 (92.5)
	Unknown		1 (0.3)	1 (0.2)
	Yes	20 (6.7)	24 (7.8)	44 (7.3)

＜資料番号 5.3.5.1-02：Panel 20＞

表 2.7.6.5.2-10　　スクリーニング時及びベースライン I の CIWA-Ar スコア（無作為化例，OC）

Treatment Group	Week	n	Mean	SD	SE	Min	Max	Percentiles 25%	50%	75%
Placebo	−1	298	2.0	2.4	0.1	0.0	9.0	0.0	1.0	4.0
	0	298	1.6	2.1	0.1	0.0	9.0	0.0	1.0	3.0
Nalmefene	−1	306	1.9	2.4	0.1	0.0	9.0	0.0	1.0	3.0
	0	305	1.7	2.2	0.1	0.0	9.0	0.0	1.0	3.0

＜資料番号 5.3.5.1-02：Panel 21＞

表 2.7.6.5.2-11　　有効性評価項目のベースライン値（無作為化例）

		Placebo	Nalmefene	Total
Number of Patients		298	306	604
Drinking risk (n [%])	Unknown		1 (0.3)	1 (0.2)
	Low	2 (0.7)	1 (0.3)	3 (0.5)
	Medium	60 (20.1)	68 (22.2)	128 (21.2)
	High	119 (39.9)	114 (37.3)	233 (38.6)
	Very high	117 (39.3)	122 (39.9)	239 (39.6)
Number of HDDs per month (28 days)	n	298	305	603
	Mean	19.53	19.51	19.52
	SD	6.96	7.29	7.12
	Min	5.00	6.00	5.00
	Max	28.00	28.00	28.00
	Median	20.00	20.00	20.00

表 2.7.6.5.2-11　有効性評価項目のベースライン値（無作為化例）（続き）

		Placebo	Nalmefene	Total
Total alcohol consumption (g/day)	n	298	305	603
	Mean	84.11	84.79	84.45
	SD	41.49	42.07	41.75
	Min	21.00	22.00	21.00
	Max	328.00	307.00	328.00
	Median	74.50	75.00	75.00
CGI-S	n	298	306	604
	Mean	3.96	4.02	3.99
	SD	1.52	1.48	1.50
	Min	1.00	1.00	1.00
	Max	7.00	6.00	7.00
	Median	4.00	4.00	4.00
GGT (IU/L)	n	298	306	604
	Mean	83.55	80.29	81.90
	SD	90.83	103.51	97.39
	Min	8.00	6.00	6.00
	Max	552.00	962.00	962.00
	Median	50.50	48.00	49.00
ALAT (IU/L)	n	297	306	603
	Mean	34.13	33.15	33.63
	SD	21.77	18.09	19.98
	Min	10.00	5.00	5.00
	Max	140.00	127.00	140.00
	Median	28.00	29.00	28.00
MCV (fL)	n	295	301	596
	Mean	96.79	97.12	96.96
	SD	5.44	5.41	5.42
	Min	70.00	77.00	70.00
	Max	112.00	118.00	118.00
	Median	97.00	97.00	97.00
%CDT (%)	n	296	302	598
	Mean	2.49	2.60	2.55
	SD	1.26	1.44	1.35
	Min	1.07	1.16	1.07
	Max	8.76	12.10	12.10
	Median	2.04	2.08	2.06
DrInC-2R Total	n	297	304	601
	Mean	34.98	35.80	35.39
	SD	18.13	18.66	18.39
	Min	0.00	1.00	0.00
	Max	92.92	93.00	93.00
	Median	32.00	35.06	34.00
ADS Total	n	298	306	604
	Mean	12.17	12.88	12.53
	SD	4.88	5.85	5.40
	Min	1.00	0.00	0.00
	Max	27.00	42.00	42.00
	Median	11.00	12.00	12.00

GGT; γ-GTP, ALAT: ALT
＜資料番号 5.3.5.1-02：Panel 22＞

(4) 有効性

(a) 主要評価項目

i) HDD 数及び TAC

HDD 数及び TAC のベースライン I から Month 6 の変化量を表 2.7.6.5.2-12 に示した。また，HDD 数及び TAC の推移を図 2.7.6.5.2-2 及び図 2.7.6.5.2-3 に示した。

HDD 数及び TAC のベースライン I から Month 6 の減少では，ナルメフェン群のプラセボ群に対する優越性が示された（HDD 数：$p = 0.002$，TAC：$p < 0.001$，MMRM）。

HDD 数及び TAC は，いずれの投与群でも治験期間中に大きく減少した。ナルメフェン群では，6 ヵ月間で HDD 数（平均値，以下同様）が 19.38 日/月から 7.17 日/月へ，TAC（平均値，以下同様）は 84 g/日から 30 g/日へ，それぞれ約 65%減少した。プラセボ群では，6 ヵ月間で HDD 数が 19.60 日/月から 10.15 日/月へ，TAC は 85 g/日から 43 g/日へ，それぞれ約 50%減少した（資料番号 5.3.5.1-02：Table 37，Table 39 参照）。

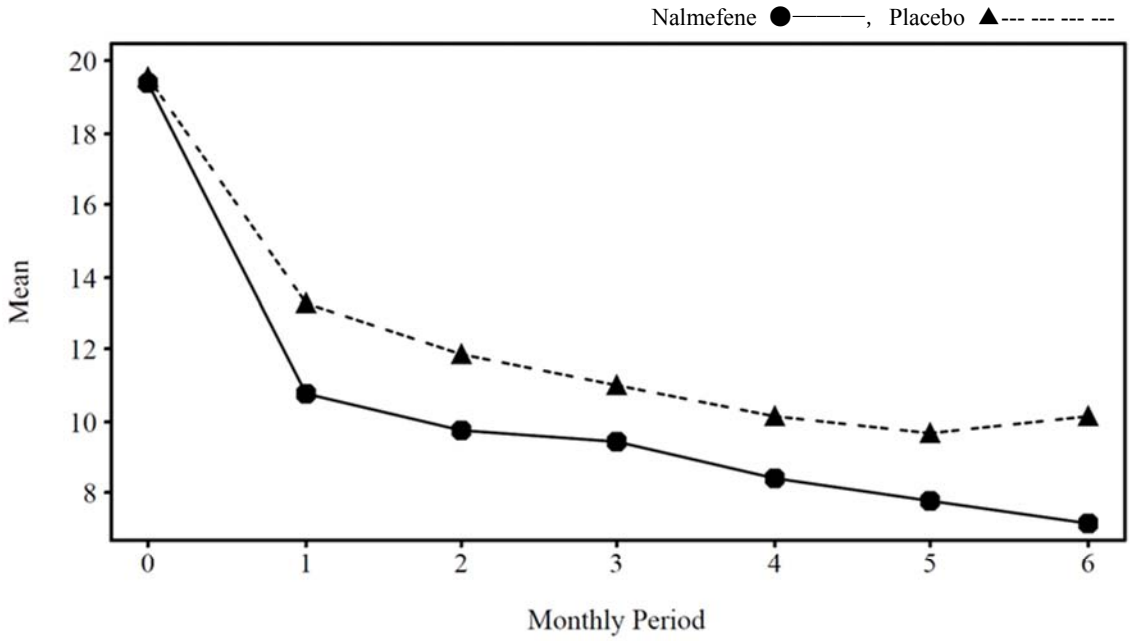
HDD 数及び TAC のベースライン I から各時期の変化量を表 2.7.6.5.2-13 及び表 2.7.6.5.2-14 に示した。

表 2.7.6.5.2-12 HDD 数及び TAC のベースライン I から Month 6 の変化量－治療期－（MMRM；FAS，OC）

Efficacy Variable Treatment Group	Baseline I		Adjusted Change from Baseline I to Month 6		Difference to Placebo		
	N	Mean ± SD	N	Mean ± SE	Mean ± SE	95% CI	p-value
Number of HDDs							
Placebo	289	19.6 ± 6.9	213	−8.9 ± 0.6			
Nalmefene	290	19.4 ± 7.3	152	−11.2 ± 0.6	−2.3 ± 0.8	[−3.8; −0.8]	0.002
TAC							
Placebo	289	85 ± 42	213	−39.7 ± 2.2			
Nalmefene	290	84 ± 42	152	−50.7 ± 2.4	−11.0 ± 3.0	[−16.8; −5.1]	<0.001

Baseline I values were based on FAS, OC; changes from Baseline I and differences to placebo were based on MMRM; FAS, OC values.

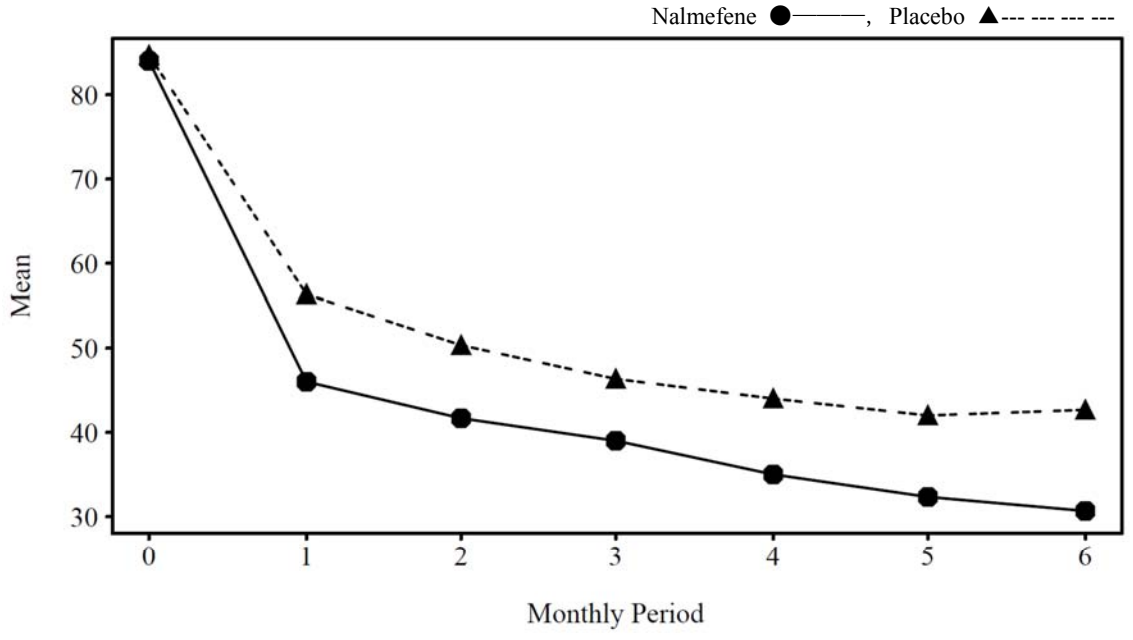
＜資料番号 5.3.5.1-02：Panel 28＞



Nalmefene(n)	290	290	249	217	185	165	152
Placebo(n)	289	289	263	251	235	222	213

図 2.7.6.5.2-2　　HDD 数の推移－治療期－（FAS，OC）

＜資料番号 5.3.5.1-02：Panel 29，Table 37 より作成＞



Nalmefene(n)	290	290	249	217	185	165	152
Placebo(n)	289	289	263	251	235	222	213

図 2.7.6.5.2-3　　TAC（g/日）の推移－治療期－（FAS，OC）

＜資料番号 5.3.5.1-02：Panel 31，Table 39 より作成＞

表 2.7.6.5.2-13　HDD 数のベースライン I から各時期の変化量－治療期－（MMRM；FAS，OC）

					Difference to Placebo		95% CI		
Treatment Group	Month	N	Mean	SE	Mean	SE	Lower	Upper	p-value
Placebo	1	289	−5.97	0.49					
	2	263	−7.21	0.54					
	3	251	−8.05	0.53					
	4	235	−9.01	0.53					
	5	222	−9.31	0.55					
	6	213	−8.91	0.56					
Nalmefene	1	290	−8.38	0.49	−2.41	0.61	−3.60	−1.21	<.0001
	2	249	−9.28	0.54	−2.07	0.68	−3.41	−0.73	0.0025
	3	217	−9.59	0.55	−1.54	0.69	−2.89	−0.19	0.0256
	4	185	−10.43	0.55	−1.42	0.68	−2.76	−0.07	0.0387
	5	165	−10.89	0.58	−1.58	0.73	−3.01	−0.16	0.0298
	6	152	−11.24	0.60	−2.33	0.75	−3.81	−0.85	0.0021

＜資料番号 5.3.5.1-02：Panel 30＞

表 2.7.6.5.2-14　TAC のベースライン I から各時期の変化量－治療期－（MMRM；FAS，OC）

					Difference to Placebo		95% CI		
Treatment Group	Month	N	Mean	SE	Mean	SE	Lower	Upper	p-value
Placebo	1	289	−27.32	2.10					
	2	263	−32.26	2.29					
	3	251	−35.46	2.17					
	4	235	−38.74	2.16					
	5	222	−40.32	2.13					
	6	213	−39.70	2.25					
Nalmefene	1	290	−37.59	2.08	−10.27	2.59	−15.36	−5.18	<.0001
	2	249	−41.95	2.30	−9.70	2.93	−15.45	−3.94	0.0010
	3	217	−44.22	2.20	−8.76	2.76	−14.18	−3.34	0.0016
	4	185	−47.56	2.25	−8.82	2.78	−14.29	−3.35	0.0016
	5	165	−49.86	2.24	−9.54	2.75	−14.94	−4.15	0.0006
	6	152	−50.66	2.41	−10.96	2.98	−16.81	−5.11	0.0003

＜資料番号 5.3.5.1-02：Panel 32＞

a)　感度分析

主要な解析では，1 ヵ月間の観察データが 7 日未満の被験者を，その月のデータから除外した。主要評価項目の導出方法の妥当性を評価するために，1 ヵ月間の観察データが 14 日未満の被験者を除外した解析を実施した。その結果は主要な解析と同様であり，主要な解析で必要最小データを 7 日間としたことは妥当であったことが示された。また，複数の感度分析を実施して，主要な解析結果の頑健性及び早期中止の影響を検討した。各主要評価項目に関する OC 又は LOCF を用いた ANCOVA 解析では，ナルメフェン群のプラセボ群に対する優越性が示された。MMRM 解析と比較して，ANCOVA 解析によるプラセボ群との差は，OC を用いた場合

にわずかに大きく，LOCF を用いた場合にわずかに小さかった。治験を完了した被験者では，HDD 数及び TAC の減少が持続していたことを踏まえると，ナルメフェン群ではプラセボ群より早期に中止する被験者が多かったことから，LOCF 解析結果はやや保守的な評価になると考えられた。BOCF を用いた ANCOVA 解析は，中止した被験者のデータが速やかにベースライン値に戻ると仮定していることから，極めて保守的な評価になると推察される。これらの解析法では，ベースライン I からの改善はナルメフェン群及びプラセボ群で同程度であった。更に，事後解析として PMI を用いた ANCOVA 解析を実施した。PMI は，欠測値を有する全評価時点をプラセボ群の Month 1 で観察された平均減少量で補完しており，プラセボ群での HDD 数及び TAC 減少の持続は無視している。中止被験者数はナルメフェン群でプラセボ群より多かったことから，PMI では投与群間の差を最小化する傾向があり，ナルメフェン群が有利となるバイアスはないと考えられる。それにも関わらず，PMI を用いた ANCOVA 解析ではナルメフェンの効果は統計学的に有意であった（資料番号 5.3.5.1-02 : Panel 33，Panel 34，Panel 35 参照）。

b) サブグループ解析

サブグループでの HDD 数及び TAC のベースライン I から Month 6 の変化量を表 2.7.6.5.2-15 に示した。

ベースライン I の DRL が「High」又は「Very high」の被験者は，一般集団での中等度から高度のアルコール依存症患者の典型となることから，これらの被験者に注目してサブグループ解析を実施した。DRL が「High」又は「Very high」の被験者での OC を用いた MMRM 解析では，Month 6 を含むすべての評価時点で，HDD 数及び TAC はナルメフェン群でプラセボ群より減少した（$p < 0.05$）（資料番号 5.3.5.1-02：Table 52，Table 54 参照）。また，ナルメフェン群のプラセボ群との差は主要な解析と比較してわずかに大きく，主要な解析での結果はベースライン I で DRL が「Medium」の被験者の影響を受けなかったことが示唆された。事後解析として実施した LOCF を用いた ANCOVA 解析でも，同様の結果が示された（資料番号 5.3.5.1-02：Table 55，Table 56 参照）。

表 2.7.6.5.2-15　HDD 数及び TAC のベースライン I から Month 6 の変化量：ベースライン I で DRL が「High」又は「Very high」の被験者－治療期－（MMRM；FAS，OC）

Efficacy Variable Treatment Group	Baseline I		Adjusted Change from Baseline I to Month 6		Difference to Placebo		
	N	Mean ± SD	N	Mean ± SE	Mean ± SE	95% CI	p-value
Number of HDDs							
Placebo	230	21.6 ± 6.2	165	−9.9 ± 0.7			
Nalmefene	222	21.8 ± 6.3	111	−12.5 ± 0.8	−2.6 ± 0.9	[−4.4; −0.7]	0.006
TAC							
Placebo	230	95 ± 40	165	−46.6 ± 2.8			
Nalmefene	222	96 ± 41	111	−58.8 ± 3.0	−12.2 ± 3.6	[−19.3; −5.2]	<0.001

Baseline I values were based on FAS, OC; changes from Baseline I and differences to placebo were based on MMRM; FAS, OC values.

＜資料番号 5.3.5.1-02：Panel 36＞

c) 追加解析

スクリーニング時から無作為化時まで（すなわち治療開始前）に，飲酒量が大きく減少した被験者が全体で 18%認められたことから，FAS のうち無作為化時で HDD 数が 6 日以上かつ DRL が「Medium」以上の被験者を対象として追加解析を実施した。その結果，治療期を通して，ナルメフェン群のプラセボ群との差は主要な解析での結果よりも大きかった（資料番号 5.3.5.1-02：Panel 37，Panel 38，Table 59，Table 60，Table 61，Table 62 参照）。

(b) 重要な副次的評価項目

i) RSDRL

RSDRL に基づくレスポンダーの割合及びオッズ比を表 2.7.6.5.2-16 に示した。

欠測値を「反応なし」として補完したとき，Month 6 での RSDRL に基づくレスポンダーの割合は，プラセボ群でナルメフェン群よりも高かった（p = 0.0390）。しかし，群間で中止被験者数に差があったため，これらの結果は「反応なし」による欠測値の補完法の影響を受けたと考えられた。

表 2.7.6.5.2-16　RSDRL に基づくレスポンダーの割合（%）及びオッズ比－治療期－（LREG；FAS，「反応なし」による欠測値補完）

Treatment Group	Month	N	Responders	Adjusted Odds Ratio with 95% CI			LR Test
			n (%)	Odds Ratio	Lower	Upper	p-value
Placebo	1	289	98 (33.9)				
	2	289	124 (42.9)				
	3	289	132 (45.7)				
	4	289	131 (45.3)				
	5	289	132 (45.7)				
	6	289	128 (44.3)				
Nalmefene	1	290	144 (49.7)	1.94	1.38	2.73	0.0001
	2	290	151 (52.1)	1.43	1.02	2.01	0.0394
	3	290	133 (45.9)	0.97	0.69	1.36	0.8519
	4	290	124 (42.8)	0.86	0.61	1.21	0.3896
	5	290	115 (39.7)	0.75	0.53	1.05	0.0907
	6	290	107 (36.9)	0.70	0.50	0.98	0.0390

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 66＞

a) 追加解析

Month 6 での RSDRL に基づくレスポンダーの割合の追加解析結果を表 2.7.6.5.2-17 に示した。

追加解析では，主要な解析で用いた MMRM モデルから算出した被験者ごとの各月の TAC 予測値に基づく反応の評価で欠測値を補完した。その結果，RSDRL に基づくレスポンダーの割合はナルメフェン群でプラセボ群より高かった（p = 0.0025）。

表 2.7.6.5.2-17　Month 6 での RSDRL に基づくレスポンダーの割合（%）及びオッズ比：追加解析－治療期－（LREG；FAS）

Response Criterion	Placebo		Nalmefene		OR for Response	95% CI	p-value
	N	%	N	%			
Sensitivity analyses							
RSDRL[a]	289	43	290	36	0.71	[0.50; 1.00]	0.048
RSDRL (FAS, OC)	213	60	152	70	1.51	[0.96; 2.39]	0.077
RSDRL (FAS, LOCF)	289	56	290	63	1.31	[0.93; 1.84]	0.119
Post-hoc sensitivity analyses[b]							
RSDRL	289	57	290	70	1.71	[1.21; 2.44]	0.0025
RSDRL[c]	289	56	290	70	1.76	[1.24; 2.50]	0.001

[a]Non-response imputation for monthly observations with < 14 days of data

[b]Missing values were imputed by response evaluation based on individual patient-predicted values of TAC at each month derived from the MMRM model used in the primary analysis.

[c]Disregarding monthly observations with < 14 days of data

＜資料番号 5.3.5.1-02：Panel 39＞

b)　サブグループ解析

サブグループでの RSDRL に基づくレスポンダーの割合及びオッズ比を表 2.7.6.5.2-18 及び表 2.7.6.5.2-19 に示した。

有効性主要評価項目と同様に，ベースライン I の DRL が「High」又は「Very high」の被験者に注目してサブグループ解析を実施した。RSDRL のサブグループ解析では，欠測値を「反応なし」で補完したとき，全体でのオッズ比の結果と同様に Month 6 でのオッズ比はプラセボ群でナルメフェン群より数値的に良好であった。事後解析で，MMRM モデルから算出した被験者ごとの TAC 予測値で欠測値を補完したとき，Month 6 でのオッズ比はナルメフェン群でプラセボ群より良好であった（p = 0.0065）。

表 2.7.6.5.2-18　RSDRL に基づくレスポンダーの割合（%）及びオッズ比：ベースライン I で DRL が「High」又は「Very high」の被験者－治療期－（LREG；FAS,「反応なし」による欠測値補完）

Treatment Group	Month	N	Responders	Adjusted Odds Ratio with 95% CI			LR Test
			n (%)	Odds Ratio	Lower	Upper	p-value
Placebo	1	230	70 (30.4)				
	2	230	89 (38.7)				
	3	230	91 (39.6)				
	4	230	92 (40.0)				
	5	230	92 (40.0)				
	6	230	91 (39.6)				
Nalmefene	1	222	105 (47.3)	2.08	1.41	3.10	0.0002
	2	222	102 (45.9)	1.33	0.91	1.96	0.1380
	3	222	90 (40.5)	1.05	0.71	1.53	0.8161
	4	222	84 (37.8)	0.91	0.62	1.33	0.6205
	5	222	79 (35.6)	0.82	0.56	1.20	0.3028
	6	222	72 (32.4)	0.73	0.49	1.07	0.1082

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 73＞

表 2.7.6.5.2-19　RSDRL に基づくレスポンダーの割合（%）及びオッズ比：ベースライン I で DRL が「High」又は「Very high」の被験者－治療期－（LREG；FAS,「被験者ごとの TAC 予測値」による欠測値補完）

Treatment Group	Month	N	Responders	Adjusted Odds Ratio with 95% CI			LR Test
			n (%)	Odds Ratio	Lower	Upper	p-value
Placebo	1	230	70 (30.4)				
	2	230	94 (40.9)				
	3	230	102 (44.3)				
	4	230	113 (49.1)				
	5	230	120 (52.2)				
	6	230	122 (53.0)				
Nalmefene	1	222	105 (47.3)	2.08	1.41	3.10	0.0002
	2	222	121 (54.5)	1.74	1.19	2.56	0.0045
	3	222	127 (57.2)	1.69	1.16	2.47	0.0064
	4	222	135 (60.8)	1.60	1.10	2.35	0.0141
	5	222	144 (64.9)	1.69	1.15	2.48	0.0069
	6	222	146 (65.8)	1.70	1.16	2.49	0.0065

Missing values imputed by response based on individual patient-predicted TAC from the MMRM-model in primary analysis
＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 74＞

(c)　その他の副次的評価項目及び薬剤経済学的項目

i)　副次的評価項目（治療期）

a)　CGI-S 及び CGI-I

Month 6 での CGI-S スコア及び CGI-I スコアの結果の要約を表 2.7.6.5.2-20 に示した。また,

CGI-S スコアのベースライン I からの変化量の推移及び CGI-I スコアの推移を図 2.7.6.5.2-4 及び図 2.7.6.5.2-5 に示した。

CGI-S スコアは，いずれの投与群も Month 6 でベースライン I から改善した。MMRM 解析の結果，Month 6 の CGI-S スコアは，ナルメフェン群でプラセボ群より大きく改善した（プラセボ群との差 −0.4，$p < 0.001$）。

CGI-I スコアは，いずれの投与群でも経時的に低下した。MMRM 解析の結果，Month 6 の CGI-I スコアは，ナルメフェン群でプラセボ群より改善した（プラセボ群との差 −0.3，$p < 0.001$）。

事後解析の結果，CGI-I スコアが 2 点以下となった被験者の割合は，治療期を通してナルメフェン群でプラセボ群より高かった（資料番号 5.3.5.1-02：Table 82 参照）。

表 2.7.6.5.2-20　Month 6 での CGI-S スコア及び CGI-I スコアの結果の要約－治療期－（MMRM；FAS，OC）

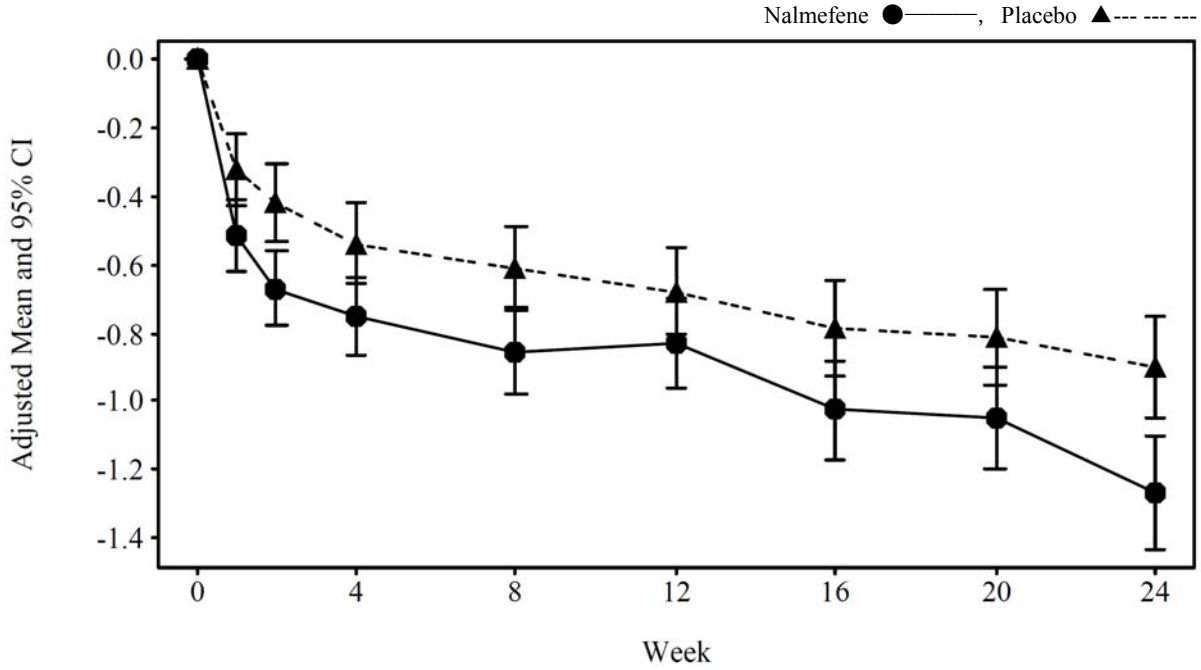
Efficacy Variable / Treatment Group	Baseline I		Adjusted Change from Baseline I to Week 24		Difference to Placebo		
	N	Mean ± SD	N	Mean ± SE	Mean ± SE	95% CI	p-value
CGI-S							
Placebo	289	4.0 ± 1.5	210	−0.9 ± 0.1			
Nalmefene	290	4.0 ± 1.5	152	−1.3 ± 0.1	−0.4 ± 0.1	[−0.6; −0.2]	<0.001
CGI-S[a]							
Placebo	245	4.5 ± 0.9	175	−1.2 ± 0.1			
Nalmefene	252	4.5 ± 1.0	129	−1.6 ± 0.1	−0.4 ± 0.1	[−0.6; −0.2]	<0.001
CGI-I							
Placebo			210	2.6 ± 0.1[b]			
Nalmefene			152	2.3 ± 0.1[b]	−0.3 ± 0.1	[−0.5; −0.2]	<0.001

Baseline I values were based on FAS, OC; changes from Baseline I and differences to placebo were based on MMRM; FAS, OC values.

[a]Excluding patients with CGI-S = 1 at Baseline I

[b]Adjusted CGI-I score at Month 6

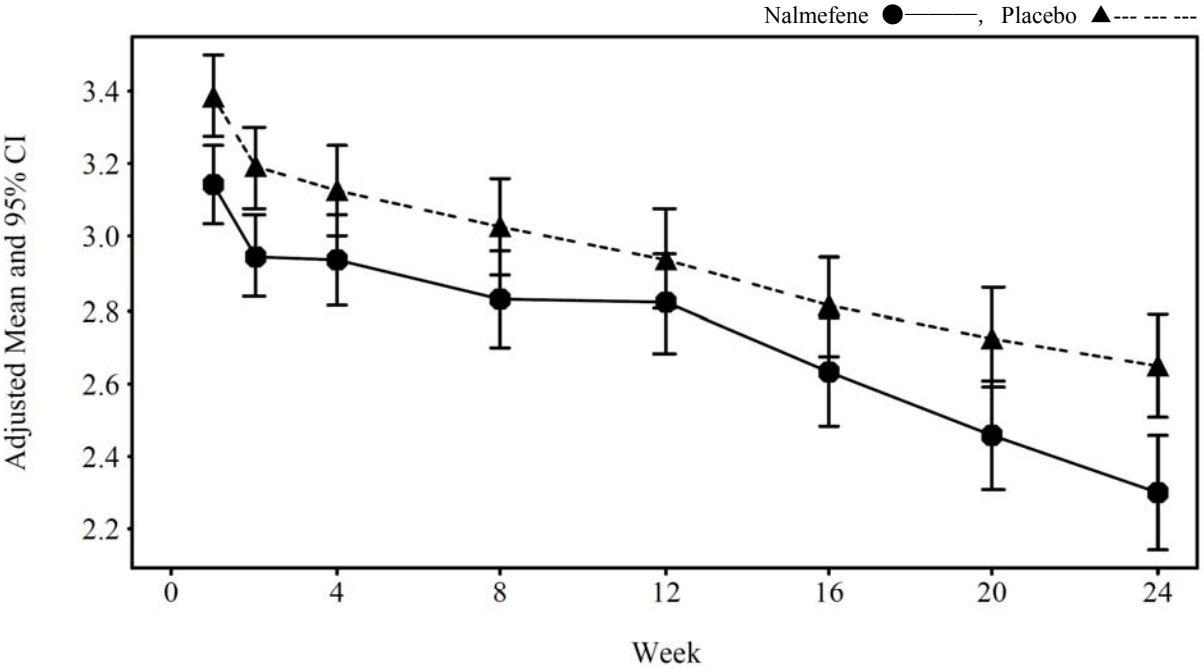
＜資料番号 5.3.5.1-02：Panel 40＞



Nalmefene(n)	290	289	276	267	236	215	178	156	152
Placebo(n)	289	284	286	278	255	245	229	214	210

図 2.7.6.5.2-4　　CGI-S スコアのベースライン I からの変化量の推移－治療期－（MMRM；FAS，OC）

＜資料番号 5.3.5.1-02：Panel 41，Table 75 より作成＞



Nalmefene(n)	289	276	267	236	215	178	156	152
Placebo(n)	284	286	278	255	245	229	214	210

図 2.7.6.5.2-5　　CGI-I スコアの推移－治療期－（MMRM；FAS，OC）

＜資料番号 5.3.5.1-02：Panel 42，Table 81 より作成＞

b) NDD 数

NDD 数は，いずれの投与群でも治療期を通して同程度に改善した。（資料番号 5.3.5.1-02：Panel 45 参照）。

c) ADS

ADS 総スコアは，いずれの投与群でも治療期を通して同程度に改善した（資料番号 5.3.5.1-02：Panel 45 参照）。

d) DrInC-2R

DrInC-2R スコアは，いずれの投与群でも治療期を通して同程度に改善した（資料番号 5.3.5.1-02：Panel 45 参照）。

e) γ-GTP，ALT，MCV

Month 6 の γ-GTP，ALT，MCV を表 2.7.6.5.2-21 に示した。

γ-GTP 及び ALT は，いずれの投与群でも治療期を通してベースライン I からの改善が認められた。ベースライン I から Month 6 の γ-GTP 及び ALT は，ナルメフェン群でプラセボ群より低下した（γ-GTP：p = 0.009，ALT：p = 0.011）。MCV は，いずれの投与群でも治療期を通してベースライン I とほぼ同様の値で推移した。

表 2.7.6.5.2-21　Month 6 の γ-GTP，ALT，MCV－治療期－（MMRM；FAS，OC）

Efficacy Variable Treatment Group	Baseline I		Adjusted Geometric Mean at Week 24		Ratio to Placebo		
	N	Mean ± SD	N	Mean	Ratio	95% CI	p-value
GGT (IU/L)							
Placebo	281	80.1 ± 87.7	211	45.7			
Nalmefene	280	78.3 ± 102.8	158	40.3	0.88	[0.80; 0.97]	0.009
ALAT (IU/L)							
Placebo	280	33.5 ± 21.5	209	28.1			
Nalmefene	280	33.1 ± 18.5	158	25.4	0.90	[0.84; 0.98]	0.011
MCV ($\times 10^{-15}$L)							
Placebo	271	96.8 ± 5.4	204	96.7			
Nalmefene	275	97.1 ± 5.4	145	96.5	1.00	[0.99; 1.00]	0.6195

GGT; γ-GTP, ALAT: ALT

＜資料番号 5.3.5.1-02：Panel 46＞

f) %CDT

%CDT は，いずれの投与群でも治療期を通してベースライン I とほぼ同様の値で推移した（資料番号 5.3.5.1-02：Panel 47 参照）。

ii) 副次的評価項目（退薬期）

a) HDD 数及び TAC

HDD 数及び TAC のベースライン II から Month 7 の変化量を表 2.7.6.5.2-22 に示した。

退薬期では，HDD 数及び TAC のベースライン II から Month 7 の変化量は小さく，HDD 数及び TAC はナルメフェンーナルメフェン群（治療期でナルメフェンが投与された被験者のうち，退薬期でナルメフェンが投与された被験者）とナルメフェンープラセボ群（治療期でナルメフェンが投与された被験者のうち，退薬期でプラセボが投与された被験者）で差はなかった。

表 2.7.6.5.2-22　HDD 数及び TAC のベースライン II から Month 7 の変化量－退薬期－（ANCOVA；FAS，OC）

Efficacy Variable Treatment Group	Baseline II		Adjusted Change from Baseline II to Month 7		Difference to Nalmefene - Placebo		
	N	Mean ± SD	N	Mean ± SE	Mean ± SE	95% CI	p-value
Number of HDDs							
Nalmefene - Placebo	72	6.5 ± 7.6	72	0.4 ± 0.5			
Nalmefene - Nalmefene	69	7.7 ± 7.2	67	−0.6 ± 0.5	−1.0 ± 0.6	[−2.2; −0.2]	0.107
TAC							
Nalmefene - Placebo	72	29 ± 27	72	0.9 ± 1.8			
Nalmefene - Nalmefene	69	30 ± 24	67	−2.3 ± 1.8	−3.2 ± 2.0	[−7.2; 0.8]	0.112

Baseline II values were based on FAS, OC; changes from Baseline II and differences to Nalmefene-Placebo were based on MMRM; FAS, OC values.

＜資料番号 5.3.5.1-02：Panel 48＞

iii) 薬剤経済学的項目

a) SF-36

SF-36 サブスケール及びコンポーネント・サマリースコアのベースライン I から Month 6 の変化量を表 2.7.6.5.2-23 に示した。

SF-36 サブスケール及びコンポーネント・サマリースコアは，いずれの投与群でも治療期を通して改善した。SF-36 サブスケールスコアの多くは，ナルメフェン群でプラセボ群より数値的に良好であった。

表 2.7.6.5.2-23　SF-36 サブスケール及びコンポーネント・サマリースコアのベースライン I から Month 6 の変化量－治療期－（MMRM；FAS，OC）

SF-36 Subscale Treatment Group	Baseline I		Adjusted Change from Baseline I to Week 24		Difference to Placebo		
	N	Mean ± SD	N	Mean ± SE	Mean ± SE	95% CI	p-value
Physical functioning							
Placebo	288	51.5 ± 6.7	211	0.8 ± 0.4			
Nalmefene	286	51.2 ± 7.0	157	0.8 ± 0.4	0.0 ± 0.5	[−1.0; 1.0]	0.999
Role-physical							
Placebo	289	47.9 ± 8.3	211	2.4 ± 0.5			
Nalmefene	288	47.9 ± 8.5	158	3.0 ± 0.6	0.5 ± 0.7	[−0.9; 2.0]	0.448
Bodily pain							
Placebo	289	50.8 ± 10.9	211	1.4 ± 0.7			
Nalmefene	289	51.0 ± 10.8	159	2.3 ± 0.8	0.9 ± 0.9	[−1.0; 2.7]	0.346
General health							
Placebo	289	46.8 ± 9.4	209	2.1 ± 0.5			
Nalmefene	287	47.4 ± 9.6	157	2.2 ± 0.6	0.0 ± 0.7	[−1.3; 1.4]	0.937
Vitality							
Placebo	287	49.0 ± 9.7	208	3.0 ± 0.6			
Nalmefene	287	49.2 ± 10.0	159	2.0 ± 0.6	−0.9 ± 0.8	[−2.5; 0.6]	0.228
Social functioning							
Placebo	286	47.2 ± 10.7	208	2.9 ± 0.6			
Nalmefene	282	47.3 ± 9.7	157	3.2 ± 0.7	0.4 ± 0.8	[−1.2; 1.9]	0.664
Role-emotional							
Placebo	289	45.3 ± 10.9	211	1.9 ± 0.7			
Nalmefene	288	45.5 ± 10.3	157	3.6 ± 0.8	1.7 ± 0.9	[−0.1; 3.5]	0.066
Mental health							
Placebo	288	45.5 ± 10.5	210	2.0 ± 0.6			
Nalmefene	287	44.9 ± 10.6	158	2.4 ± 0.7	0.4 ± 0.8	[−1.3; 2.1]	0.625
Physical Component Summary							
Placebo	289	51.3 ± 7.8	209	1.4 ± 0.4			
Nalmefene	285	51.4 ± 8.5	152	1.5 ± 0.5	0.0 ± 0.6	[−1.1; 1.2]	0.941
Mental Component Summary							
Placebo	289	44.7 ± 11.5	209	2.5 ± 0.7			
Nalmefene	285	44.6 ± 11.2	152	3.2 ± 0.8	0.7 ± 0.9	[−1.1; 2.5]	0.454

＜資料番号 5.3.5.1-02：Panel 49＞

b)　EQ-5D

EQ-5D サブスケールスコアのベースライン I から Month 6 の変化量を表 2.7.6.5.2-24 に示した。

EQ-5D の 5 項目による効用指標のスコアは，いずれの投与群でも治療期を通してベースライン I とほぼ同様のスコアで推移した。EQ-5D の VAS による健康状態のスコアは，いずれの投与群でも治療期を通して改善した。

表 2.7.6.5.2-24　EQ-5D サブスケールスコアのベースライン I から Month 6 の変化量－治療期－（MMRM；FAS，OC）

EuroQol Variable Treatment Group	Baseline I		Adjusted Change from Baseline I to Week 24		Difference to Placebo		
	N	Mean ± SD	N	Mean ± SE	Mean ± SE	95% CI	p-value
Utility index							
Placebo	289	0.8 ± 0.2	210	0.0 ± 0.0			
Nalmefene	289	0.8 ± 0.2	154	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	[0.0; 0.0]	0.581
Health state							
Placebo	284	71.4 ± 17.7	208	3.4 ± 1.1			
Nalmefene	283	71.4 ± 17.2	153	4.7 ± 1.2	1.3 ± 1.4	[−1.5; 4.1]	0.3675

Utility index：5 項目による効用指標のスコア，Health state：VAS による健康状態のスコア
＜資料番号 5.3.5.1-02：Panel 50＞

c)　RUMQ-ADP

ベースライン I 及び Month 6 での被験者の資源消費を表 2.7.6.5.2-25 に，過去 12 週間の病気休暇を表 2.7.6.5.2-26 に示した。

何らかの医療資源を使用した被験者の割合は，いずれの投与群でも治療期を通して低下し，ナルメフェン群でプラセボ群より大きく低下した。更に過去 12 週間に一般医，精神科医，又は他の専門医を受診しなかった被験者の割合は，いずれの投与群でも治療期を通して上昇した。病気休暇を取得した被験者の割合はいずれの投与群でも治療期を通して低下し，ナルメフェン群でプラセボ群より大きく低下した。

表 2.7.6.5.2-25　ベースライン I 及び Month 6 での被験者の資源消費（FAS，OC）

Resource Consumption	Placebo (%)		Nalmefene (%)	
	Baseline I n = 289	Week 24 n = 213	Baseline I n = 290	Week 24 n = 160
Used ≥1 health resource	61	58	65	54
No visits during the past 12 weeks to:				
General practitioners	54	58	56	63
Psychiatrists	90	96	88	94
Other specialists	70	76[a]	71	76
No visits during the past 12 weeks to:				
Psychologists	99	99[a]	99	99
Nurses	97	95[a]	94	96
Social workers	98	99[a]	98	99
Self-help associations	100	100[a]	99	98
No in-patient hospitalisation during the past 12 weeks:				
Psychiatry admission	100	100	99	99
Emergency admission	100	100	99	100
General practitioner admission	100	100	100	100
Surgery	98	99	98	99
Other	100	99	99	99

Used ≥ 1 health resource：何らかの医療資源の使用
[a]n = 212
＜資料番号 5.3.5.1-02：Panel 52＞

表 2.7.6.5.2-26　過去 12 週間での病気休暇（FAS，OC）

Sick Leave	Placebo (%)		Nalmefene (%)	
	Baseline I n = 289	Week 24 n = 213	Baseline I n = 290	Week 24 n = 160
Sick Leave during the Past 12 Weeks	15	14	17	11

＜資料番号 5.3.5.1-02：Panel 53＞

d)　BMRCQ

BMRCQ サブスケールスコアは，いずれの投与群でも治療期を通して同程度であった（資料番号 5.3.5.1-02：Panel 54 参照）。

(5)　安全性

(a)　治験薬の曝露状況

治療期での治験薬の曝露状況を表 2.7.6.5.2-27 に，飲酒別の治験薬の曝露状況を表 2.7.6.5.2-28 に，退薬期での治験薬の曝露状況を表 2.7.6.5.2-29 に示した。

治療期の治験薬服用日数の割合は，ナルメフェン群で 48.0%，プラセボ群で 63.9%であった。治験薬を服用して飲酒した日数，治験薬を服用せず飲酒した日数，治験薬を服用して飲酒しなかった日数，治験薬を服用せず飲酒しなかった日数の割合は，ナルメフェン群ではそれぞれ 35.8%，21.5%，11.8%，30.5%，プラセボ群ではそれぞれ 48.7%，12.7%，15.2%，23.2%であった。

退薬期の治験薬服用日数の割合は，ナルメフェンープラセボ群で 45.2%，ナルメフェンーナルメフェン群で 50.8%，プラセボープラセボ群（治療期及び退薬期でプラセボを服用した被験者，以下同様）で 61.0%であった。

表 2.7.6.5.2-27　治験薬の曝露状況－治療期－（治験薬投与例）

Treatment Group	Patients N	Summary Statistics	TLFB Days	IMP	
				Days	%
Placebo	293	Mean	143	91	63.9
		Min	5	0	0.0
		Max	245	181	100
		Median	168	85	67.9
		P10	35	19	24.7
		P25	123	45	41.4
		P75	173	145	89.2
		P90	176	163	97.1
Nalmefene	298	Mean	118	60	48.0
		Min	1	1	0.6
		Max	260	188	100
		Median	156	44	43.7
		P10	28	3	9.8
		P25	58	16	21.0
		P75	169	96	76.4
		P90	175	151	92.6

Only patients with TLFB IMP records are included
＜資料番号 5.3.5.1-02：Panel 23＞

表 2.7.6.5.2-28　飲酒別の治験薬の曝露状況－治療期－（治験薬投与例）

				IMP Intake and Drinking		No IMP Intake and Drinking		IMP Intake and No Drinking		No IMP Intake and No Drinking	
Treatment Group	Patients N	Summary Statistics	TLFB Days	Days	%	Days	%	Days	%	Days	%
Placebo	293	Mean	143	70	48.7	16	12.7	21	15.2	35	23.2
		Min	5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		Max	245	176	100	118	100	165	97.4	180	98.9
		Median	168	61	45.5	8	6.5	6	4.8	13	12.5
		P10	35	7	11.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		P25	123	26	25.0	2	1.1	1	0.6	2	1.2
		P75	173	111	73.7	22	18.6	31	22.4	53	40.7
		P90	176	155	92.3	44	36.3	71	47.6	106	62.3
Nalmefene	298	Mean	118	45	35.8	21	21.5	15	11.8	37	30.5
		Min	1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		Max	260	171	100	133	96.3	147	88.0	172	96.6
		Median	156	27	30.3	9	13.7	3	3.6	20	25.0
		P10	28	1	2.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		P25	58	7	10.2	3	3.0	0	0.0	3	4.3
		P75	169	65	57.1	31	33.9	17	16.9	58	51.9
		P90	175	126	79.8	61	56.3	48	36.6	108	71.4

Only patients with TLFB IMP records are included
＜資料番号 5.3.5.1-02：Panel 24＞

表 2.7.6.5.2-29　治験薬の曝露状況－退薬期－（治験薬投与例）

Treatment Group	Patients N	Summary Statistics	TLFB Days	IMP	
				Days	%
Placebo-Placebo	203	Mean	28	16	61.0
		Min	1	0.0	0.0
		Max	83	42.0	100
		Median	28	18	64.5
		p10	21	2	9.1
		p25	23	7.0	30.4
		p75	29	25.0	96.4
		p90	35	28.0	100
Nalmefene-Placebo	73	Mean	29	13	45.2
		Min	14	0	0.0
		Max	75	42	100
		Median	28	10	40.0
		p10	21	0	0.0
		p25	25	3	10.7
		p75	33	22	78.6
		p90	39	28	100
Nalmefene-Nalmefene	67	Mean	29	14	50.8
		Min	10	0	0.0
		Max	64	42	100.0
		Median	28	12	48.6
		p10	21	1	3.7
		p25	26	5	17.9
		p75	31	23	89.7
		p90	35	28	100

Only patients with TLFB IMP records are included
＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 36＞

(b)　有害事象

治療期に，いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の有害事象を表 2.7.6.5.2-30 に示した。また，治療期及び退薬期に発現したすべての有害事象を表 2.7.6.5.2-40 及び表 2.7.6.5.2-41 に，治療期及び退薬期の重症度別有害事象を表 2.7.6.5.2-42 及び表 2.7.6.5.2-43 に示した。

治療期での有害事象の発現割合は，ナルメフェン群で 81.5%，プラセボ群で 66.9%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。

治療期にいずれかの投与群で発現割合が 5%以上かつナルメフェン群でプラセボ群より発現割合が 2 倍以上高かった有害事象は，浮動性めまい（ナルメフェン群 27.5%，プラセボ群 7.8%，以下同順），悪心（27.5%，6.1%），疲労（17.5%，8.4%），睡眠障害（10.6%，0.3%），不眠症（9.9%，3.4%），嘔吐（7.9%，2.7%），多汗症（5.3%，1.7%）であった。治験薬初回投与後 1 日以内に発現した，いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の有害事象は，浮動性めまい，悪心，疲労，頭痛，睡眠障害，不眠症であり，すべてナルメフェン群でプラセボ群よりも発現割合が高かった（資料番号 5.3.5.1-02：Table 173 参照）。

退薬期では，いずれかの投与群で発現割合が 3%を超えた有害事象はなく，群間及び群内のい

ずれでも，有害事象の発現に傾向は認められなかった。

表 2.7.6.5.2-30　いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の有害事象－治療期－（治験薬投与例）

Preferred term	Placebo n (%)	Nalmefene n (%)
Number of Patients	296	302
Patients with TEAEs	198 (66.9)	246 (81.5)
浮動性めまい	23 (7.8)	83 (27.5)
悪心	18 (6.1)	83 (27.5)
疲労	25 (8.4)	53 (17.5)
頭痛	27 (9.1)	36 (11.9)
鼻咽頭炎	37 (12.5)	34 (11.3)
睡眠障害	1 (0.3)	32 (10.6)
不眠症	10 (3.4)	30 (9.9)
嘔吐	8 (2.7)	24 (7.9)
多汗症	5 (1.7)	16 (5.3)

MedDRA/J Version 13.0
＜資料番号 5.3.5.1-02：Panel 57＞

(c)　治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

治療期及び退薬期の重症度別副作用を表 2.7.6.5.2-44 及び表 2.7.6.5.2-45 に示した。

治療期では，ナルメフェン群及びプラセボ群ともに，有害事象が発現した被験者の多くに副作用が発現し，それらの事象の多くは軽度又は中等度であった。高度な副作用はナルメフェン群では 46 例（15.2%），プラセボ群では 12 例（4.1%）に発現した。発現割合が 1%を超えた高度な副作用は，浮動性めまい（ナルメフェン群 6.6%，プラセボ群 0.3%，以下同順），悪心（4.0%，0.7%），睡眠障害（2.0%，0.0%），頭痛（1.7%，0.3%），不眠症（1.3%，0.0%），嘔吐（1.3%，0.0%）であった。

退薬期に発現した副作用のほとんどは軽度又は中等度であり，高度な副作用は 2 例のみ（プラセボープラセボ群 1 例の浮動性めまい，及びナルメフェンーナルメフェン群 1 例の食欲減退，浮動性めまい，及び不眠症）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 2.7.6.5.2-31 に示した。

治験期に 2 例の死亡が報告された。いずれもプラセボ群の [redacted] 歳[redacted]（被験者番号 [redacted]）及び [redacted] 歳[redacted]（被験者番号 [redacted]）であり，死亡に至った有害事象は治療期での自殺既遂であった。治験責任医師はこれらの事象の治験薬との関連性を「Not related」（被験者番号 [redacted]），「Possible」（被験者番号 [redacted]）と判断した。

表 2.7.6.5.2-31　死亡例一覧表（無作為化例）

Site	Treatment group	Patient/Sex/Age/Race/ Weight at baseline	Days on IMP	Preferred term	Verbatim	AE start date	Days since first IMP	Days since last-IMP	Duration	Action taken	Causality	Intensity	Outcome
[redacted]	Placebo	[redacted]	29	自殺既遂	Suicide	[redacted]20[redacted]	33	5	1 day	3	NR	Severe	5
[redacted]	Placebo	[redacted]	26	自殺既遂	Suicide	[redacted]20[redacted]	30	5	1 day	1,3	POS	Severe	5

MedDRA/J Version 13.0

[redacted]

Action taken: 0 = No action taken, 1 = Change in concomitant medication, 2 = Change in IMP, 3 = Patient withdrawal

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

Outcome: 1 = Recovered, 2 = Recovering, 3 = Recovered with sequelae, 4 = Not recovered, 5 = Death

Days on IMP: Duration from the first dose to the last dose

＜資料番号 5.3.5.1-02：Listing 9＞

ii)　その他の重篤な有害事象

治療期及び退薬期の重篤な有害事象を表 2.7.6.5.2-32 及び表 2.7.6.5.2-33 に示した。また，重篤な有害事象一覧表を表 2.7.6.5.2-46 に示した。

治療期で合計 33 例に重篤な有害事象が発現した。その内訳はナルメフェン群 17 例（5.6%），プラセボ群 16 例（5.4%，死亡した 2 例を含む）であった。アルコール症［ナルメフェン群で 2 例（0.7%），プラセボ群で 2 例（0.7%）］，自殺既遂［プラセボ群で 2 例（0.7%）］，痙攣［プラセボ群で 2 例（0.7%）］を除き，いずれかの投与群で 1 例ずつの発現であった。

退薬期でプラセボープラセボ群の 1 例（0.5%）に重篤な有害事象が発現した。

表 2.7.6.5.2-32　重篤な有害事象－治療期－（治験薬投与例）

System organ class Preferred term	Placebo n (%)	Nalmefene n (%)
Number of Patients	296	302
Men	202 (68.2)	202 (66.9)
Women	94 (31.8)	100 (33.1)
Patients with Treatment-emergent SAEs	16 (5.4)	17 (5.6)
心臓障害	1 (0.3)	
心停止	1 (0.3)	
胃腸障害	1 (0.3)	1 (0.3)
穿孔性胃潰瘍		1 (0.3)
痔核	1 (0.3)	
全身障害および投与局所様態		1 (0.3)
非心臓性胸痛		1 (0.3)
肝胆道系障害	2 (0.7)	
胆道仙痛	1 (0.3)	
急性胆嚢炎	1 (0.3)	
感染症および寄生虫症	1 (0.3)	
術後創感染	1 (0.3)	
傷害、中毒および処置合併症	3 (1.0)	5 (1.7)
アルコール中毒	1 (0.3)	1 (0.3)
足関節部骨折		1 (0.3)
転倒	1 (0.3)	
大腿骨頚部骨折		1 (0.3)
腓骨骨折		1 (0.3)
手骨折		1 (0.3)
肋骨骨折	1 (0.3)	
硬膜下血腫	1 (0.3)	
臨床検査	1 (0.3)	
血中乳酸増加	1 (0.3)	
血中カリウム増加	1 (0.3)	
血中ナトリウム減少	1 (0.3)	
筋骨格系および結合組織障害		5 (1.7)
背部痛		1 (0.3)
椎間板突出		1 (0.3)
四肢痛		1 (0.3)
多発性関節炎		1 (0.3)
腱炎		1 (0.3)

表 2.7.6.5.2-32　重篤な有害事象－治療期－（治験薬投与例）（続き）

System organ class Preferred term	Placebo n (%)	Nalmefene n (%)
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 (0.7)	
喉頭癌	1 (0.3)	
悪性黒色腫	1 (0.3)	
神経系障害	2 (0.7)	1 (0.3)
痙攣	2 (0.7)	
浮動性めまい		1 (0.3)
精神障害	5 (1.7)	3 (1.0)
アルコール乱用	1 (0.3)	
アルコール症	2 (0.7)	2 (0.7)
自殺既遂	2 (0.7)	
うつ病		1 (0.3)
腎および尿路障害	1 (0.3)	
腎不全	1 (0.3)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.3)	2 (0.7)
喉頭蓋嚢胞		1 (0.3)
鼻出血		1 (0.3)
気胸	1 (0.3)	
血管障害	1 (0.3)	
高血圧	1 (0.3)	

MedDRA/J Version 13.0

Patients are only counted once for each SOC/Preferred Term

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 184＞

表 2.7.6.5.2-33　重篤な有害事象－退薬期－（治験薬投与例）

Preferred term	Placebo-Placebo n (%)	Nalmefene-Placebo n (%)	Nalmefene-Nalmefene n (%)
Number of Patients	205	73	69
Patients with Treatment-emergent SAEs	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
多発性外傷	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
交通事故	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J Version 13.0

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 186＞

(e)　投与中止に至った有害事象

治療期での発現割合が 0.5%以上の投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.5.2-34 に，すべての投与中止に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象一覧表を表 2.7.6.5.2-47 及び表 2.7.6.5.2-48 に示した。

治療期に投与中止に至った有害事象が 91 例に発現し，その内訳はナルメフェン群 69 例（22.8%），プラセボ群 22 例（7.4%）であった。いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の投与中止に至った有害事象は，浮動性めまい（ナルメフェン群 5.3%，プラセボ群 0.0%，以下同順），悪心（5.3%，0.0%），疲労（3.3%，0.0%），頭痛（3.0%，0.0%）であった。ナルメフェン群では，投与中止に至った有害事象の多く（51/69 例）は，治療期の最初の 1 ヵ月間に発現したが，

プラセボ群では，その割合（6/22 例）はナルメフェン群よりも低かった（資料番号 5.3.5.1-02：Table 195）。

表 2.7.6.5.2-34　発現割合が 0.5%以上の投与中止に至った有害事象－治療期－（治験薬投与例）

Preferred term	Placebo n (%)	Nalmefene n (%)
Number of Patients	296	302
Total Number of Patients with TEAEs leading to withdrawal	22 (7.4)	69 (22.8)
浮動性めまい	0 (0.0)	16 (5.3)
悪心	0 (0.0)	16 (5.3)
疲労	0 (0.0)	10 (3.3)
頭痛	0 (0.0)	9 (3.0)
睡眠障害	0 (0.0)	5 (1.7)
多汗症	0 (0.0)	4 (1.3)
アルコール症	0 (0.0)	3 (1.0)
不眠症	2 (0.7)	3 (1.0)
落ち着きのなさ	0 (0.0)	3 (1.0)
嘔吐	1 (0.3)	3 (1.0)
アルコール離脱症候群	1 (0.3)	2 (0.7)
興味の減少	0 (0.0)	2 (0.7)
注意力障害	0 (0.0)	2 (0.7)
口内乾燥	0 (0.0)	2 (0.7)
味覚異常	0 (0.0)	2 (0.7)
異常感	0 (0.0)	2 (0.7)
筋痙縮	0 (0.0)	2 (0.7)
振戦	0 (0.0)	2 (0.7)
自殺既遂	2 (0.7)	0 (0.0)

MedDRA/J Version 13.0
＜資料番号 5.3.5.1-02：Panel 61＞

(f)　自殺関連有害事象

治療期及び退薬期に発現した自殺関連有害事象を表 2.7.6.5.2-35 及び表 2.7.6.5.2-36 に示した。

自殺関連有害事象は下位 SMQ の「自殺/自傷」に該当する事象とした。治療期で自殺関連有害事象は 5 例に発現した。2 例（いずれもプラセボ群）は自殺既遂，3 例（ナルメフェン群 1 例及びプラセボ群 2 例）は企図的過量投与であった。また，退薬期で自殺関連有害事象は 2 例（プラセボープラセボ群及びナルメフェンープラセボ群各 1 例）に発現し，いずれも企図的過量投与であった。過量投与の時期又は持続期間に一貫したパターンは認められなかった（資料番号 5.3.5.1-02：Listing 7 参照）。当該事象で治験薬を 1 度に 3 錠以上服用した被験者はいなかった（資料番号 5.3.5.1-02：Listing 8 参照）。また，いずれの企図的過量投与も被験者が効果の増強のために服用したものであり，自殺や自傷との関連はなかった。

表 2.7.6.5.2-35　自殺関連有害事象－治療期－（治験薬投与例）

Preferred term	Placebo n (%)	Nalmefene n (%)
Number of Patients	296	302
Patients with Suicide/Self Injury TEAEs	4 (1.4)	1 (0.3)
企図的過量投与	2 (0.7)	1 (0.3)
自殺既遂	2 (0.7)	0 (0.0)

MedDRA/J Version 13.0

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 188＞

表 2.7.6.5.2-36　自殺関連有害事象－退薬期－（治験薬投与例）

Preferred term	Placebo-Placebo n (%)	Nalmefene-Placebo n (%)	Nalmefene-Nalmefene n (%)
Number of Patients	205	73	69
Patients with Suicide/Self Injury TEAEs	1 (0.5)	1 (1.4)	0 (0.0)
企図的過量投与	1 (0.5)	1 (1.4)	0 (0.0)

MedDRA/J Version 13.0

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 189＞

(g)　精神系有害事象

治療期及び退薬期に発現した精神系有害事象を表 2.7.6.5.2-37 及び表 2.7.6.5.2-38 に示した。

治療期に，精神系有害事象が 9 例に発現した。ナルメフェン群の 7 例で発現した事象は錯乱状態，現実感消失，解離，幻覚，錯覚，プラセボ群の 2 例で発現した事象は現実感消失，幻覚であった。これらの事象は，ほとんどが一過性であり，持続期間は 2，3 時間と短かった。すべての事象が回復した（資料番号 5.3.5.1-02：Listing 7 参照）。退薬期では，プラセボ－プラセボ群の 1 例で幻覚が発現した。

表 2.7.6.5.2-37　精神系有害事象－治療期－（治験薬投与例）

Preferred term	Placebo n (%)	Nalmefene n (%)
Number of Patients	296	302
Patients with Selected Psychiatric TEAEs	2 (0.7)	7 (2.3)
錯乱状態	0 (0.0)	3 (1.0)
現実感消失	1 (0.3)	1 (0.3)
解離	0 (0.0)	1 (0.3)
幻覚	1 (0.3)	1 (0.3)
錯覚	0 (0.0)	1 (0.3)

MedDRA/J Version 13.0

＜資料番号 5.3.5.1-02：Panel 60＞

表 2.7.6.5.2-38　精神系有害事象－退薬期－（治験薬投与例）

Preferred term	Placebo-Placebo n (%)	Nalmefene-Placebo n (%)	Nalmefene-Nalmefene n (%)
Number of Patients	205	73	69
Patients with Selected Psychiatric TEAEs	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
幻覚	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J Version 13.0
＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 191＞

(h)　臨床検査

i)　治験期間を通しての臨床検査値

臨床検査項目のほとんどで，ベースライン I から Month 6 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のほとんどは，基準範囲内であった。

ii)　個々の臨床的に重要な異常

肝機能検査値（γ-GTP，ALT，AST）を除き，臨床的に重要な臨床検査値の変動の発現に顕著な傾向は認められなかった。臨床的に重要な肝機能検査値の変動の発現割合は，ナルメフェン群でプラセボ群より低く，これらの所見は有効性評価項目の解析結果と一致していた（資料番号 5.3.5.1-02：Panel 62 参照）。

全般に，肝機能検査値が DILI 徴候の評価の基準に合致した被験者の割合は，プラセボ群でナルメフェン群より高かったものの，いずれの投与群でも低かった（資料番号 5.3.5.1-02 : Panel 63，Table 213 参照）。基準に合致した被験者は合計 23 例，ナルメフェン群で 6 例，プラセボ群で 17 例であった。肝機能検査値（AST，ALT,アルカリホスファターゼ，又は総ビリルビン）の上昇の多くは一過性であり，飲酒量が多いことに起因すると推測された（資料番号 5.3.5.1-02：Listing 15 参照）。

(i)　バイタルサイン及び体重

バイタルサイン及び体重に，臨床的に重要な経時的変動又は群間差は認められなかった。

(j)　心電図検査

心電図検査では，臨床的に重要な経時的変動又は群間差は認められなかった。

(k)　POMS

POMS 総スコアに，臨床的に重要な経時的変動又は群間差は認められなかった。

(6)　結論

- 有効性主要評価項目の解析の結果，アルコール依存症患者での Month 6 の HDD 数及び TAC（g/日）の減少から，ナルメフェン塩酸塩 20 mg 頓用投与のプラセボ群に対する優越性が

検証された。ナルメフェンの効果は Month 1 に認められ，投与期間を通して持続した。

- 主要な解析で用いた MMRM モデルから算出した被験者ごとの TAC 予測値で欠測値を補完する，TAC 及び DRL 基準に基づくレスポンダーの追加解析でも，ナルメフェン群の Month 6 での効果を支持する結果が得られた。治験実施計画書で規定した「反応なし」による欠測値の補完法による解析は保守的な評価であり，ナルメフェン群の Month 6 での効果を支持する結果は得られなかった。
- ベースライン I の DRL が「High」又は「Very high」の被験者は，一般集団での中等度から高度のアルコール依存症患者の典型となる。このサブグループで，主要評価項目及び重要な副次的評価項目でのナルメフェンの有効性が更に明確に示され，主要な解析での結果はベースライン I での DRL が「Medium」の被験者の影響を受けなかったことを示した。
- CGI-S 及び CGI-I スコアは，ともにナルメフェン群でプラセボ群より改善傾向を示し，飲酒量の消費データから直接測定されないこれらのスコアの改善によって，ナルメフェンの治療効果の臨床的意義が支持された。
- アルコール消費に関連する肝酵素である γ-GTP 及び ALT は，HDD 数及び TAC の大幅な減少に伴って低下し，いずれの低下もナルメフェン群でプラセボ群より大きかった。
- ADS 総スコア及び DrInC-2R スコアは，ナルメフェン群で改善したがプラセボ群との差はなかった。更にいくつかの薬剤経済学的項目も，群間差はなく，いずれの投与群でも改善した。
- 被験者の 18%は，スクリーニング時から無作為化時までに飲酒量が大幅に減少し，投与群にかかわらず治療期を通して飲酒量は低く維持された。これは援助要請行動（help-seeking behaviour）及び被験者の改善への意欲（willingness to change）といった動機的要因が影響したものと考えられた。これに対して，スクリーニング時から無作為化時までに自ら飲酒量を減らせなかった被験者ではナルメフェンの投与期間に飲酒量が減少し，ナルメフェン群の治療効果はプラセボ群と比較して大きかった。
- 有害事象の発現割合及び中止の割合は，ナルメフェン群でプラセボ群より高かった。ナルメフェン群での有害事象は，主としてナルメフェンの薬理学的特性を反映している。退薬期の有害事象からは，ナルメフェンの投与中止後の離脱症状の徴候は認められなかった。DILI の基準で評価した結果，ナルメフェンの投与は肝障害を誘発しなかった。臨床的に重要な肝機能検査値の上昇の発現割合は，ナルメフェン群でプラセボ群より低かった。
- 全般に，アルコール依存症患者に対するナルメフェン塩酸塩 20 mg 頓用投与は，安全かつ忍容性良好であり，本治験で安全性上の問題は認められなかった。
- 以上，本治験の対象集団全体でナルメフェンの臨床的ベネフィットが確認された。また，ベースライン I で DRL が「High」又は「Very high」被験者集団でも同様であった。

2.7.6.5.2.4　付録

(1)　併用禁止薬/療法

表 2.7.6.5.2-39　　前治療禁止薬及び併用禁止薬

Drug Class	Disallowed Prior to Screening Visit	Disallowed During the Study for		
		Chronic Use	Episodic Use	Comments or Exceptions
Agents used for treatment of alcohol-use disorders	Within 3 months	X	X	Including oral and injectable naltrexone, acamprosate, topiramate, disulfiram, and carbimide
Any IMP	Within 30 days or 5 half-lives (whichever is longer)	X	X	
Analgesics	Within 1 week for opioid agonists and partial agonists	X	X	Non-opioids were allowed.
Anorexics		X	X	
Antianginal agents		X	X	
Antibiotics				Nitrofurantoin, metronidazole, and tinidazole were not allowed due to their interaction risks with alcohol.
Anticoagulants		X	X	
Anticonvulsants	X	X	X	Barbiturates were allowed in patients not taking oral contraceptives.
Antidepressants	Within 8 weeks	X	X	
Antidiarrhoeal agents				Opioids were not allowed.
Antifungal agents: Systemic Topical		X	X	Antifungal agents for topical use were allowed.
Antineoplastics	X	X	X	
Antipsychotics	Within 8 weeks	X	X	
Anxiolytics		X		This applied to benzodiazepines. See also antidepressants.
Cough/cold agents				Opioids were not allowed.
Insulin	X	X	X	
Muscle relaxants		X		
Psychotropic agents not otherwise specified (including herbal agents)		X	X	
Sedatives/hypnotics		X		
Steroids: Systemic Topical Inhalant		X		Systemic corticosteroids were not allowed. Topical and inhalant use were allowed. Oral contraceptives and hormone replacement therapy were allowed.

＜資料番号 5.3.5.1-02：Panel 5＞

(2) 有害事象

表 2.7.6.5.2-40　すべての有害事象－治療期－（治験薬投与例）

System organ class Preferred term	Placebo n (%)	Nalmefene n (%)
Number of Patients	296	302
Men	202 (68.2)	202 (66.9)
Women	94 (31.8)	100 (33.1)
Patients with TEAEs	198 (66.9)	246 (81.5)
心臓障害	9 (3.0)	15 (5.0)
狭心症	2 (0.7)	
不整脈	1 (0.3)	2 (0.7)
徐脈	1 (0.3)	
心停止	1 (0.3)	
期外収縮	1 (0.3)	
動悸	1 (0.3)	5 (1.7)
洞性頻脈		1 (0.3)
頻脈	2 (0.7)	8 (2.6)
耳および迷路障害	2 (0.7)	5 (1.7)
耳痛	1 (0.3)	
聴覚障害		1 (0.3)
耳鳴	1 (0.3)	3 (1.0)
回転性めまい		1 (0.3)
内分泌障害		1 (0.3)
甲状腺機能亢進症		1 (0.3)
眼障害	9 (3.0)	10 (3.3)
眼瞼炎	1 (0.3)	
白内障		1 (0.3)
霰粒腫		1 (0.3)
結膜炎	2 (0.7)	1 (0.3)
複視	1 (0.3)	
眼乾燥		1 (0.3)
眼刺激	1 (0.3)	1 (0.3)
眼瞼障害		1 (0.3)
流涙増加		1 (0.3)
変視症		1 (0.3)
網膜障害	1 (0.3)	
霧視	3 (1.0)	
視力低下	1 (0.3)	1 (0.3)
視力障害		1 (0.3)

表 2.7.6.5.2-40　すべての有害事象－治療期－（治験薬投与例）（続き）

System organ class Preferred term	Placebo n (%)	Nalmefene n (%)
胃腸障害	56 (18.9)	125 (41.4)
腹部不快感	1 (0.3)	
腹部膨満		1 (0.3)
腹痛	3 (1.0)	4 (1.3)
下腹部痛		1 (0.3)
上腹部痛	5 (1.7)	7 (2.3)
大腸炎		1 (0.3)
潰瘍性大腸炎		1 (0.3)
便秘	1 (0.3)	3 (1.0)
下痢	13 (4.4)	15 (5.0)
腸憩室	1 (0.3)	
口内乾燥	5 (1.7)	14 (4.6)
消化不良	5 (1.7)	1 (0.3)
鼓腸	4 (1.4)	3 (1.0)
排便回数増加	1 (0.3)	1 (0.3)
穿孔性胃潰瘍		1 (0.3)
胃炎	4 (1.4)	1 (0.3)
舌痛		1 (0.3)
痔核	1 (0.3)	
口の感覚鈍麻	2 (0.7)	
鼠径ヘルニア	2 (0.7)	
過敏性腸症候群		1 (0.3)
悪心	18 (6.1)	83 (27.5)
食道障害	1 (0.3)	
急性膵炎		1 (0.3)
レッチング	1 (0.3)	
歯の障害	1 (0.3)	
歯痛		1 (0.3)
嘔吐	8 (2.7)	24 (7.9)

表 2.7.6.5.2-40　すべての有害事象－治療期－（治験薬投与例）（続き）

System organ class Preferred term	Placebo n (%)	Nalmefene n (%)
全身障害および投与局所様態	37 (12.5)	81 (26.8)
無力症	1 (0.3)	3 (1.0)
胸部不快感	1 (0.3)	
胸痛		1 (0.3)
悪寒		2 (0.7)
疲労	25 (8.4)	53 (17.5)
異常感	1 (0.3)	5 (1.7)
冷感	2 (0.7)	3 (1.0)
酩酊感		3 (1.0)
熱感	1 (0.3)	
歩行障害		1 (0.3)
宿酔	2 (0.7)	5 (1.7)
空腹		2 (0.7)
インフルエンザ様疾患	2 (0.7)	
易刺激性	3 (1.0)	3 (1.0)
倦怠感		4 (1.3)
粘膜過形成		1 (0.3)
非心臓性胸痛	1 (0.3)	2 (0.7)
末梢性浮腫	1 (0.3)	
製品の異味		1 (0.3)
発熱	4 (1.4)	5 (1.7)
予想外の治療反応		1 (0.3)
口渇		1 (0.3)
肝胆道系障害	5 (1.7)	1 (0.3)
胆道仙痛	1 (0.3)	
急性胆嚢炎	1 (0.3)	
胆石症	2 (0.7)	
脂肪肝		1 (0.3)
肝炎	1 (0.3)	
肝障害	1 (0.3)	
免疫系障害		1 (0.3)
薬物過敏症		1 (0.3)
感染症および寄生虫症	82 (27.7)	67 (22.2)
細菌感染	1 (0.3)	
細菌尿		1 (0.3)
体部白癬		1 (0.3)
気管支炎	3 (1.0)	7 (2.3)
ウイルス性気管支炎	1 (0.3)	
膀胱炎	1 (0.3)	
感染性湿疹		1 (0.3)
毛包炎	1 (0.3)	
真菌感染		1 (0.3)
胃腸炎	11 (3.7)	4 (1.3)
ウイルス性胃腸炎		2 (0.7)
消化管感染	1 (0.3)	

表 2.7.6.5.2-40　すべての有害事象－治療期－（治験薬投与例）（続き）

System organ class Preferred term	Placebo n (%)	Nalmefene n (%)
感染症および寄生虫症		
ヘリコバクター感染		1 (0.3)
単純ヘルペス	1 (0.3)	
帯状疱疹	1 (0.3)	
麦粒腫	1 (0.3)	
咬傷感染		1 (0.3)
感染	1 (0.3)	
インフルエンザ	11 (3.7)	5 (1.7)
喉頭炎		1 (0.3)
ウイルス性喉頭炎		1 (0.3)
鼻咽頭炎	37 (12.5)	34 (11.3)
肺炎		1 (0.3)
術後創感染	1 (0.3)	
気道感染	1 (0.3)	1 (0.3)
鼻炎	4 (1.4)	
ロタウイルス感染		1 (0.3)
副鼻腔炎	6 (2.0)	3 (1.0)
皮膚感染		1 (0.3)
扁桃炎	1 (0.3)	
歯感染	1 (0.3)	1 (0.3)
上気道感染	5 (1.7)	5 (1.7)
尿路感染	3 (1.0)	1 (0.3)
腟感染 {ss}		1 (1.0)
ウイルス性上気道感染	1 (0.3)	
創傷感染		1 (0.3)

表 2.7.6.5.2-40　すべての有害事象－治療期－（治験薬投与例）（続き）

System organ class Preferred term	Placebo n (%)	Nalmefene n (%)
傷害、中毒および処置合併症	34 (11.5)	25 (8.3)
労働災害		1 (0.3)
偶発的過量投与	13 (4.4)	7 (2.3)
アルコール中毒	1 (0.3)	1 (0.3)
動物咬傷	1 (0.3)	
足関節部骨折	1 (0.3)	2 (0.7)
脳振盪	1 (0.3)	
上顆炎		1 (0.3)
擦過傷	1 (0.3)	
眼外傷		1 (0.3)
転倒	7 (2.4)	9 (3.0)
大腿骨頚部骨折		1 (0.3)
腓骨骨折		1 (0.3)
足骨折	1 (0.3)	
体内異物	1 (0.3)	
手骨折	1 (0.3)	2 (0.7)
損傷	1 (0.3)	1 (0.3)
企図的過量投与	2 (0.7)	1 (0.3)
関節捻挫	2 (0.7)	1 (0.3)
四肢圧挫損傷		1 (0.3)
半月板障害	1 (0.3)	
筋挫傷	4 (1.4)	1 (0.3)
処置による疼痛		1 (0.3)
肋骨骨折	1 (0.3)	3 (1.0)
交通事故		1 (0.3)
骨格損傷	2 (0.7)	
硬膜下血腫	1 (0.3)	
熱傷	1 (0.3)	
歯牙破折		1 (0.3)
創傷	1 (0.3)	1 (0.3)

表 2.7.6.5.2-40　すべての有害事象－治療期－（治験薬投与例）（続き）

System organ class Preferred term	Placebo n (%)	Nalmefene n (%)
臨床検査	16 (5.4)	9 (3.0)
血中ビリルビン増加	1 (0.3)	
血中クレアチニン増加	2 (0.7)	
血中乳酸増加	1 (0.3)	
血中カリウム増加	1 (0.3)	
血圧上昇	4 (1.4)	
収縮期血圧上昇		1 (0.3)
血中ナトリウム減少	1 (0.3)	
血中トリグリセリド増加	1 (0.3)	1 (0.3)
血中尿素増加	2 (0.7)	
C－反応性蛋白増加		1 (0.3)
心電図異常		1 (0.3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.7)	
胃内pH低下		1 (0.3)
ヘモグロビン減少	1 (0.3)	
肝酵素上昇	2 (0.7)	
好中球数増加		1 (0.3)
トランスフェリン増加	1 (0.3)	
体重減少		2 (0.7)
体重増加	4 (1.4)	1 (0.3)
代謝および栄養障害	10 (3.4)	26 (8.6)
アルコール不耐性	2 (0.7)	6 (2.0)
食欲減退	3 (1.0)	14 (4.6)
脱水		1 (0.3)
糖尿病		1 (0.3)
食物渇望		3 (1.0)
過食	1 (0.3)	
低カリウム血症	1 (0.3)	
食欲亢進	2 (0.7)	1 (0.3)
脂質代謝障害	1 (0.3)	

表 2.7.6.5.2-40　すべての有害事象－治療期－（治験薬投与例）（続き）

System organ class Preferred term	Placebo n (%)	Nalmefene n (%)
筋骨格系および結合組織障害	34 (11.5)	49 (16.2)
関節痛	2 (0.7)	3 (1.0)
関節炎	3 (1.0)	2 (0.7)
背部痛	13 (4.4)	15 (5.0)
滑液包炎	2 (0.7)	1 (0.3)
尾骨痛		1 (0.3)
外骨腫	1 (0.3)	
椎間板突出	1 (0.3)	2 (0.7)
筋痙縮		8 (2.6)
筋緊張		2 (0.7)
筋攣縮		1 (0.3)
筋力低下		1 (0.3)
筋骨格系胸痛		3 (1.0)
筋骨格痛	2 (0.7)	3 (1.0)
筋骨格硬直		2 (0.7)
筋肉痛	3 (1.0)	2 (0.7)
筋硬化症		1 (0.3)
頚部痛		2 (0.7)
変形性関節症	5 (1.7)	1 (0.3)
四肢痛	3 (1.0)	6 (2.0)
多発性関節炎		1 (0.3)
腱炎		1 (0.3)
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）	3 (1.0)	
線維腫	1 (0.3)	
喉頭癌	1 (0.3)	
悪性黒色腫	1 (0.3)	

表 2.7.6.5.2-40　すべての有害事象－治療期－（治験薬投与例）（続き）

System organ class Preferred term	Placebo n (%)	Nalmefene n (%)
神経系障害	60 (20.3)	131 (43.4)
味覚消失		1 (0.3)
アカシジア		2 (0.7)
失語症		1 (0.3)
反射消失	1 (0.3)	
平衡障害		2 (0.7)
頚腕症候群		1 (0.3)
痙攣	2 (0.7)	3 (1.0)
協調運動異常		1 (0.3)
意識レベルの低下	1 (0.3)	9 (3.0)
注意力障害	3 (1.0)	6 (2.0)
浮動性めまい	23 (7.8)	83 (27.5)
味覚異常	3 (1.0)	8 (2.6)
頭部不快感		1 (0.3)
頭痛	27 (9.1)	36 (11.9)
知覚過敏		1 (0.3)
過眠症	1 (0.3)	1 (0.3)
感覚鈍麻	1 (0.3)	10 (3.3)
意識消失	1 (0.3)	1 (0.3)
腰髄神経根障害	1 (0.3)	
片頭痛	1 (0.3)	
不随意性筋収縮		1 (0.3)
錯感覚	1 (0.3)	5 (1.7)
嗅覚錯誤		1 (0.3)
睡眠の質低下		2 (0.7)
下肢静止不能症候群		1 (0.3)
坐骨神経痛	1 (0.3)	2 (0.7)
鎮静	2 (0.7)	2 (0.7)
感覚障害		1 (0.3)
睡眠期リズム障害	1 (0.3)	
傾眠	2 (0.7)	3 (1.0)
振戦	3 (1.0)	7 (2.3)

表 2.7.6.5.2-40　すべての有害事象－治療期－（治験薬投与例）（続き）

System organ class Preferred term	Placebo n (%)	Nalmefene n (%)
精神障害	38 (12.8)	100 (33.1)
異常な夢	1 (0.3)	2 (0.7)
適応障害	2 (0.7)	
感情障害		1 (0.3)
攻撃性	1 (0.3)	1 (0.3)
激越		4 (1.3)
アルコール乱用	1 (0.3)	
アルコール離脱症候群	2 (0.7)	2 (0.7)
アルコール症	4 (1.4)	6 (2.0)
快感消失		1 (0.3)
不安	5 (1.7)	7 (2.3)
不安障害	1 (0.3)	
無感情	1 (0.3)	1 (0.3)
双極性障害		1 (0.3)
身体醜形障害		1 (0.3)
精神緩慢		1 (0.3)
自殺既遂	2 (0.7)	
錯乱状態		3 (1.0)
白日夢	1 (0.3)	
興味の減少		2 (0.7)
抑うつ気分		2 (0.7)
うつ病	2 (0.7)	2 (0.7)
抑うつ症状		1 (0.3)
現実感消失	1 (0.3)	1 (0.3)
解離		1 (0.3)
薬物乱用		2 (0.7)
不快気分	1 (0.3)	1 (0.3)
多幸気分		3 (1.0)
幻覚	1 (0.3)	1 (0.3)
軽躁		1 (0.3)
錯覚		1 (0.3)
無関心		1 (0.3)
初期不眠症		2 (0.7)
不眠症	10 (3.4)	30 (9.9)
リビドー減退		4 (1.3)
気力低下		1 (0.3)
リビド消失		1 (0.3)
大うつ病	1 (0.3)	
中期不眠症	1 (0.3)	
神経過敏		1 (0.3)
悪夢	3 (1.0)	1 (0.3)
パニック障害		1 (0.3)
落ち着きのなさ	2 (0.7)	10 (3.3)
睡眠障害	1 (0.3)	32 (10.6)
早朝覚醒型不眠症		2 (0.7)

表 2.7.6.5.2-40　すべての有害事象－治療期－（治験薬投与例）（続き）

System organ class Preferred term	Placebo n (%)	Nalmefene n (%)
腎および尿路障害	4 (1.4)	7 (2.3)
膀胱不快感	1 (0.3)	
糖尿	1 (0.3)	1 (0.3)
白血球尿	1 (0.3)	
尿意切迫		1 (0.3)
多尿		1 (0.3)
腎不全	1 (0.3)	1 (0.3)
有痛性排尿困難		3 (1.0)
生殖系および乳房障害	3 (1.0)	3 (1.0)
良性前立腺肥大症 {ss}	1 (0.5)	
勃起不全 {ss}	1 (0.5)	1 (0.5)
閉経期症状 {ss}		1 (1.0)
持続勃起症 {ss}		1 (0.5)
子宮ポリープ {ss}	1 (1.1)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (3.0)	12 (4.0)
喘息	2 (0.7)	2 (0.7)
咳嗽	2 (0.7)	1 (0.3)
横隔膜障害	1 (0.3)	
発声障害	1 (0.3)	
呼吸困難		3 (1.0)
喉頭蓋嚢胞		1 (0.3)
鼻出血		1 (0.3)
喉頭浮腫		1 (0.3)
口腔咽頭痛	3 (1.0)	3 (1.0)
気胸	1 (0.3)	
鼻漏		2 (0.7)
くしゃみ	1 (0.3)	

表 2.7.6.5.2-40　すべての有害事象－治療期－（治験薬投与例）（続き）

System organ class Preferred term	Placebo n (%)	Nalmefene n (%)
皮膚および皮下組織障害	22 (7.4)	32 (10.6)
脱毛症	1 (0.3)	1 (0.3)
水疱	1 (0.3)	
皮膚乾燥	1 (0.3)	
湿疹	4 (1.4)	3 (1.0)
紅斑	2 (0.7)	1 (0.3)
結節性紅斑		1 (0.3)
多汗症	5 (1.7)	16 (5.3)
白斑症		1 (0.3)
神経皮膚炎	1 (0.3)	
寝汗		3 (1.0)
爪破損	1 (0.3)	
眼窩周囲浮腫	1 (0.3)	1 (0.3)
光線過敏性反応		1 (0.3)
立毛	1 (0.3)	
そう痒症		2 (0.7)
乾癬	1 (0.3)	1 (0.3)
発疹	2 (0.7)	3 (1.0)
全身性皮疹	1 (0.3)	
酒さ	1 (0.3)	
皮膚剥脱	1 (0.3)	
皮膚潰瘍	1 (0.3)	
社会環境	1 (0.3)	1 (0.3)
閉経 {ss}		1 (1.0)
身体的暴行	1 (0.3)	
外科および内科処置	2 (0.7)	1 (0.3)
足首手術	1 (0.3)	
デンタルケア		1 (0.3)
手首手術	1 (0.3)	
血管障害	10 (3.4)	10 (3.3)
潮紅	1 (0.3)	
ほてり		3 (1.0)
高血圧	8 (2.7)	5 (1.7)
低血圧	1 (0.3)	
虚血		1 (0.3)
不安定血圧		1 (0.3)

MedDRA/J Version 13.0

Patients are only counted once for each SOC/Preferred Term

{ss} Sex specific

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 166＞

表 2.7.6.5.2-41　すべての有害事象－退薬期－（治験薬投与例）

System organ class Preferred term	Placebo-Placebo n (%)	Nalmefene-Placebo n (%)	Nalmefene-Nalmefene n (%)
Number of Patients	205	73	69
Men	137 (66.8)	51 (69.9)	41 (59.4)
Women	68 (33.2)	22 (30.1)	28 (40.6)
Patients with TEAEs	25 (12.2)	8 (11.0)	6 (8.7)
血液およびリンパ系障害	1 (0.5)		
貧血	1 (0.5)		
胃腸障害	1 (0.5)	2 (2.7)	2 (2.9)
腹痛		1 (1.4)	
齲歯		1 (1.4)	
胃腸障害	1 (0.5)		
悪心			2 (2.9)
全身障害および投与局所様態	2 (1.0)		1 (1.4)
無力症			1 (1.4)
疲労	1 (0.5)		
末梢性浮腫	1 (0.5)		
感染症および寄生虫症	8 (3.9)	5 (6.8)	4 (5.8)
細菌性結膜炎			1 (1.4)
膀胱炎		1 (1.4)	
胃腸炎	1 (0.5)	1 (1.4)	
インフルエンザ	1 (0.5)	1 (1.4)	1 (1.4)
鼻咽頭炎	3 (1.5)	1 (1.4)	1 (1.4)
処置後感染		1 (1.4)	
扁桃炎	1 (0.5)		
歯感染			1 (1.4)
上気道感染	1 (0.5)		
尿路感染	1 (0.5)		
傷害、中毒および処置合併症	5 (2.4)	2 (2.7)	
転倒	1 (0.5)	1 (1.4)	
企図的過量投与	1 (0.5)	1 (1.4)	
関節捻挫	1 (0.5)		
多発性外傷	1 (0.5)		
処置後合併症	1 (0.5)		
交通事故	1 (0.5)		
創傷	1 (0.5)		
臨床検査	6 (2.9)		
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.0)		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.0)		
血中ブドウ糖増加	1 (0.5)		
C－反応性蛋白増加	1 (0.5)		
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.0)		
ヘモグロビン減少	1 (0.5)		
肝酵素上昇	1 (0.5)		
ホルモン値異常	1 (0.5)		
代謝および栄養障害			1 (1.4)
食欲減退			1 (1.4)
筋骨格系および結合組織障害		1 (1.4)	
側腹部痛		1 (1.4)	

表 2.7.6.5.2-41　すべての有害事象－退薬期－（治験薬投与例）（続き）

System organ class Preferred term	Placebo-Placebo n (%)	Nalmefene-Placebo n (%)	Nalmefene-Nalmefene n (%)
神経系障害	2 (1.0)		2 (2.9)
浮動性めまい	1 (0.5)		2 (2.9)
頭痛	1 (0.5)		1 (1.4)
精神障害	2 (1.0)		1 (1.4)
アルコール症	1 (0.5)		
幻覚	1 (0.5)		
不眠症			1 (1.4)
腎および尿路障害	1 (0.5)		
腎臓痛	1 (0.5)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1 (1.4)	
咳嗽		1 (1.4)	

MedDRA/J Version 13.0

Patients are only counted once for each SOC/Preferred Term

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 177＞

(3) 重症度別有害事象

表 2.7.6.5.2-42　重症度別有害事象－治療期－（治験薬投与例）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
Placebo, Number of Patients = 296, Men = 202, Women = 94	55 (18.6)	116 (39.2)	27 (9.1)
心臓障害	3 (1.0)	5 (1.7)	1 (0.3)
狭心症	1 (0.3)	1 (0.3)	
不整脈		1 (0.3)	
徐脈		1 (0.3)	
心停止			1 (0.3)
期外収縮		1 (0.3)	
動悸	1 (0.3)		
頻脈	1 (0.3)	1 (0.3)	
耳および迷路障害	1 (0.3)		1 (0.3)
耳痛			1 (0.3)
耳鳴	1 (0.3)		
眼障害	4 (1.4)	3 (1.0)	2 (0.7)
眼瞼炎	1 (0.3)		
結膜炎	1 (0.3)	1 (0.3)	
複視		1 (0.3)	
眼刺激		1 (0.3)	
網膜障害			1 (0.3)
霧視	2 (0.7)		1 (0.3)
視力低下			1 (0.3)
胃腸障害	27 (9.1)	26 (8.8)	3 (1.0)
腹部不快感	1 (0.3)		
腹痛		2 (0.7)	1 (0.3)
上腹部痛	3 (1.0)	2 (0.7)	
便秘		1 (0.3)	
下痢	5 (1.7)	7 (2.4)	1 (0.3)
腸憩室	1 (0.3)		
口内乾燥	4 (1.4)	1 (0.3)	
消化不良	3 (1.0)	2 (0.7)	
鼓腸	2 (0.7)	2 (0.7)	
排便回数増加	1 (0.3)		
胃炎	3 (1.0)	1 (0.3)	
痔核		1 (0.3)	
口の感覚鈍麻	2 (0.7)		
鼡径ヘルニア	2 (0.7)		
悪心	12 (4.1)	4 (1.4)	2 (0.7)
食道障害		1 (0.3)	
レッチング	1 (0.3)		
歯の障害		1 (0.3)	
嘔吐		8 (2.7)	

表 2.7.6.5.2-42　重症度別有害事象－治療期－（治験薬投与例）（続き）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
全身障害および投与局所様態	21 (7.1)	15 (5.1)	1 (0.3)
無力症		1 (0.3)	
胸部不快感		1 (0.3)	
疲労	14 (4.7)	10 (3.4)	1 (0.3)
異常感	1 (0.3)		
冷感	2 (0.7)		
熱感	1 (0.3)		
宿酔		2 (0.7)	
インフルエンザ様疾患	1 (0.3)	1 (0.3)	
易刺激性	3 (1.0)		
非心臓性胸痛	1 (0.3)		
末梢性浮腫		1 (0.3)	
発熱	4 (1.4)		
肝胆道系障害	2 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.7)
胆道仙痛			1 (0.3)
急性胆嚢炎		1 (0.3)	
胆石症	2 (0.7)		
肝炎	1 (0.3)		
肝障害			1 (0.3)
感染症および寄生虫症	34 (11.5)	45 (15.2)	3 (1.0)
細菌感染		1 (0.3)	
気管支炎	1 (0.3)	2 (0.7)	
ウイルス性気管支炎		1 (0.3)	
膀胱炎	1 (0.3)		
毛包炎		1 (0.3)	
胃腸炎	2 (0.7)	8 (2.7)	1 (0.3)
消化管感染	1 (0.3)		
単純ヘルペス		1 (0.3)	
帯状疱疹	1 (0.3)		
麦粒腫	1 (0.3)		
感染		1 (0.3)	
インフルエンザ	5 (1.7)	5 (1.7)	1 (0.3)
鼻咽頭炎	16 (5.4)	21 (7.1)	
術後創感染		1 (0.3)	
気道感染		1 (0.3)	
鼻炎	2 (0.7)	2 (0.7)	
副鼻腔炎	1 (0.3)	4 (1.4)	1 (0.3)
扁桃炎		1 (0.3)	
歯感染		1 (0.3)	
上気道感染	4 (1.4)	1 (0.3)	
尿路感染	2 (0.7)	1 (0.3)	
ウイルス性上気道感染	1 (0.3)		

表 2.7.6.5.2-42　重症度別有害事象－治療期－（治験薬投与例）（続き）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
傷害、中毒および処置合併症	18 (6.1)	12 (4.1)	4 (1.4)
偶発的過量投与	13 (4.4)		
アルコール中毒		1 (0.3)	
動物咬傷	1 (0.3)		
足関節部骨折		1 (0.3)	
脳振盪		1 (0.3)	
擦過傷	1 (0.3)		
転倒	1 (0.3)	4 (1.4)	2 (0.7)
足骨折		1 (0.3)	
体内異物		1 (0.3)	
手骨折		1 (0.3)	
損傷		1 (0.3)	
企図的過量投与	2 (0.7)		
関節捻挫		1 (0.3)	1 (0.3)
半月板障害	1 (0.3)		
筋挫傷		4 (1.4)	
肋骨骨折			1 (0.3)
骨格損傷		2 (0.7)	
硬膜下血腫			1 (0.3)
熱傷	1 (0.3)		
創傷		1 (0.3)	
臨床検査	5 (1.7)	8 (2.7)	3 (1.0)
血中ビリルビン増加	1 (0.3)		
血中クレアチニン増加		2 (0.7)	
血中乳酸増加			1 (0.3)
血中カリウム増加			1 (0.3)
血圧上昇	2 (0.7)	2 (0.7)	
血中ナトリウム減少			1 (0.3)
血中トリグリセリド増加			1 (0.3)
血中尿素増加		2 (0.7)	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加		2 (0.7)	
ヘモグロビン減少		1 (0.3)	
肝酵素上昇		1 (0.3)	1 (0.3)
トランスフェリン増加		1 (0.3)	
体重増加	2 (0.7)	2 (0.7)	
代謝および栄養障害	5 (1.7)	5 (1.7)	
アルコール不耐性		2 (0.7)	
食欲減退	2 (0.7)	1 (0.3)	
過食		1 (0.3)	
低カリウム血症	1 (0.3)		
食欲亢進	2 (0.7)		
脂質代謝障害		1 (0.3)	

表 2.7.6.5.2-42　重症度別有害事象－治療期－（治験薬投与例）（続き）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
筋骨格系および結合組織障害	11 (3.7)	22 (7.4)	1 (0.3)
関節痛	1 (0.3)	1 (0.3)	
関節炎	2 (0.7)	1 (0.3)	
背部痛	2 (0.7)	11 (3.7)	
滑液包炎		1 (0.3)	1 (0.3)
外骨腫		1 (0.3)	
椎間板突出		1 (0.3)	
筋骨格痛		2 (0.7)	
筋肉痛	2 (0.7)	1 (0.3)	
変形性関節症	3 (1.0)	2 (0.7)	
四肢痛	2 (0.7)	1 (0.3)	
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）	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
線維腫	1 (0.3)		
喉頭癌		1 (0.3)	
悪性黒色腫			1 (0.3)
神経系障害	32 (10.8)	22 (7.4)	6 (2.0)
反射消失	1 (0.3)		
痙攣			2 (0.7)
意識レベルの低下	1 (0.3)		
注意力障害	3 (1.0)		
浮動性めまい	18 (6.1)	4 (1.4)	1 (0.3)
味覚異常	1 (0.3)	2 (0.7)	
頭痛	14 (4.7)	11 (3.7)	2 (0.7)
過眠症	1 (0.3)		
感覚鈍麻		1 (0.3)	
意識消失			1 (0.3)
腰髄神経根障害		1 (0.3)	
片頭痛			1 (0.3)
錯感覚	1 (0.3)		
坐骨神経痛		1 (0.3)	
鎮静		2 (0.7)	
睡眠期リズム障害	1 (0.3)		
傾眠	2 (0.7)		
振戦	3 (1.0)		

表 2.7.6.5.2-42　重症度別有害事象－治療期－（治験薬投与例）（続き）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
精神障害	13 (4.4)	19 (6.4)	6 (2.0)
異常な夢	1 (0.3)		
適応障害		2 (0.7)	
攻撃性			1 (0.3)
アルコール乱用			1 (0.3)
アルコール離脱症候群		1 (0.3)	1 (0.3)
アルコール症	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.3)
不安	1 (0.3)	4 (1.4)	
不安障害		1 (0.3)	
無感情	1 (0.3)		
自殺既遂			2 (0.7)
白日夢	1 (0.3)		
うつ病	2 (0.7)		
現実感消失	1 (0.3)		
不快気分	1 (0.3)		
幻覚		1 (0.3)	
不眠症	4 (1.4)	6 (2.0)	
大うつ病	1 (0.3)		
中期不眠症	1 (0.3)		
悪夢	1 (0.3)	2 (0.7)	
落ち着きのなさ	1 (0.3)	1 (0.3)	
睡眠障害		1 (0.3)	
腎および尿路障害		3 (1.0)	1 (0.3)
膀胱不快感		1 (0.3)	
糖尿		1 (0.3)	
白血球尿		1 (0.3)	
腎不全			1 (0.3)
生殖系および乳房障害		3 (1.0)	
良性前立腺肥大症 {ss}		1 (0.5)	
勃起不全 {ss}		1 (0.5)	
子宮ポリープ {ss}		1 (1.1)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1.0)	5 (1.7)	1 (0.3)
喘息	1 (0.3)	1 (0.3)	
咳嗽		2 (0.7)	
横隔膜障害		1 (0.3)	
発声障害		1 (0.3)	
口腔咽頭痛	1 (0.3)	2 (0.7)	
気胸			1 (0.3)
くしゃみ	1 (0.3)		

表 2.7.6.5.2-42　重症度別有害事象－治療期－（治験薬投与例）（続き）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
皮膚および皮下組織障害	13 (4.4)	9 (3.0)	
脱毛症	1 (0.3)		
水疱	1 (0.3)		
皮膚乾燥	1 (0.3)		
湿疹	1 (0.3)	3 (1.0)	
紅斑	2 (0.7)		
多汗症	4 (1.4)	1 (0.3)	
神経皮膚炎		1 (0.3)	
爪破損	1 (0.3)		
眼窩周囲浮腫	1 (0.3)		
立毛	1 (0.3)		
乾癬		1 (0.3)	
発疹		2 (0.7)	
全身性皮疹		1 (0.3)	
酒さ		1 (0.3)	
皮膚剥脱		1 (0.3)	
皮膚潰瘍	1 (0.3)		
社会環境		1 (0.3)	
身体的暴行		1 (0.3)	
外科および内科処置		2 (0.7)	
足首手術		1 (0.3)	
手首手術		1 (0.3)	
血管障害	3 (1.0)	6 (2.0)	1 (0.3)
潮紅		1 (0.3)	
高血圧	2 (0.7)	5 (1.7)	1 (0.3)
低血圧	1 (0.3)		

表 2.7.6.5.2-42　重症度別有害事象－治療期－（治験薬投与例）（続き）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
Nalmefene, Number of Patients = 302, Men = 202, Women = 100	46 (15.2)	142 (47.0)	58 (19.2)
心臓障害	6 (2.0)	9 (3.0)	
不整脈		2 (0.7)	
動悸	3 (1.0)	2 (0.7)	
洞性頻脈	1 (0.3)		
頻脈	2 (0.7)	6 (2.0)	
耳および迷路障害	5 (1.7)		
聴覚障害	1 (0.3)		
耳鳴	3 (1.0)		
回転性めまい	1 (0.3)		
内分泌障害		1 (0.3)	
甲状腺機能亢進症		1 (0.3)	
眼障害	7 (2.3)	3 (1.0)	
白内障	1 (0.3)		
霰粒腫	1 (0.3)		
結膜炎	1 (0.3)		
眼乾燥	1 (0.3)		
眼刺激	1 (0.3)		
眼瞼障害	1 (0.3)		
流涙増加		1 (0.3)	
変視症		1 (0.3)	
視力低下		1 (0.3)	
視力障害	1 (0.3)		
胃腸障害	43 (14.2)	65 (21.5)	17 (5.6)
腹部膨満		1 (0.3)	
腹痛	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.3)
下腹部痛		1 (0.3)	
上腹部痛	2 (0.7)	5 (1.7)	
大腸炎		1 (0.3)	
潰瘍性大腸炎	1 (0.3)		
便秘	2 (0.7)	1 (0.3)	
下痢	8 (2.6)	4 (1.3)	3 (1.0)
口内乾燥	8 (2.6)	6 (2.0)	
消化不良	1 (0.3)		
鼓腸		3 (1.0)	
排便回数増加	1 (0.3)		
穿孔性胃潰瘍			1 (0.3)
胃炎	1 (0.3)		
舌痛	1 (0.3)		
過敏性腸症候群	1 (0.3)		
悪心	28 (9.3)	43 (14.2)	12 (4.0)
急性膵炎		1 (0.3)	
歯痛		1 (0.3)	
嘔吐	4 (1.3)	15 (5.0)	5 (1.7)

表 2.7.6.5.2-42　重症度別有害事象－治療期－（治験薬投与例）（続き）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
全身障害および投与局所様態	32 (10.6)	40 (13.2)	9 (3.0)
無力症	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
胸痛	1 (0.3)		
悪寒	1 (0.3)	1 (0.3)	
疲労	21 (7.0)	29 (9.6)	3 (1.0)
異常感	1 (0.3)	3 (1.0)	1 (0.3)
冷感	1 (0.3)	2 (0.7)	
酩酊感	1 (0.3)		2 (0.7)
歩行障害	1 (0.3)		
宿酔	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.3)
空腹	2 (0.7)		
易刺激性	2 (0.7)	1 (0.3)	
倦怠感	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.3)
粘膜過形成	1 (0.3)		
非心臓性胸痛	2 (0.7)		
製品の異味	1 (0.3)		
発熱	3 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
予想外の治療反応		1 (0.3)	
口渇	1 (0.3)		
肝胆道系障害	1 (0.3)		
脂肪肝	1 (0.3)		
免疫系障害		1 (0.3)	
薬物過敏症		1 (0.3)	
感染症および寄生虫症	32 (10.6)	32 (10.6)	3 (1.0)
細菌尿	1 (0.3)		
体部白癬	1 (0.3)		
気管支炎	1 (0.3)	5 (1.7)	1 (0.3)
感染性湿疹		1 (0.3)	
真菌感染		1 (0.3)	
胃腸炎	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.3)
ウイルス性胃腸炎		2 (0.7)	
ヘリコバクター感染	1 (0.3)		
咬傷感染		1 (0.3)	
インフルエンザ	3 (1.0)	2 (0.7)	
喉頭炎			1 (0.3)
ウイルス性喉頭炎	1 (0.3)		
鼻咽頭炎	17 (5.6)	17 (5.6)	
肺炎	1 (0.3)		
気道感染		1 (0.3)	
ロタウイルス感染	1 (0.3)		
副鼻腔炎	2 (0.7)	1 (0.3)	
皮膚感染	1 (0.3)		
歯感染		1 (0.3)	
上気道感染	4 (1.3)	1 (0.3)	
尿路感染	1 (0.3)		
腟感染 {ss}	1 (1.0)		
創傷感染	1 (0.3)		

表 2.7.6.5.2-42　重症度別有害事象－治療期－（治験薬投与例）（続き）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
傷害、中毒および処置合併症	8 (2.6)	12 (4.0)	5 (1.7)
労働災害		1 (0.3)	
偶発的過量投与	6 (2.0)	1 (0.3)	
アルコール中毒			1 (0.3)
足関節部骨折		1 (0.3)	1 (0.3)
上顆炎	1 (0.3)		
眼外傷		1 (0.3)	
転倒	2 (0.7)	6 (2.0)	1 (0.3)
大腿骨頚部骨折		1 (0.3)	
腓骨骨折			1 (0.3)
手骨折		2 (0.7)	
損傷		1 (0.3)	
企図的過量投与		1 (0.3)	
関節捻挫		1 (0.3)	
四肢圧挫損傷		1 (0.3)	
筋挫傷	1 (0.3)		
処置による疼痛		1 (0.3)	
肋骨骨折		2 (0.7)	1 (0.3)
交通事故		1 (0.3)	
歯牙破折		1 (0.3)	
創傷	1 (0.3)		
臨床検査	4 (1.3)	5 (1.7)	
収縮期血圧上昇		1 (0.3)	
血中トリグリセリド増加		1 (0.3)	
C－反応性蛋白増加	1 (0.3)		
心電図異常	1 (0.3)		
胃内pH低下		1 (0.3)	
好中球数増加		1 (0.3)	
体重減少	1 (0.3)	1 (0.3)	
体重増加	1 (0.3)		
代謝および栄養障害	14 (4.6)	10 (3.3)	2 (0.7)
アルコール不耐性	4 (1.3)	2 (0.7)	
食欲減退	6 (2.0)	7 (2.3)	1 (0.3)
脱水		1 (0.3)	
糖尿病	1 (0.3)		
食物渇望	3 (1.0)		
食欲亢進			1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	14 (4.6)	27 (8.9)	8 (2.6)
関節痛	1 (0.3)	2 (0.7)	
関節炎	1 (0.3)	1 (0.3)	
背部痛	2 (0.7)	12 (4.0)	1 (0.3)
滑液包炎		1 (0.3)	
尾骨痛	1 (0.3)		
椎間板突出		1 (0.3)	1 (0.3)
筋痙縮	2 (0.7)	5 (1.7)	1 (0.3)
筋緊張		2 (0.7)	
筋攣縮		1 (0.3)	
筋力低下			1 (0.3)

表 2.7.6.5.2-42　重症度別有害事象－治療期－（治験薬投与例）（続き）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
筋骨格系および結合組織障害	14 (4.6)	27 (8.9)	8 (2.6)
筋骨格系胸痛	3 (1.0)		
筋骨格痛	1 (0.3)	2 (0.7)	
筋骨格硬直	2 (0.7)		
筋肉痛	1 (0.3)		1 (0.3)
筋硬化症	1 (0.3)		
頚部痛		2 (0.7)	
変形性関節症		1 (0.3)	
四肢痛	3 (1.0)	2 (0.7)	1 (0.3)
多発性関節炎			1 (0.3)
腱炎			1 (0.3)
神経系障害	42 (13.9)	64 (21.2)	25 (8.3)
味覚消失			1 (0.3)
アカシジア		2 (0.7)	
失語症			1 (0.3)
平衡障害		1 (0.3)	1 (0.3)
頚腕症候群		1 (0.3)	
痙攣		2 (0.7)	1 (0.3)
協調運動異常	1 (0.3)		
意識レベルの低下	2 (0.7)	5 (1.7)	2 (0.7)
注意力障害	1 (0.3)	3 (1.0)	2 (0.7)
浮動性めまい	33 (10.9)	30 (9.9)	20 (6.6)
味覚異常	5 (1.7)	3 (1.0)	
頭部不快感		1 (0.3)	
頭痛	14 (4.6)	17 (5.6)	5 (1.7)
知覚過敏		1 (0.3)	
過眠症	1 (0.3)		
感覚鈍麻	2 (0.7)	5 (1.7)	3 (1.0)
意識消失	1 (0.3)		
不随意性筋収縮	1 (0.3)		
錯感覚	2 (0.7)	3 (1.0)	
嗅覚錯誤	1 (0.3)		
睡眠の質低下	1 (0.3)	1 (0.3)	
下肢静止不能症候群		1 (0.3)	
坐骨神経痛		1 (0.3)	1 (0.3)
鎮静	1 (0.3)	1 (0.3)	
感覚障害		1 (0.3)	
傾眠		2 (0.7)	1 (0.3)
振戦	2 (0.7)	5 (1.7)	
精神障害	26 (8.6)	56 (18.5)	18 (6.0)
異常な夢	2 (0.7)		
感情障害	1 (0.3)		
攻撃性			1 (0.3)
激越	2 (0.7)	2 (0.7)	
アルコール離脱症候群		2 (0.7)	
アルコール症		5 (1.7)	1 (0.3)
快感消失		1 (0.3)	

表 2.7.6.5.2-42　重症度別有害事象－治療期－（治験薬投与例）（続き）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
精神障害	26 (8.6)	56 (18.5)	18 (6.0)
不安	1 (0.3)	4 (1.3)	2 (0.7)
無感情			1 (0.3)
双極性障害		1 (0.3)	
身体醜形障害		1 (0.3)	
精神緩慢	1 (0.3)		
錯乱状態	1 (0.3)	2 (0.7)	
興味の減少		2 (0.7)	
抑うつ気分	1 (0.3)	1 (0.3)	
うつ病		2 (0.7)	
抑うつ症状		1 (0.3)	
現実感消失	1 (0.3)		
解離	1 (0.3)		
薬物乱用	1 (0.3)	1 (0.3)	
不快気分	1 (0.3)		
多幸気分	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
幻覚			1 (0.3)
軽躁		1 (0.3)	
錯覚			1 (0.3)
無関心	1 (0.3)		
初期不眠症	1 (0.3)	1 (0.3)	
不眠症	10 (3.3)	16 (5.3)	4 (1.3)
リビドー減退	2 (0.7)	2 (0.7)	
気力低下		1 (0.3)	
リビド消失	1 (0.3)		
神経過敏		1 (0.3)	
悪夢	1 (0.3)		
パニック障害		1 (0.3)	
落ち着きのなさ	6 (2.0)	3 (1.0)	1 (0.3)
睡眠障害	6 (2.0)	20 (6.6)	6 (2.0)
早朝覚醒型不眠症	1 (0.3)	1 (0.3)	
腎および尿路障害	1 (0.3)	5 (1.7)	1 (0.3)
糖尿			1 (0.3)
尿意切迫	1 (0.3)		
多尿		1 (0.3)	
腎不全		1 (0.3)	
有痛性排尿困難		3 (1.0)	
生殖系および乳房障害		2 (0.7)	1 (0.3)
勃起不全 {ss}		1 (0.5)	
閉経期症状 {ss}		1 (1.0)	
持続勃起症 {ss}			1 (0.5)

表 2.7.6.5.2-42　重症度別有害事象－治療期－（治験薬投与例）（続き）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (2.0)	4 (1.3)	2 (0.7)
喘息	2 (0.7)		
咳嗽		1 (0.3)	
呼吸困難	2 (0.7)	1 (0.3)	
喉頭蓋嚢胞		1 (0.3)	
鼻出血			1 (0.3)
喉頭浮腫		1 (0.3)	
口腔咽頭痛	2 (0.7)		1 (0.3)
鼻漏	1 (0.3)	1 (0.3)	
皮膚および皮下組織障害	9 (3.0)	21 (7.0)	2 (0.7)
脱毛症	1 (0.3)		
湿疹	3 (1.0)		
紅斑		1 (0.3)	
結節性紅斑		1 (0.3)	
多汗症		14 (4.6)	2 (0.7)
白斑症	1 (0.3)		
寝汗	2 (0.7)	1 (0.3)	
眼窩周囲浮腫		1 (0.3)	
光線過敏性反応	1 (0.3)		
そう痒症	1 (0.3)	1 (0.3)	
乾癬		1 (0.3)	
発疹	1 (0.3)	2 (0.7)	
社会環境		1 (0.3)	
閉経 {ss}		1 (1.0)	
外科および内科処置			1 (0.3)
デンタルケア			1 (0.3)
血管障害	3 (1.0)	7 (2.3)	
ほてり		3 (1.0)	
高血圧	2 (0.7)	3 (1.0)	
虚血	1 (0.3)		
不安定血圧		1 (0.3)	

MedDRA/J Version 13.0

For patients with more than one occurence of the same adverse event the most severe assessment is used

Adverse events with empty severity values are treated as severe

{ss} Sex specific.

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 174＞

表 2.7.6.5.2-43　重症度別有害事象－退薬期－（治験薬投与例）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
Placebo-Placebo, Number of Patients = 205, Men = 137, Women = 68	10 (4.9)	14 (6.8)	1 (0.5)
血液およびリンパ系障害	1 (0.5)		
貧血	1 (0.5)		
胃腸障害	1 (0.5)		
胃腸障害	1 (0.5)		
全身障害および投与局所様態	1 (0.5)	1 (0.5)	
疲労	1 (0.5)		
末梢性浮腫		1 (0.5)	
感染症および寄生虫症	4 (2.0)	4 (2.0)	
胃腸炎		1 (0.5)	
インフルエンザ		1 (0.5)	
鼻咽頭炎	2 (1.0)	1 (0.5)	
扁桃炎	1 (0.5)		
上気道感染	1 (0.5)		
尿路感染		1 (0.5)	
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.0)	3 (1.5)	
転倒		1 (0.5)	
企図的過量投与		1 (0.5)	
関節捻挫	1 (0.5)		
多発性外傷	1 (0.5)		
処置後合併症		1 (0.5)	
交通事故	1 (0.5)		
創傷	1 (0.5)		
臨床検査	2 (1.0)	4 (2.0)	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加		2 (1.0)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		2 (1.0)	
血中ブドウ糖増加		1 (0.5)	
C－反応性蛋白増加		1 (0.5)	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加		2 (1.0)	
ヘモグロビン減少	1 (0.5)		
肝酵素上昇		1 (0.5)	
ホルモン値異常	1 (0.5)		
神経系障害	1 (0.5)		1 (0.5)
浮動性めまい			1 (0.5)
頭痛	1 (0.5)		
精神障害		2 (1.0)	
アルコール症		1 (0.5)	
幻覚		1 (0.5)	
腎および尿路障害		1 (0.5)	
腎臓痛		1 (0.5)	

表 2.7.6.5.2-43　重症度別有害事象－退薬期－（治験薬投与例）（続き）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
Nalmefene-Placebo, Number of Patients = 73, Men = 51, Women = 22	3 (4.1)	4 (5.5)	1 (1.4)
胃腸障害		2 (2.7)	
腹痛		1 (1.4)	
齲歯		1 (1.4)	
感染症および寄生虫症	2 (2.7)	3 (4.1)	
膀胱炎	1 (1.4)		
胃腸炎	1 (1.4)		
インフルエンザ		1 (1.4)	
鼻咽頭炎		1 (1.4)	
処置後感染		1 (1.4)	
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.4)		1 (1.4)
転倒			1 (1.4)
企図的過量投与	1 (1.4)		
筋骨格系および結合組織障害			1 (1.4)
側腹部痛			1 (1.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1 (1.4)	
咳嗽		1 (1.4)	
Nalmefene-Nalmefene, Number of Patients = 69, Men = 41, Women = 28	2 (2.9)	3 (4.3)	1 (1.4)
胃腸障害	1 (1.4)	1 (1.4)	
悪心	1 (1.4)	1 (1.4)	
全身障害および投与局所様態		1 (1.4)	
無力症		1 (1.4)	
感染症および寄生虫症	1 (1.4)	3 (4.3)	
細菌性結膜炎		1 (1.4)	
インフルエンザ		1 (1.4)	
鼻咽頭炎	1 (1.4)		
歯感染		1 (1.4)	
代謝および栄養障害			1 (1.4)
食欲減退			1 (1.4)
神経系障害	1 (1.4)		1 (1.4)
浮動性めまい	1 (1.4)		1 (1.4)
頭痛		1 (1.4)	
精神障害			1 (1.4)
不眠症			1 (1.4)

MedDRA/J Version 13.0

For patients with more than one occurence of the same adverse event the most severe assessment is used

Adverse events with empty severity values are treated as severe

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 179＞

(4) 重症度別副作用

表 2.7.6.5.2-44　重症度別副作用－治療期－（治験薬投与例）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
Placebo, Number of Patients = 296, Men = 202, Women = 94	66 (22.3)	52 (17.6)	12 (4.1)
心臓障害	2 (0.7)	2 (0.7)	
徐脈		1 (0.3)	
動悸	1 (0.3)		
頻脈	1 (0.3)	1 (0.3)	
耳および迷路障害	1 (0.3)		
耳鳴	1 (0.3)		
眼障害	2 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.7)
眼瞼炎	1 (0.3)		
眼刺激		1 (0.3)	
網膜障害			1 (0.3)
霧視	1 (0.3)		1 (0.3)
視力低下			1 (0.3)
胃腸障害	28 (9.5)	14 (4.7)	3 (1.0)
腹部不快感	1 (0.3)		
腹痛		1 (0.3)	1 (0.3)
上腹部痛	3 (1.0)	2 (0.7)	
便秘		1 (0.3)	
下痢	5 (1.7)	4 (1.4)	1 (0.3)
口内乾燥	4 (1.4)	1 (0.3)	
消化不良	2 (0.7)	1 (0.3)	
鼓腸	2 (0.7)	2 (0.7)	
排便回数増加	1 (0.3)		
胃炎	3 (1.0)		
口の感覚鈍麻	2 (0.7)		
悪心	12 (4.1)	2 (0.7)	2 (0.7)
歯の障害		1 (0.3)	
嘔吐		5 (1.7)	
全身障害および投与局所様態	16 (5.4)	12 (4.1)	1 (0.3)
胸部不快感		1 (0.3)	
疲労	13 (4.4)	8 (2.7)	1 (0.3)
異常感	1 (0.3)		
熱感	1 (0.3)		
宿酔		2 (0.7)	
インフルエンザ様疾患	1 (0.3)	1 (0.3)	
易刺激性	2 (0.7)		
非心臓性胸痛	1 (0.3)		
末梢性浮腫		1 (0.3)	
肝胆道系障害	1 (0.3)		
肝炎	1 (0.3)		
感染症および寄生虫症	3 (1.0)	1 (0.3)	
鼻炎		1 (0.3)	
副鼻腔炎	1 (0.3)		
上気道感染	1 (0.3)		
尿路感染	1 (0.3)		

表 2.7.6.5.2-44　重症度別副作用－治療期－（治験薬投与例）（続き）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
傷害、中毒および処置合併症	5 (1.7)	2 (0.7)	1 (0.3)
偶発的過量投与	4 (1.4)		
転倒			1 (0.3)
足骨折		1 (0.3)	
体内異物		1 (0.3)	
企図的過量投与	1 (0.3)		
肋骨骨折			1 (0.3)
臨床検査	2 (0.7)	4 (1.4)	2 (0.7)
血中クレアチニン増加		1 (0.3)	
血圧上昇	1 (0.3)		
血中トリグリセリド増加			1 (0.3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加		2 (0.7)	
ヘモグロビン減少		1 (0.3)	
肝酵素上昇		1 (0.3)	1 (0.3)
体重増加	1 (0.3)	1 (0.3)	
代謝および栄養障害	3 (1.0)	4 (1.4)	
アルコール不耐性		2 (0.7)	
食欲減退	1 (0.3)	1 (0.3)	
過食		1 (0.3)	
食欲亢進	2 (0.7)		
筋骨格系および結合組織障害	5 (1.7)	2 (0.7)	
関節痛	1 (0.3)	1 (0.3)	
関節炎	1 (0.3)	1 (0.3)	
背部痛	1 (0.3)		
筋肉痛	1 (0.3)		
変形性関節症	1 (0.3)		
神経系障害	31 (10.5)	14 (4.7)	3 (1.0)
反射消失	1 (0.3)		
意識レベルの低下	1 (0.3)		
注意力障害	3 (1.0)		
浮動性めまい	18 (6.1)	4 (1.4)	1 (0.3)
味覚異常	1 (0.3)	2 (0.7)	
頭痛	10 (3.4)	6 (2.0)	1 (0.3)
過眠症	1 (0.3)		
感覚鈍麻		1 (0.3)	
意識消失			1 (0.3)
錯感覚	1 (0.3)		
鎮静		1 (0.3)	
睡眠期リズム障害	1 (0.3)		
傾眠	2 (0.7)		
振戦	2 (0.7)		

表 2.7.6.5.2-44　重症度別副作用－治療期－（治験薬投与例）（続き）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
精神障害	11 (3.7)	13 (4.4)	2 (0.7)
異常な夢	1 (0.3)		
アルコール症		2 (0.7)	1 (0.3)
不安	1 (0.3)	3 (1.0)	
不安障害		1 (0.3)	
無感情	1 (0.3)		
自殺既遂			1 (0.3)
白日夢	1 (0.3)		
うつ病	1 (0.3)		
現実感消失	1 (0.3)		
不快気分	1 (0.3)		
幻覚		1 (0.3)	
不眠症	2 (0.7)	4 (1.4)	
大うつ病	1 (0.3)		
中期不眠症	1 (0.3)		
悪夢	1 (0.3)	2 (0.7)	
落ち着きのなさ	1 (0.3)	1 (0.3)	
睡眠障害		1 (0.3)	
生殖系および乳房障害		1 (0.3)	
勃起不全 {ss}		1 (0.5)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1 (0.3)	1 (0.3)
咳嗽		1 (0.3)	
気胸			1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	9 (3.0)	4 (1.4)	
脱毛症	1 (0.3)		
湿疹	1 (0.3)		
紅斑	2 (0.7)		
多汗症	3 (1.0)	1 (0.3)	
爪破損	1 (0.3)		
眼窩周囲浮腫	1 (0.3)		
立毛	1 (0.3)		
発疹		2 (0.7)	
全身性皮疹		1 (0.3)	
酒さ		1 (0.3)	
皮膚剥脱		1 (0.3)	
血管障害		1 (0.3)	
高血圧		1 (0.3)	

表 2.7.6.5.2-44　重症度別副作用－治療期－（治験薬投与例）（続き）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
Nalmefene, Number of Patients = 302, Men = 202, Women = 100	45 (14.9)	117 (38.7)	46 (15.2)
心臓障害	6 (2.0)	9 (3.0)	
不整脈		2 (0.7)	
動悸	3 (1.0)	2 (0.7)	
洞性頻脈	1 (0.3)		
頻脈	2 (0.7)	6 (2.0)	
耳および迷路障害	4 (1.3)		
聴覚障害	1 (0.3)		
耳鳴	2 (0.7)		
回転性めまい	1 (0.3)		
眼障害	6 (2.0)	2 (0.7)	
白内障	1 (0.3)		
霰粒腫	1 (0.3)		
眼乾燥	1 (0.3)		
眼刺激	1 (0.3)		
眼瞼障害	1 (0.3)		
流涙増加		1 (0.3)	
変視症		1 (0.3)	
視力障害	1 (0.3)		
胃腸障害	39 (12.9)	56 (18.5)	15 (5.0)
腹部膨満		1 (0.3)	
腹痛	1 (0.3)		1 (0.3)
下腹部痛		1 (0.3)	
上腹部痛	2 (0.7)	5 (1.7)	
便秘	2 (0.7)	1 (0.3)	
下痢	6 (2.0)	1 (0.3)	2 (0.7)
口内乾燥	7 (2.3)	6 (2.0)	
消化不良	1 (0.3)		
鼓腸		2 (0.7)	
排便回数増加	1 (0.3)		
舌痛	1 (0.3)		
過敏性腸症候群	1 (0.3)		
悪心	28 (9.3)	42 (13.9)	12 (4.0)
嘔吐	4 (1.3)	14 (4.6)	4 (1.3)

表 2.7.6.5.2-44　重症度別副作用－治療期－（治験薬投与例）（続き）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
全身障害および投与局所様態	27 (8.9)	40 (13.2)	9 (3.0)
無力症	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
胸痛	1 (0.3)		
悪寒	1 (0.3)	1 (0.3)	
疲労	20 (6.6)	29 (9.6)	3 (1.0)
異常感	1 (0.3)	3 (1.0)	1 (0.3)
冷感	1 (0.3)	2 (0.7)	
酩酊感	1 (0.3)		2 (0.7)
歩行障害	1 (0.3)		
宿酔	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.3)
空腹	2 (0.7)		
易刺激性	2 (0.7)	1 (0.3)	
倦怠感	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.3)
非心臓性胸痛	1 (0.3)		
製品の異味	1 (0.3)		
発熱	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
予想外の治療反応		1 (0.3)	
口渇	1 (0.3)		
感染症および寄生虫症	5 (1.7)		
胃腸炎	1 (0.3)		
鼻咽頭炎	2 (0.7)		
肺炎	1 (0.3)		
上気道感染	1 (0.3)		
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.3)	1 (0.3)	
偶発的過量投与	1 (0.3)		
企図的過量投与		1 (0.3)	
臨床検査	1 (0.3)	4 (1.3)	
収縮期血圧上昇		1 (0.3)	
心電図異常	1 (0.3)		
胃内pH低下		1 (0.3)	
好中球数増加		1 (0.3)	
体重減少		1 (0.3)	
代謝および栄養障害	13 (4.3)	9 (3.0)	2 (0.7)
アルコール不耐性	4 (1.3)	2 (0.7)	
食欲減退	6 (2.0)	7 (2.3)	1 (0.3)
食物渇望	3 (1.0)		
食欲亢進			1 (0.3)

表 2.7.6.5.2-44　重症度別副作用－治療期－（治験薬投与例）（続き）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
筋骨格系および結合組織障害	9 (3.0)	7 (2.3)	3 (1.0)
関節痛	1 (0.3)		
関節炎	1 (0.3)		
筋痙縮	2 (0.7)	5 (1.7)	1 (0.3)
筋緊張		1 (0.3)	
筋攣縮		1 (0.3)	
筋力低下			1 (0.3)
筋骨格系胸痛	2 (0.7)		
筋骨格硬直	2 (0.7)		
筋肉痛	1 (0.3)		
筋硬化症	1 (0.3)		
四肢痛	1 (0.3)	1 (0.3)	
多発性関節炎			1 (0.3)
神経系障害	37 (12.3)	58 (19.2)	24 (7.9)
味覚消失			1 (0.3)
アカシジア		1 (0.3)	
失語症			1 (0.3)
平衡障害		1 (0.3)	1 (0.3)
頚腕症候群		1 (0.3)	
痙攣		1 (0.3)	1 (0.3)
協調運動異常	1 (0.3)		
意識レベルの低下	2 (0.7)	5 (1.7)	2 (0.7)
注意力障害	1 (0.3)	3 (1.0)	2 (0.7)
浮動性めまい	31 (10.3)	28 (9.3)	20 (6.6)
味覚異常	5 (1.7)	3 (1.0)	
頭部不快感		1 (0.3)	
頭痛	12 (4.0)	14 (4.6)	5 (1.7)
知覚過敏		1 (0.3)	
過眠症	1 (0.3)		
感覚鈍麻	2 (0.7)	4 (1.3)	3 (1.0)
意識消失	1 (0.3)		
錯感覚	2 (0.7)	2 (0.7)	
嗅覚錯誤	1 (0.3)		
睡眠の質低下	1 (0.3)	1 (0.3)	
下肢静止不能症候群		1 (0.3)	
鎮静	1 (0.3)	1 (0.3)	
感覚障害		1 (0.3)	
傾眠		2 (0.7)	1 (0.3)
振戦		5 (1.7)	

表 2.7.6.5.2-44　重症度別副作用－治療期－（治験薬投与例）（続き）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
精神障害	25 (8.3)	52 (17.2)	17 (5.6)
異常な夢	2 (0.7)		
感情障害	1 (0.3)		
攻撃性			1 (0.3)
激越	2 (0.7)	2 (0.7)	
アルコール離脱症候群		2 (0.7)	
アルコール症		4 (1.3)	
快感消失		1 (0.3)	
不安	1 (0.3)	4 (1.3)	2 (0.7)
無感情			1 (0.3)
双極性障害		1 (0.3)	
身体醜形障害		1 (0.3)	
精神緩慢	1 (0.3)		
錯乱状態	1 (0.3)	2 (0.7)	
興味の減少		2 (0.7)	
抑うつ気分	1 (0.3)	1 (0.3)	
うつ病		1 (0.3)	
抑うつ症状		1 (0.3)	
現実感消失	1 (0.3)		
解離	1 (0.3)		
薬物乱用	1 (0.3)	1 (0.3)	
不快気分	1 (0.3)		
多幸気分	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
幻覚			1 (0.3)
錯覚			1 (0.3)
無関心	1 (0.3)		
初期不眠症	1 (0.3)	1 (0.3)	
不眠症	8 (2.6)	15 (5.0)	4 (1.3)
リビドー減退	2 (0.7)	1 (0.3)	
気力低下		1 (0.3)	
リビド消失	1 (0.3)		
神経過敏		1 (0.3)	
悪夢	1 (0.3)		
パニック障害		1 (0.3)	
落ち着きのなさ	6 (2.0)	3 (1.0)	1 (0.3)
睡眠障害	5 (1.7)	19 (6.3)	6 (2.0)
早朝覚醒型不眠症	1 (0.3)	1 (0.3)	
腎および尿路障害	1 (0.3)	4 (1.3)	
尿意切迫	1 (0.3)		
多尿		1 (0.3)	
有痛性排尿困難		3 (1.0)	
生殖系および乳房障害		1 (0.3)	1 (0.3)
勃起不全 {ss}		1 (0.5)	
持続勃起症 {ss}			1 (0.5)

表 2.7.6.5.2-44　重症度別副作用－治療期－（治験薬投与例）（続き）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (1.3)	2 (0.7)	1 (0.3)
呼吸困難	2 (0.7)	1 (0.3)	
鼻出血			1 (0.3)
喉頭浮腫		1 (0.3)	
口腔咽頭痛	1 (0.3)		
鼻漏	1 (0.3)	1 (0.3)	
皮膚および皮下組織障害	7 (2.3)	19 (6.3)	2 (0.7)
脱毛症	1 (0.3)		
湿疹	2 (0.7)		
紅斑		1 (0.3)	
多汗症		14 (4.6)	2 (0.7)
寝汗	2 (0.7)	1 (0.3)	
眼窩周囲浮腫		1 (0.3)	
光線過敏性反応	1 (0.3)		
そう痒症	1 (0.3)	1 (0.3)	
発疹	1 (0.3)	2 (0.7)	
血管障害	1 (0.3)	3 (1.0)	
ほてり		2 (0.7)	
高血圧	1 (0.3)	1 (0.3)	

MedDRA/J Version 13.0

For patients with more than one occurence of the same adverse event the most severe assessment is used

Adverse events with empty severity values are treated as severe

{ss} Sex specific.

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 175＞

表 2.7.6.5.2-45　重症度別副作用－退薬期－（治験薬投与例）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
Placebo-Placebo, Number of Patients = 205, Men = 137, Women = 68	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.5)
神経系障害	1 (0.5)		1 (0.5)
浮動性めまい			1 (0.5)
頭痛	1 (0.5)		
精神障害		1 (0.5)	
幻覚		1 (0.5)	
腎および尿路障害		1 (0.5)	
腎臓痛		1 (0.5)	
Nalmefene-Placebo, Number of Patients = 73, Men = 51, Women = 22	1 (1.4)		
感染症および寄生虫症	1 (1.4)		
膀胱炎	1 (1.4)		
Nalmefene-Nalmefene, Number of Patients = 69, Men = 41, Women = 28	2 (2.9)		1 (1.4)
胃腸障害	1 (1.4)	1 (1.4)	
悪心	1 (1.4)	1 (1.4)	
全身障害および投与局所様態		1 (1.4)	
無力症		1 (1.4)	
代謝および栄養障害			1 (1.4)
食欲減退			1 (1.4)
神経系障害	1 (1.4)		1 (1.4)
浮動性めまい	1 (1.4)		1 (1.4)
頭痛		1 (1.4)	
精神障害			1 (1.4)
不眠症			1 (1.4)

MedDRA/J Version 13.0

For patients with more than one occurence of the same adverse event the most severe assessment is used

Adverse events with empty severity values are treated as severe

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 180＞

(5) 重篤な有害事象一覧表

表 2.7.6.5.2-46　重篤な有害事象一覧表（無作為化例）

Site	Treatment group	Patient/Sex/Age/Race/ Weight at baseline	Days on IMP	Preferred term	Verbatim	AE start date	Days since first IMP	Days since last-IMP	Duration	Action taken	Causality	Intensity	Outcome
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	76	アルコール症	Alcohol relapse	[redacted]20[redacted]	72	0	38 days	1,3	NR	Moderate	1
		[redacted]		アルコール症	Alcohol relapse	[redacted]20[redacted]			17 days	1,3	NR	Severe	1
				転倒	Pat. fell down under the influence of alcohol	[redacted]20[redacted]			1 day	0	NR	Moderate	1
				転倒	Pat. fell down under the influence of alcohol	[redacted]20[redacted]			1 day	0	NR	Moderate	1
				創傷	Vulnus lacerocutaneus occipitalis	[redacted]20[redacted]			1 day	0	NR	Moderate	1
				創傷	Vulnus lacerocutaneus occipitalis	[redacted]20[redacted]			1 day	0	NR	Moderate	1
	Placebo	[redacted]	2	術後創感染	Wound infection after excission of a fibroma simplex on the right leg	[redacted]20[redacted]	153	152	19 days	1	NR	Moderate	1
		[redacted]	29	自殺既遂	Suicide	[redacted]20[redacted]	33	5	1 day	3	NR	Severe	5
		[redacted]	123	悪性黒色腫	Melanoma cutis	[redacted]20[redacted]	104	0		3	NR	Severe	4
		[redacted]	76	肋骨骨折	He suffered several costal fractures	[redacted]20[redacted]	75	0	29 days	1,3	POS	Severe	1

表 2.7.6.5.2-46　重篤な有害事象一覧表（無作為化例）（続き）

Site	Treatment group	Patient/Sex/Age/Race/ Weight at baseline	Days on IMP	Preferred term	Verbatim	AE start date	Days since first IMP	Days since last-IMP	Duration	Action taken	Causality	Intensity	Outcome
			76	転倒	Patient fell down the stairs under the influence of alcohol.	[redacted]20[redacted]	75	0	1 day	1,3	POS	Severe	3
			76	気胸	Patient suffered a pneumothorax making hospitalisation necessary	[redacted]20[redacted]	75	0	29 days	1,3	POS	Severe	1
[redacted]	Placebo	[redacted]	193	アルコール中毒	Alcohol intoxication	[redacted]20[redacted]	3	3	16 hours 40 minutes	0	NR	Moderate	1
			193	多発性外傷	Polytrauma	[redacted]20[redacted]	185	1	37 days	1	NR	Mild	1
			193	交通事故	Bicycle accident	[redacted]20[redacted]	185	1	1 day	1	NR	Mild	3
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	8	浮動性めまい	Dizziness	[redacted]20[redacted]	0	0	3 days	0	PRO	Severe	1
		[redacted]	44	喉頭蓋嚢胞	Epiglottic cyste	[redacted]20[redacted]	45	2		1,3	NR	Moderate	4
	Placebo	[redacted]	195	喉頭癌	Larynx carcinoma	[redacted]20[redacted]	91	0	15 days	0	NR	Moderate	1
		[redacted]	202	アルコール症	Worsening of alkohol dependence	[redacted]20[redacted]	8	2	9 days	0	POS	Severe	1
			202	アルコール症	Worsening of alcohol dependency	[redacted]20[redacted]	233	32	44 days	0	NR	Severe	1
		[redacted]	87	胆道仙痛	Biliary colic	[redacted]20[redacted]	10	1	1 day	1	NR	Severe	1
		[redacted]	142	アルコール症	Hospitalization due to alcohol dependency	[redacted]20[redacted]	70	0	4 days	1	NR	Mild	1

表 2.7.6.5.2-46　重篤な有害事象一覧表（無作為化例）（続き）

Site	Treatment group	Patient/Sex/Age/Race/ Weight at baseline	Days on IMP	Preferred term	Verbatim	AE start date	Days since first IMP	Days since last-IMP	Duration	Action taken	Causality	Intensity	Outcome
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	203	手骨折	Subcapital fracture of the metacarpus v left side	[redacted]20[redacted]	26	0	118 days	1	NR	Moderate	1
		[redacted]	84	背部痛	Worsening of recurrent lumbago	[redacted]20[redacted]	60	1		1	NR	Severe	2
		[redacted]	82	腱炎	Paratendinitis hamstring left side	[redacted]20[redacted]	91	10	50 days	1	NR	Severe	1
		[redacted]	60	鼻出血	Epistaxis	[redacted]20[redacted]	19	1	6 days	0	POS	Severe	1
	Placebo	[redacted]	184	痔核	Worsening of hemorrhoids	[redacted]20[redacted]	102	10	6 days	0	NR	Moderate	1
		[redacted]		自殺企図	Suicide attempt	[redacted]20[redacted]	-11			3	NR	Moderate	1
		[redacted]	203	上腕骨骨折	Subcapital humerus fracture left side	[redacted]20[redacted]	220	18	6 days	1	NR	Moderate	1
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	93	アルコール症	Excessive drinking relapse	[redacted]20[redacted]	119	27	11 days	3	NR	Severe	1
	Placebo	[redacted]	26	自殺既遂	Suicide	[redacted]20[redacted]	30	5	1 day	1,3	POS	Severe	5
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	260	足関節部骨折	Fracture of the right ankle joint	[redacted]20[redacted]	94	2	118 days	0	NR	Moderate	1
		[redacted]	212	穿孔性胃潰瘍	Burst gastric ulcer	[redacted]20[redacted]	6	0	4 days	0	NR	Severe	1
			212	腓骨骨折	Broken fibula	[redacted]20[redacted]	143	0		0	NR	Severe	4
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	111	四肢痛	Leg pain	[redacted]20[redacted]	63	1	7 days	0	NR	Severe	1
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	112	椎間板突出	Worsening of prolapse of an intervertebral disk	[redacted]20[redacted]	167	56		3	NR	Moderate	4

表 2.7.6.5.2-46　重篤な有害事象一覧表（無作為化例）（続き）

Site	Treatment group	Patient/Sex/Age/Race/ Weight at baseline	Days on IMP	Preferred term	Verbatim	AE start date	Days since first IMP	Days since last-IMP	Duration	Action taken	Causality	Intensity	Outcome
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	82	うつ病	Depression	[redacted]20[redacted]	83	2		1	NR	Moderate	2
	Placebo	[redacted]	229	貧血	Anemia	[redacted]20[redacted]	-34		75 days	1	NR	Moderate	1
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	112	アルコール中毒	The patient went to a hospitaltreatment since today for a withdrawal cure. hospitalisation because of signs of alcohol intoxication.	[redacted]20[redacted]	112	1	14 days	1,3	NR	Severe	3
[redacted]	Placebo	[redacted]	78	急性胆嚢炎	Acute cholecystitis	[redacted]20[redacted]	78	1	53 days	3	NR	Moderate	3
[redacted]	Placebo	[redacted]	155	アルコール乱用	Heavy drinking	[redacted]20[redacted]	152	2	7 days	3	NR	Severe	1
			155	心停止	Asystole	[redacted]20[redacted]	161	7	1 day	1,3	NR	Severe	1
			155	痙攣	Convulsions	[redacted]20[redacted]	161	7	1 day	1,3	NR	Severe	1
			155	腎不全	Renal insufficiency	[redacted]20[redacted]	161	7	10 days	1,3	NR	Severe	1
			155	血中カリウム増加	High potassium	[redacted]20[redacted]	161	7	10 days	3	NR	Severe	1
			155	血中乳酸増加	High serum lactate	[redacted]20[redacted]	161	7	10 days	3	NR	Severe	1
			155	血中ナトリウム減少	Low sodium vallue	[redacted]20[redacted]	161	7	10 days	3	NR	Severe	1
[redacted]	Placebo	[redacted]	191	変形性関節症	Osteoarthrosis(operation)	[redacted]20[redacted]	362	172	1 day	0	NR	Moderate	1
[redacted]	Placebo	[redacted]	90	高血圧	Worsening of arterial hypertension	[redacted]20[redacted]	34	3	3 days	1	NR	Severe	1
[redacted]	Placebo	[redacted]	59	硬膜下血腫	Chronic subdural hematoma	[redacted]20[redacted]	14	0	295 days	1,3	NR	Severe	1

表 2.7.6.5.2-46　重篤な有害事象一覧表（無作為化例）（続き）

Site	Treatment group	Patient/Sex/Age/Race/ Weight at baseline	Days on IMP	Preferred term	Verbatim	AE start date	Days since first IMP	Days since last-IMP	Duration	Action taken	Causality	Intensity	Outcome
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	30	非心臓性胸痛	Non cardiac chest pain.	[redacted]20[redacted]	14	1	3 days	1	POS	Mild	1
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	60	多発性関節炎	Polyarthritis	[redacted]20[redacted]	26	0		1	POS	Severe	2
[redacted]	Nalmefene	[redacted]		大腿骨頚部骨折	Fracture right neck of the femur	[redacted]20[redacted]	1	1		1	NR	Moderate	2
	Placebo	[redacted]	193	痙攣	Seizure	[redacted]20[redacted]	21	1	5 minutes	0	NR	Severe	1

MedDRA/J Version 13.0

[redacted]

Action taken: 0 = No action taken, 1 = Change in concomitant medication, 2 = Change in IMP, 3 = Patient withdrawal

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

Outcome: 1 = Recovered, 2 = Recovering, 3 = Recovered with sequelae, 4 = Not recovered, 5 = Death

Days on IMP: Duration from the first dose to the last dose

＜資料番号 5.3.5.1-02：Listing 10＞

(6) 投与中止に至った有害事象

表 2.7.6.5.2-47　投与中止に至った有害事象－治療期－（治験薬投与例）

System organ class Preferred term	Placebo n (%)	Nalmefene n (%)
Number of Patients	296	302
Men	202 (68.2)	202 (66.9)
Women	94 (31.8)	100 (33.1)
Patients with TEAEs Leading to Withdrawal	22 (7.4)	69 (22.8)
心臓障害	2 (0.7)	1 (0.3)
不整脈		1 (0.3)
徐脈	1 (0.3)	
心停止	1 (0.3)	
耳および迷路障害		2 (0.7)
聴覚障害		1 (0.3)
耳鳴		1 (0.3)
内分泌障害		1 (0.3)
甲状腺機能亢進症		1 (0.3)
眼障害		1 (0.3)
変視症		1 (0.3)
胃腸障害	2 (0.7)	21 (7.0)
腹痛		1 (0.3)
上腹部痛	1 (0.3)	
下痢		1 (0.3)
口内乾燥		2 (0.7)
悪心		16 (5.3)
嘔吐	1 (0.3)	3 (1.0)
全身障害および投与局所様態		17 (5.6)
悪寒		1 (0.3)
疲労		10 (3.3)
異常感		2 (0.7)
冷感		1 (0.3)
歩行障害		1 (0.3)
易刺激性		1 (0.3)
倦怠感		1 (0.3)
非心臓性胸痛		1 (0.3)
発熱		1 (0.3)
肝胆道系障害	2 (0.7)	
急性胆嚢炎	1 (0.3)	
肝障害	1 (0.3)	

表 2.7.6.5.2-47　投与中止に至った有害事象－治療期－（治験薬投与例）（続き）

System organ class Preferred term	Placebo n (%)	Nalmefene n (%)
感染症および寄生虫症	1 (0.3)	
尿路感染	1 (0.3)	
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.7)	1 (0.3)
アルコール中毒		1 (0.3)
転倒	1 (0.3)	
肋骨骨折	1 (0.3)	
硬膜下血腫	1 (0.3)	
臨床検査	2 (0.7)	
血中乳酸増加	1 (0.3)	
血中カリウム増加	1 (0.3)	
血中ナトリウム減少	1 (0.3)	
血中尿素増加	1 (0.3)	
代謝および栄養障害		2 (0.7)
糖尿病		1 (0.3)
食欲亢進		1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.3)	3 (1.0)
関節痛	1 (0.3)	
椎間板突出		1 (0.3)
筋痙縮		2 (0.7)
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）	1 (0.3)	
悪性黒色腫	1 (0.3)	
神経系障害	2 (0.7)	25 (8.3)
味覚消失		1 (0.3)
痙攣	1 (0.3)	1 (0.3)
意識レベルの低下		1 (0.3)
注意力障害		2 (0.7)
浮動性めまい		16 (5.3)
味覚異常		2 (0.7)
頭痛		9 (3.0)
意識消失	1 (0.3)	
嗅覚錯誤		1 (0.3)
振戦		2 (0.7)

表 2.7.6.5.2-47　投与中止に至った有害事象－治療期－（治験薬投与例）（続き）

System organ class Preferred term	Placebo n (%)	Nalmefene n (%)
精神障害	10 (3.4)	25 (8.3)
適応障害	1 (0.3)	
攻撃性	1 (0.3)	
激越		1 (0.3)
アルコール乱用	1 (0.3)	
アルコール離脱症候群	1 (0.3)	2 (0.7)
アルコール症		3 (1.0)
不安		1 (0.3)
不安障害	1 (0.3)	
無感情		1 (0.3)
双極性障害		1 (0.3)
自殺既遂	2 (0.7)	
錯乱状態		1 (0.3)
興味の減少		2 (0.7)
うつ病	1 (0.3)	1 (0.3)
抑うつ症状		1 (0.3)
薬物乱用		1 (0.3)
多幸気分		1 (0.3)
軽躁		1 (0.3)
錯覚		1 (0.3)
不眠症	2 (0.7)	3 (1.0)
大うつ病	1 (0.3)	
神経過敏		1 (0.3)
パニック障害		1 (0.3)
落ち着きのなさ		3 (1.0)
睡眠障害		5 (1.7)
腎および尿路障害	1 (0.3)	1 (0.3)
腎不全	1 (0.3)	1 (0.3)
生殖系および乳房障害		1 (0.3)
勃起不全 {ss}		1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.3)	2 (0.7)
喉頭蓋嚢胞		1 (0.3)
喉頭浮腫		1 (0.3)
気胸	1 (0.3)	
皮膚および皮下組織障害	2 (0.7)	5 (1.7)
多汗症		4 (1.3)
乾癬		1 (0.3)
発疹	1 (0.3)	
全身性皮疹	1 (0.3)	

MedDRA/J Version 13.0

Patients are only counted once for each SOC/Preferred Term

{ss} Sex specific

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 192＞

(7) 投与中止に至った有害事象一覧表

表 2.7.6.5.2-48 投与中止に至った有害事象一覧表（無作為化例）

Site	Treatment group	Patient/Sex/Age/Race/ Weight at baseline	Days on IMP	Preferred term	Verbatim	AE start date	Days since first IMP	Days since last-IMP	Duration	Action taken	Causality	Intensity	SAE	Outcome
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	110	悪心	Nausea	[redacted]20[redacted]	12	0	99 days	3	PRO	Moderate	N	1
			110	落ち着きのなさ	Restlessness	[redacted]20[redacted]	12	0	99 days	3	PRO	Moderate	N	1
			110	疲労	Tiredness	[redacted]20[redacted]	73	54	38 days	3	PRO	Moderate	N	1
		[redacted]	48	落ち着きのなさ	Restlessness	[redacted]20[redacted]	0	0	49 days	3	PRO	Mild	N	1
			48	疲労	Tiredness	[redacted]20[redacted]	0	0	49 days	3	PRO	Mild	N	1
			48	口内乾燥	Mouthdryness	[redacted]20[redacted]	0	0	49 days	3	PRO	Moderate	N	1
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	7	落ち着きのなさ	Restlessness	[redacted]20[redacted]	0	0	7 days	3	PRO	Mild	N	1
	Placebo	[redacted]	119	攻撃性	Aggressive behavior	[redacted]20[redacted]	118	0	3 days	3	NR	Severe	N	1
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	83	薬物乱用	Drug abuse	[redacted]20[redacted]	71	0	13 hours	1,3	POS	Mild	N	1
		[redacted]	7	浮動性めまい	Dizziness	[redacted]20[redacted]	0	0	8 days	3	PRO	Moderate	N	1
			7	悪心	Nausea	[redacted]20[redacted]	0	0	8 days	3	PRO	Moderate	N	1
		[redacted]	76	アルコール症	Alcohol relapse	[redacted]20[redacted]	72	0	38 days	1,3	NR	Moderate	Y	1
		[redacted]		アルコール症	Alcohol relapse	[redacted]20[redacted]			17 days	1,3	NR	Severe	Y	1
		[redacted]	53	アルコール症	Alcohol relapse	[redacted]20[redacted]	22	0	30 days	1,3	POS	Moderate	N	1
	Placebo	[redacted]	29	自殺既遂	Suicide	[redacted]20[redacted]	33	5	1 day	3	NR	Severe	Y	5
		[redacted]	28	不眠症	Insomnia	[redacted]20[redacted]	9	0	19 days	3	PRO	Moderate	N	1
		[redacted]	123	悪性黒色腫	Melanoma cutis	[redacted]20[redacted]	104	0		3	NR	Severe	Y	4
		[redacted]	76	アルコール離脱症候群	Alcohol withdrawal symptoms after hospitalisation	[redacted]20[redacted]	75	0	29 days	1,3	NR	Severe	N	1
			76	肋骨骨折	He suffered several costal fractures	[redacted]20[redacted]	75	0	29 days	1,3	POS	Severe	Y	1

表 2.7.6.5.2-48　投与中止に至った有害事象一覧表（無作為化例）（続き）

Site	Treatment group	Patient/Sex/Age/Race/ Weight at baseline	Days on IMP	Preferred term	Verbatim	AE start date	Days since first IMP	Days since last-IMP	Duration	Action taken	Causality	Intensity	SAE	Outcome
			76	転倒	Patient fell down the stairs under the influence of alcohol.	[redacted]20[redacted]	75	0	1 day	1,3	POS	Severe	Y	3
			76	気胸	Patient suffered a pneumothorax making hospitalisation necessary	[redacted]20[redacted]	75	0	29 days	1,3	POS	Severe	Y	1
		[redacted]	78	不安障害	Anxiety disorder	[redacted]20[redacted]	63	0		1,3	POS	Moderate	N	2
			78	うつ病	Depression	[redacted]20[redacted]	63	0		1,3	POS	Mild	N	2
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	86	糖尿病	Worsening of diabetes mellitus type 2	[redacted]20[redacted]	30	0		1,3	NR	Mild	N	4
		[redacted]	68	疲労	Lassitude	[redacted]20[redacted]	24	0	2 days	3	PRO	Mild	N	1
		[redacted]	8	浮動性めまい	Dizziness	[redacted]20[redacted]	7	0	5 hours 30 minutes	3	PRO	Moderate	N	1
		[redacted]	44	喉頭蓋嚢胞	Epiglottic cyste	[redacted]20[redacted]	45	2		1,3	NR	Moderate	Y	4
		[redacted]	52	悪心	Nausea	[redacted]20[redacted]	13	0	45 days	3	PRO	Moderate	N	1
			52	嘔吐	Vomitting	[redacted]20[redacted]	14	0	37 days	3	PRO	Moderate	N	1
		[redacted]	88	頭痛	Headache	[redacted]20[redacted]	84	0	6 days	3	PRO	Moderate	N	1
			88	疲労	Lassitude	[redacted]20[redacted]	84	0	6 days	3	PRO	Moderate	N	1
			88	悪心	Nausea	[redacted]20[redacted]	84	0	6 days	3	PRO	Moderate	N	1
		[redacted]	53	悪心	Nausea	[redacted]20[redacted]	51	0	3 days	3	PRO	Severe	N	1

表 2.7.6.5.2-48　投与中止に至った有害事象一覧表（無作為化例）（続き）

Site	Treatment group	Patient/Sex/Age/Race/ Weight at baseline	Days on IMP	Preferred term	Verbatim	AE start date	Days since first IMP	Days since last-IMP	Duration	Action taken	Causality	Intensity	SAE	Outcome
		[redacted]	7	浮動性めまい	Dizziness	[redacted]20[redacted]	6	6	3 hours	3	PRO	Moderate	N	1
			7	疲労	Fattigue	[redacted]20[redacted]	6	6	8 hours	3	PRO	Moderate	N	1
			7	悪心	Nausea	[redacted]20[redacted]	6	6	15 hours	3	PRO	Severe	N	1
			7	不眠症	Sleeplessness	[redacted]20[redacted]	6	6	8 hours	3	PRO	Moderate	N	1
			7	振戦	Tremor	[redacted]20[redacted]	6	6	3 hours	3	PRO	Moderate	N	1
		[redacted]	20	倦怠感	Malaise	[redacted]20[redacted]	19	0	14 hours 45 minutes	3	PRO	Moderate	N	1
			20	悪寒	Shiver	[redacted]20[redacted]	19	0	14 hours 45 minutes	3	PRO	Moderate	N	1
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	1	勃起不全	Erection (no further information)	[redacted]20[redacted]	1	1	3 hours	3	POS	Moderate	N	1
		[redacted]	60	悪心	Nausea	[redacted]20[redacted]	59	0	3 days	3	POS	Severe	N	1
		[redacted]	6	浮動性めまい	Dizziness	[redacted]20[redacted]	0	0	7 days	3	POS	Severe	N	1
		[redacted]	98	浮動性めまい	Dizziness	[redacted]20[redacted]	97	0	4 days	3	PRO	Severe	N	1
		[redacted]	24	悪心	Nausea	[redacted]20[redacted]	0	0	75 days	3	PRO	Severe	N	1
		[redacted]	15	睡眠障害	Sleep disorder no further information	[redacted]20[redacted]	14	0	3 days	3	PRO	Severe	N	1
		[redacted]	103	抑うつ症状	Depressive symptoms	[redacted]20[redacted]	90	5	43 days	3	PRO	Moderate	N	1
		[redacted]	2	悪心	Nausea	[redacted]20[redacted]	0	0	3 hours	3	PRO	Severe	N	1
		[redacted]	1	浮動性めまい	Dizziness	[redacted]20[redacted]	0	0	1 day	3	PRO	Severe	N	1

表 2.7.6.5.2-48　投与中止に至った有害事象一覧表（無作為化例）（続き）

Site	Treatment group	Patient/Sex/Age/Race/ Weight at baseline	Days on IMP	Preferred term	Verbatim	AE start date	Days since first IMP	Days since last-IMP	Duration	Action taken	Causality	Intensity	SAE	Outcome
	Placebo	[redacted]	29	嘔吐	Emesis	[redacted]20[redacted]	9	0	10 days	3	PRO	Moderate	N	1
		[redacted]	63	意識消失	Blackout (no further information)	[redacted]20[redacted]	63	1	3 days	3	POS	Severe	N	1
		[redacted]		自殺企図	Suicide attempt	[redacted]20[redacted]	-11			3	NR	Moderate	Y	1
		[redacted]	90	慢性腎不全	Increased lab values of creatinine (worsening of the chronic renal insufficiency)	[redacted]20[redacted]	-14			3	NR	Mild	N	2
			90	慢性腎不全	Increased lab values of urea (worsening of the chronic renal insufficiency)	[redacted]20[redacted]	-14			3	NR	Mild	N	2
			90	血中尿素増加	Continously increased urea despite of rehydration instructions	[redacted]20[redacted]	83	0		3	NR	Moderate	N	2
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	1	多幸気分	Euphoria	[redacted]20[redacted]	0	0	5 hours 30 minutes	3	PRO	Severe	N	1

表 2.7.6.5.2-48　投与中止に至った有害事象一覧表（無作為化例）（続き）

Site	Treatment group	Patient/Sex/Age/Race/ Weight at baseline	Days on IMP	Preferred term	Verbatim	AE start date	Days since first IMP	Days since last-IMP	Duration	Action taken	Causality	Intensity	SAE	Outcome
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	93	双極性障害	Bipolare affective disorder	[redacted]20[redacted]	105	13		1,3	POS	Moderate	N	4
			93	うつ病	Depression	[redacted]20[redacted]	105	13		1,3	POS	Moderate	N	4
			93	アルコール症	Excessive drinking relapse	[redacted]20[redacted]	119	27	11 days	3	NR	Severe	Y	1
			93	アルコール離脱症候群	Alcohol withdrawal syndrome	[redacted]20[redacted]	119	27	10 days	3	POS	Moderate	N	1
			93	軽躁	Hypomanic episode	[redacted]20[redacted]	119	27	10 days	1,3	NR	Moderate	N	1
		[redacted]	55	疲労	Fatigue	[redacted]20[redacted]	14	0	45 days	3	PRO	Mild	N	1
	Placebo	[redacted]	26	自殺既遂	Suicide	[redacted]20[redacted]	30	5	1 day	1,3	POS	Severe	Y	5
		[redacted]	5	上腹部痛	Gastric pain	[redacted]20[redacted]	0	0	5 days	3	PRO	Moderate	N	1
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	16	激越	Agitation	[redacted]20[redacted]	14	2	19 hours	3	POS	Moderate	N	1
			16	発熱	Ague	[redacted]20[redacted]	14	2	2 hours 30 minutes	3	POS	Moderate	N	1
			16	冷感	Cold feeling	[redacted]20[redacted]	14	2	2 hours 30 minutes	3	POS	Moderate	N	1
			16	頭痛	Headache	[redacted]20[redacted]	14	2	19 hours	3	POS	Moderate	N	1
			16	振戦	Tremor	[redacted]20[redacted]	14	2	9 hours	3	POS	Moderate	N	1
			16	浮動性めまい	Dizziness	[redacted]20[redacted]	15	0	14 hours	3	POS	Moderate	N	1
			16	筋痙縮	Muscle cramps (legs)	[redacted]20[redacted]	15	0	4 hours	3	POS	Moderate	N	1
			16	多汗症	Perspiration	[redacted]20[redacted]	15	0	4 hours	3	POS	Moderate	N	1

表 2.7.6.5.2-48　投与中止に至った有害事象一覧表（無作為化例）（続き）

Site	Treatment group	Patient/Sex/Age/Race/ Weight at baseline	Days on IMP	Preferred term	Verbatim	AE start date	Days since first IMP	Days since last-IMP	Duration	Action taken	Causality	Intensity	SAE	Outcome
		[redacted]	1	喉頭浮腫	Allergic oedema larynge,painful,difficulty to swallow- probable related to study medication	[redacted]20[redacted]	1	1	8 days	3	PRO	Moderate	N	1
[redacted]	Placebo	[redacted]	74	発疹	Red spots upper extremities, painful, no further information available	[redacted]20[redacted]	50	2	39 days	3	POS	Moderate	N	1
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	29	浮動性めまい	Dizziness	[redacted]20[redacted]	28	0	5 days	3	PRO	Severe	N	1
		[redacted]	13	アルコール離脱症候群	Increase of agitation as part of withdrawal symptoms	[redacted]20[redacted]	12	0	15 hours	3	POS	Moderate	N	1
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	1	浮動性めまい	Dizziness	[redacted]20[redacted]	0	0	23 hours 30 minutes	3	POS	Mild	N	1
			1	疲労	Fatigue	[redacted]20[redacted]	0	0	23 hours 30 minutes	3	POS	Moderate	N	1
			1	頭痛	Headache	[redacted]20[redacted]	0	0	23 hours 30 minutes	3	POS	Mild	N	1
	Placebo	[redacted]	32	関節痛	Articulation pain	[redacted]20[redacted]	37	6	1 day	3	POS	Moderate	N	1

表 2.7.6.5.2-48　投与中止に至った有害事象一覧表（無作為化例）（続き）

Site	Treatment group	Patient/Sex/Age/Race/ Weight at baseline	Days on IMP	Preferred term	Verbatim	AE start date	Days since first IMP	Days since last-IMP	Duration	Action taken	Causality	Intensity	SAE	Outcome
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	24	疲労	Fatigue	[redacted]20[redacted]	23	0	22 hours	3	POS	Mild	N	1
[redacted]	Placebo	[redacted]	81	肝障害	Hepatosis	[redacted]20[redacted]	80	0		3	NR	Severe	N	4
			81	尿路感染	Urinary tract infection	[redacted]20[redacted]	80	0		3	POS	Mild	N	4
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	24	下痢	Diarrhoe	[redacted]20[redacted]	1	1	8 days	3	POS	Mild	N	1
		[redacted]	21	意識レベルの低下	Obnubilation	[redacted]20[redacted]	0	0		3	POS	Moderate	N	4
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	112	椎間板突出	Worsening of prolapse of an intervertebral disk	[redacted]20[redacted]	167	56		3	NR	Moderate	Y	4
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	112	アルコール中毒	The patient went to a hospitaltreatment since today for a withdrawal cure. hospitalisation because of signs of alcohol intoxication.	[redacted]20[redacted]	112	1	14 days	1,3	NR	Severe	Y	3
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	3	浮動性めまい	Dizziness	[redacted]20[redacted]	0	0	2 days	3	PRO	Mild	N	1
			3	耳鳴	Tinnitus	[redacted]20[redacted]	0	0	2 days	3	POS	Mild	N	1
			3	注意力障害	Concentration difficulty	[redacted]20[redacted]	0	0	8 days	3	PRO	Moderate	N	1
			3	興味の減少	General disinterest	[redacted]20[redacted]	0	0	2 days	3	PRO	Moderate	N	1
			3	頭痛	Headache	[redacted]20[redacted]	0	0	2 days	3	PRO	Mild	N	1
			3	悪心	Nausea	[redacted]20[redacted]	0	0	2 days	3	PRO	Moderate	N	1

表 2.7.6.5.2-48　投与中止に至った有害事象一覧表（無作為化例）（続き）

Site	Treatment group	Patient/Sex/Age/Race/ Weight at baseline	Days on IMP	Preferred term	Verbatim	AE start date	Days since first IMP	Days since last-IMP	Duration	Action taken	Causality	Intensity	SAE	Outcome
			3	不眠症	Worsening of insomnia	[redacted]20[redacted]	1	1	3 hours	3	PRO	Mild	N	1
		[redacted]	21	嘔吐	Vomiting	[redacted]20[redacted]	21	1	10 minutes	3	PRO	Moderate	N	1
		[redacted]	34	浮動性めまい	Dizziness	[redacted]20[redacted]	0	0	1 hour 25 minutes	3	PRO	Moderate	N	1
			34	浮動性めまい	Dizziness	[redacted]20[redacted]	33	0	1 hour 45 minutes	3	PRO	Moderate	N	1
			34	異常感	Clouded (irreal) feeling	[redacted]20[redacted]	33	0	1 hour 15 minutes	3	PRO	Moderate	N	1
			34	睡眠障害	Disturbed sleep	[redacted]20[redacted]	33	0	8 hours	3	PRO	Moderate	N	1
			34	多汗症	Sweating	[redacted]20[redacted]	34	1	14 hours	3	PRO	Moderate	N	1
		[redacted]	27	睡眠障害	Disturbed sleep	[redacted]20[redacted]	26	0	7 hours	3	PRO	Moderate	N	1
		[redacted]	65	悪心	Nausea	[redacted]20[redacted]	12	0	73 days	3	PRO	Moderate	N	1
		[redacted]	23	不眠症	Insomnia	[redacted]20[redacted]	3	0	21 days	3	PRO	Moderate	N	1
[redacted]	Placebo	[redacted]	78	急性胆嚢炎	Acute cholecystitis	[redacted]20[redacted]	78	1	53 days	3	NR	Moderate	Y	3
		[redacted]	28	全身性皮疹	Rash in most of the skin	[redacted]20[redacted]	25	1	11 days	3	POS	Moderate	N	1

表 2.7.6.5.2-48　投与中止に至った有害事象一覧表（無作為化例）（続き）

Site	Treatment group	Patient/Sex/Age/Race/ Weight at baseline	Days on IMP	Preferred term	Verbatim	AE start date	Days since first IMP	Days since last-IMP	Duration	Action taken	Causality	Intensity	SAE	Outcome
[redacted]	Placebo	[redacted]	155	アルコール乱用	Heavy drinking	[redacted]20[redacted]	152	2	7 days	3	NR	Severe	Y	1
			155	心停止	Asystole	[redacted]20[redacted]	161	7	1 day	1,3	NR	Severe	Y	1
			155	痙攣	Convulsions	[redacted]20[redacted]	161	7	1 day	1,3	NR	Severe	Y	1
			155	腎不全	Renal insufficiency	[redacted]20[redacted]	161	7	10 days	1,3	NR	Severe	Y	1
			155	血中カリウム増加	High potassium	[redacted]20[redacted]	161	7	10 days	3	NR	Severe	Y	1
			155	血中乳酸増加	High serum lactate	[redacted]20[redacted]	161	7	10 days	3	NR	Severe	Y	1
			155	血中ナトリウム減少	Low sodium vallue	[redacted]20[redacted]	161	7	10 days	3	NR	Severe	Y	1
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	1	悪心	Nausea	[redacted]20[redacted]	0	0	2 days	3	PRO	Moderate	N	1
			1	頭痛	Pressing headache	[redacted]20[redacted]	0	0	1 day 4 hours 55 min	3	PRO	Moderate	N	1
			1	嗅覚錯誤	Strengthen of the sense of smell	[redacted]20[redacted]	0	0	2 days	3	PRO	Mild	N	1
			1	聴覚障害	Vehicle sounds was little different	[redacted]20[redacted]	0	0	1 day 4 hours 55 min	3	PRO	Mild	N	1
			1	嘔吐	Vomiting	[redacted]20[redacted]	0	0	2 days	3	PRO	Moderate	N	1
		[redacted]	1	浮動性めまい	Dizziness	[redacted]20[redacted]	0	0	34 days	3	PRO	Severe	N	1
			1	悪心	Nausea	[redacted]20[redacted]	0	0	3 days	3	PRO	Severe	N	1
			1	頭痛	Pressure in occiput	[redacted]20[redacted]	0	0	3 days	3	PRO	Severe	N	1
		[redacted]	30	甲状腺機能亢進症	Hyperthyroidism	[redacted]20[redacted]	32	3	61 days	1,3	NR	Moderate	N	1
			30	乾癬	Psoriasis	[redacted]20[redacted]	62	33		1,3	NR	Moderate	N	4
			30	腎不全	Worsening of renal insufficiency	[redacted]20[redacted]	62	33		1,3	NR	Moderate	N	4

表 2.7.6.5.2-48　投与中止に至った有害事象一覧表（無作為化例）（続き）

Site	Treatment group	Patient/Sex/Age/Race/ Weight at baseline	Days on IMP	Preferred term	Verbatim	AE start date	Days since first IMP	Days since last-IMP	Duration	Action taken	Causality	Intensity	SAE	Outcome
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	28	頭痛	Pressing headache	[redacted]20[redacted]	0	0	29 days	3	PRO	Moderate	N	1
		[redacted]	104	筋痙縮	Muscle cramps (site of cramps not known)	[redacted]20[redacted]	89	0	7 hours	3	PRO	Moderate	N	1
			104	筋痙縮	Muscle cramps (site of cramps not known)	[redacted]20[redacted]	90	1	7 hours	3	PRO	Moderate	N	1
			104	筋痙縮	Muscle cramps (site of cramps not known)	[redacted]20[redacted]	92	0	7 hours	3	PRO	Moderate	N	1
			104	筋痙縮	Muscle cramps (site of cramps not known)	[redacted]20[redacted]	93	1	7 hours	3	PRO	Moderate	N	1
			104	筋痙縮	Muscle cramps (site of cramps not known)	[redacted]20[redacted]	97	0	7 hours	3	PRO	Moderate	N	1
			104	筋痙縮	Muscle cramps (site of cramps not known)	[redacted]20[redacted]	98	0	7 hours	3	PRO	Moderate	N	1
			104	筋痙縮	Muscle cramps (site of cramps not known)	[redacted]20[redacted]	99	0	7 hours	3	PRO	Moderate	N	1
			104	筋痙縮	Muscle cramps (site of cramps not known)	[redacted]20[redacted]	100	1	7 hours	3	PRO	Moderate	N	1
			104	筋痙縮	Muscle cramps (site unknown)	[redacted]20[redacted]	104	1	7 hours	3	PRO	Moderate	N	1

表 2.7.6.5.2-48　投与中止に至った有害事象一覧表（無作為化例）（続き）

Site	Treatment group	Patient/Sex/Age/Race/ Weight at baseline	Days on IMP	Preferred term	Verbatim	AE start date	Days since first IMP	Days since last-IMP	Duration	Action taken	Causality	Intensity	SAE	Outcome
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	22	神経過敏	Nervousness	[redacted]20[redacted]	0	0	3 days	3	POS	Moderate	N	1
	Placebo	[redacted]	98	徐脈	Bradycardia 41/min	[redacted]20[redacted]	87	0	33 days	3	POS	Moderate	N	1
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	66	睡眠障害	Sleep disturbance: restless and discontinuous sleep	[redacted]20[redacted]	0	0	67 days	3	PRO	Moderate	N	1
		[redacted]	45	悪心	Nausea	[redacted]20[redacted]	0	0	46 days	3	PRO	Mild	N	1
			45	頭痛	Headache	[redacted]20[redacted]	6	0	40 days	3	POS	Moderate	N	1
		[redacted]	27	味覚異常	Bad taste in mouth	[redacted]20[redacted]	1	0	28 days	3	PRO	Moderate	N	1
			27	口内乾燥	Dry mouth	[redacted]20[redacted]	1	0	28 days	3	POS	Mild	N	1
	Placebo	[redacted]	12	不眠症	Restless and discontinous sleep	[redacted]20[redacted]	0	0		3	POS	Mild	N	4
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	97	悪心	Nausea	[redacted]20[redacted]	87	0	10 days	3	POS	Moderate	N	1
			97	錯乱状態	Confused	[redacted]20[redacted]	87	0	10 days	3	POS	Moderate	N	1
			97	浮動性めまい	Dizziness	[redacted]20[redacted]	87	0	10 days	3	POS	Moderate	N	1
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	1	味覚異常	Bad taste in mouth	[redacted]20[redacted]	0	0	2 days	3	POS	Moderate	N	1
			1	多汗症	Excessive sweating during sleep	[redacted]20[redacted]	0	0	9 hours	3	POS	Severe	N	1
			1	不整脈	Increasing arrythias in heart	[redacted]20[redacted]	0	0	21 hours	3	POS	Moderate	N	1
			1	痙攣	Extension-type seizures in upper limbs for 2-5 seconds	[redacted]20[redacted]	0	0	14 hours	3	PRO	Severe	N	1
			1	食欲亢進	Increasing appetite	[redacted]20[redacted]	0	0	18 hours	3	POS	Severe	N	1

表 2.7.6.5.2-48　投与中止に至った有害事象一覧表（無作為化例）（続き）

Site	Treatment group	Patient/Sex/Age/Race/ Weight at baseline	Days on IMP	Preferred term	Verbatim	AE start date	Days since first IMP	Days since last-IMP	Duration	Action taken	Causality	Intensity	SAE	Outcome
			1	味覚消失	Losing of sense of taste	[redacted]20[redacted]	0	0	1 day	3	PRO	Severe	N	1
			1	錯覚	Disturbance of consciousness in feeling the position of limbs	[redacted]20[redacted]	1	1	5 hours	3	POS	Severe	N	1
		[redacted]	94	腹痛	Abdominal pain	[redacted]20[redacted]	93	0	20 hours 45 minutes	3	PRO	Severe	N	1
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	18	睡眠障害	Disturbed sleep	[redacted]20[redacted]	5	0	11 days	3	POS	Moderate	N	1
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	32	無感情	Apathy	[redacted]20[redacted]	28	0	6 days	3	POS	Severe	N	1
			32	注意力障害	Concentration difficulties	[redacted]20[redacted]	28	0	4 days	3	POS	Severe	N	1
		[redacted]	8	興味の減少	Decreased interest	[redacted]20[redacted]	7	0	3 days	3	PRO	Moderate	N	1
	Placebo	[redacted]	59	硬膜下血腫	Chronic subdural hematoma	[redacted]20[redacted]	14	0	295 days	1,3	NR	Severe	Y	1
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	11	変視症	All lights from the meeting cars was blending her and were very bright.	[redacted]20[redacted]	10	0	2 hours 30 minutes	3	PRO	Moderate	N	1

表 2.7.6.5.2-48　投与中止に至った有害事象一覧表（無作為化例）（続き）

Site	Treatment group	Patient/Sex/Age/Race/ Weight at baseline	Days on IMP	Preferred term	Verbatim	AE start date	Days since first IMP	Days since last-IMP	Duration	Action taken	Causality	Intensity	SAE	Outcome
			11	異常感	She felt like being in a "bubble" when she was driving home after approx. 30 min. after tabl. intake.	[redacted]20[redacted]	10	0	2 hours 30 minutes	3	PRO	Moderate	N	1
		[redacted]	28	浮動性めまい	Dizziness	[redacted]20[redacted]	0	0	29 days	3	PRO	Moderate	N	1
			28	悪心	Nausea	[redacted]20[redacted]	0	0	29 days	3	PRO	Moderate	N	1
			28	多汗症	Profound sweating	[redacted]20[redacted]	0	0	29 days	3	PRO	Moderate	N	1
		[redacted]	54	パニック障害	Panic disorder	[redacted]20[redacted]	14	2	60 days	3	PRO	Moderate	N	1
			54	不安	Anxiety	[redacted]20[redacted]	43	1	31 days	3	POS	Severe	N	1
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	1	浮動性めまい	Diziness	[redacted]20[redacted]	0	0	8 hours 29 minutes	3	PRO	Moderate	N	1
		[redacted]	138	疲労	Fatigue after intake of study medication	[redacted]20[redacted]	129	0	14 days	3	POS	Mild	N	1
		[redacted]	37	易刺激性	Irritability 2.5 hours afte imp intake	[redacted]20[redacted]	0	0	45 days	3	PRO	Moderate	N	1
		[redacted]	30	非心臓性胸痛	Non cardiac chest pain	[redacted]20[redacted]	29	0	3 hours	3	POS	Mild	N	1
		[redacted]	1	頭痛	Headache	[redacted]20[redacted]	0	0	3 days	3	PRO	Moderate	N	1
			1	疲労	Tiredness	[redacted]20[redacted]	0	0	3 days	3	PRO	Moderate	N	1

表 2.7.6.5.2-48　投与中止に至った有害事象一覧表（無作為化例）（続き）

Site	Treatment group	Patient/Sex/Age/Race/ Weight at baseline	Days on IMP	Preferred term	Verbatim	AE start date	Days since first IMP	Days since last-IMP	Duration	Action taken	Causality	Intensity	SAE	Outcome
	Placebo	[redacted]	174	適応障害	F43.2 adjustment disorder according to icd 10	[redacted]20[redacted]	115	1		1,3	NR	Moderate	N	4
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	1	浮動性めまい	Dizzines	[redacted]20[redacted]	0	0	3 days	3	POS	Severe	N	1
[redacted]	Placebo	[redacted]	87	大うつ病	Major depression	[redacted]20[redacted]	109	23		1,3	POS	Mild	N	4
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	78	歩行障害	Unstable when walking after ip intake	[redacted]20[redacted]	26	4	57 days	3	PRO	Mild	N	1

MedDRA/J Version 13.0

[redacted]

Action taken: 0 = No action taken, 1 = Change in concomitant medication, 2 = Change in IMP, 3 = Patient withdrawal

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

Outcome: 1 = Recovered, 2 = Recovering, 3 = Recovered with sequelae, 4 = Not recovered, 5 = Death

Days on IMP: Duration from the first dose to the last dose

＜資料番号 5.3.5.1-02：Listing 11＞

2.7.6.5.3　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（外国人：12023A 試験，添付資料番号 5.3.5.1-03）【参考資料】

2.7.6.5.3.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	主目的： アルコール依存症患者にナルメフェン塩酸塩 20 mg を 24 週間，頓用投与したときの飲酒量に対する効果を HDD 数及び TAC を指標として評価する。 副次目的： • アルコール依存症患者にナルメフェン塩酸塩 20 mg を 24 週間，頓用投与したときの以下の項目に対する効果を評価する。 - 飲酒に関連する様々な指標におけるレスポンダーの割合 - アルコール依存の症状及び臨床状態 - 肝機能検査値及び他の臨床検査値 - 薬剤経済学的項目 • ナルメフェン塩酸塩 20 mg を 24 週間，頓用投与後の離脱症状を評価する。 • アルコール依存症患者に対するナルメフェン塩酸塩 20 mg 頓用投与の安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較
対象	アルコール依存症患者
選択基準	1) 説明文書の読解が可能な患者 2) 同意文書に署名した患者 3) スクリーニング来院時の BAC が 0.02%未満であった患者 4) DSM-IV-TR に基づきアルコール依存症（診断コード 303.90）と診断されている患者 5) 18 歳以上の男性又は女性患者 6) 定まった住所及び電話番号を有する患者 7) 治験期間中に患者との連絡不能な場合の連絡者を指定できる患者 8) 女性の場合，治験期間中に妊娠を希望しないことに同意し，かつ以下のいずれかに該当する患者 • 適切な避妊法を使用する（適切な避妊法とは，経口/全身用避妊薬，子宮内避妊器具，ペッサリーと殺精子薬の併用，又は男性パートナーのコンドーム使用と殺精子薬の併用と定義した）

項目	内容
	• ベースラインIの24ヵ月以上前に最後の自然月経があった • ベースラインI以前に避妊手術を受けた • ベースラインI以前に子宮摘出術を受けた • 男性との性的活動がない
除外基準	1) スクリーニング来院前4週間におけるHDD数が6日未満であった患者（HDDは男性で60 g以上，女性で40 g以上のアルコールを消費した日とした） 2) スクリーニング来院前4週間で平均アルコール消費量が「Medium」リスクレベル未満であった患者（男性40 g/日以下，女性20 g/日以下） 3) スクリーニング来院前4週間に14日間を超える連続した断酒日があった患者 4) CIWA-Arスコアが10点以上の患者 5) 以下のいずれかを合併する患者 • アルコール依存症又はニコチン依存症以外のM.I.N.I.により評価されたDSM-IV-TRのI軸疾患 • M.I.N.I.により評価された反社会性人格障害 • アルコール依存症に優先して治療が必要な障害又は治験治療を妨げるか治療遵守に支障を来す恐れがある障害 大麻の使用は大麻依存の基準を満たさない限り除外理由とはならない。 6) M.I.N.I.の自殺傾向モジュールに基づき自殺のリスクを有すると評価された患者（質問C2，C3，C4，C5，又はC6のいずれかに「はい」と回答した患者） 7) 振戦せん妄又はアルコール離脱性痙攣の病歴を有する患者 8) 本治験及び治験手順の理解に支障を来す恐れがあると治験責任医師が判断した認知障害を有する患者 9) アルコール，大麻，ニコチン，又はベンゾジアゼピン以外の物質乱用が患者によって報告された又は尿薬物検査により明らかとなった患者 10) てんかん発作，精神遅滞，脳症を有する患者 11) 臨床的に重要な不安定な疾患を有する患者（例，肝機能不全，腎機能不全，心血管系，肺，胃腸，内分泌，神経学的，感染性，腫瘍性，又は代謝性の障害） 12) 臨床的に重要なバイタルサインの異常を有する患者 13) スクリーニング来院時の血液及び尿検体で，AST又はALTが基

項目	内容
	準範囲上限の 3 倍超であるか，臨床検査値の 1 つ以上が基準範囲外であり治験責任医師に臨床的に重要であると判断された患者 14) 臨床的に重要な心電図異常を有する患者 15) 高度の薬物アレルギー又は過敏症の病歴を有する患者 16) 現在又はスクリーニング来院前 3 ヵ月以内で，ジスルフィラム，アカンプロサート，トピラマート，ナルトレキソン，カルビミド，又はオピオイド遮断薬による治療が報告された患者 17) 現在又はスクリーニング来院前 1 週間以内で，オピオイドの刺激薬又は部分刺激薬による治療が報告された患者 18) 現在又はスクリーニング来院前 8 週間以内で，抗精神病薬又は抗うつ薬による治療が報告された患者 19) 前治療禁止薬を使用していた又は併用禁止薬を使用している患者（表 2.7.6.5.3-36 参照），又は治験期間中に併用禁止薬による治療を要する可能性がある患者 20) 安全性，忍容性，又は有効性の評価に支障を来すと治験責任医師が判断した疾患を有する又は薬物療法を受けている患者 21) 何らかの治験薬をスクリーニング来院前の 30 日間又は当該薬の半減期の 5 倍の期間（いずれか長い方）に使用した患者 22) 現在又はスクリーニング来院前 4 週間以内で，アルコール使用障害の治療又はサポートプログラムに参加している患者（アルコホーリクス・アノニマス，解毒治療，アルコール離脱症状の治療を含む） 23) 妊娠又は授乳中の患者 24) 治験実施計画書に不遵守の恐れがある，又は何らかの理由により不適切であると治験責任医師が判断した患者 25) 治験スタッフ又はその近親者 26) 強制治療下の患者 27) 過去にナルメフェンの臨床試験に参加した患者
使用薬剤， ロット番号	**被験薬** ナルメフェン塩酸塩錠 20 mg : [redacted]，[redacted]，[redacted] **対照薬** プラセボ錠 : [redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]
用量及び投与方法	本治験は 2 週間のスクリーニング期，24 週間の治療期（二重盲検），4 週間の退薬期（二重盲検），4 週間の後観察期より構成される。治療期では，被験者をナルメフェン群又はプラセボ群のいずれかに 1 : 1 で無

項目	内容
	作為割付けした。退薬期では，治療期でナルメフェン群であった被験者をナルメフェン群又はプラセボ群のいずれかに 1：1 の割合で再度無作為割付けし，治療期でプラセボ群であった被験者を全例プラセボ群に割付けた。ナルメフェン塩酸塩錠 20 mg 又はプラセボ錠 1 錠を，治療期及び退薬期で飲酒の恐れがある場合に，飲酒の 1～2 時間前に頓用した。なお，服薬せずに飲酒し始めた場合は，できる限り早く 1 錠服薬した。1 日 1 錠を限度とした。錠剤の分割投与はしないこととした。 （試験デザインの概要，図 2.7.6.5.3-1 参照）
投与期間	治療期 24 週間，退薬期 4 週間
目標被験者数	700 例：ナルメフェン群 350 例，プラセボ群 350 例
目標被験者数の設定根拠	Month 6 での推定脱落率 35%，有効性主要評価項目間の相関を 0.7 と仮定して，600 例以上を組入れる計画とした。ベースライン I からの HDD 数の変化量の標準偏差を 7 日，TAC の変化量の標準偏差を 36.5 g/日と仮定して被験者数を算出した。有意水準 5%，検出力 90%以上で，各投与群 300 例での HDD 数 3 日及び TAC 12 g/日の差を検出できる。 盲検下レビューの結果，標準偏差が想定より大きく，有効性主要評価項目間の相関が想定より低かったことから，被験者数を 700 例（各投与群 350 例）に増加した。
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 2.7.6.5.3-36 に示した。
評価項目	**有効性** HDD 数，TAC，DRL，NDD 数のベースライン I は，TLFB 法により収集したスクリーニング来院前 28 日間の数値から算出した。本治験では 1 ヵ月を 28 日間とした。 主要評価項目：HDD 数及び TAC（g/日）のベースライン I から Month 6 の変化量 HDD 数は，1 日のアルコール消費量が男性で 60 g 以上，女性で 40 g 以上の日の 1 ヵ月当たりの日数（日/月）と定義した。TAC は，1 ヵ月当たりの平均アルコール消費量（g/日）と定義した。 重要な副次的評価項目：RSDRL RSDRL は，ベースライン I で DRL が「Very high」に分類された被験者が「Medium」以下になること，ベースライン I で「High」又は「Medium」に分類された被験者が「Low」以下になることと定義した。 その他の副次的評価項目： • CGI-S • CGI-I • CGI-I スコアが 2 点以下となった被験者の割合（事後解析として

項目	内容
	追加） • TAC の有効率：TAC が 30%以上，50%以上，又は 70%以上低下した被験者の割合 • RLDRL：DRL が「Low」以下となった被験者の割合 • NDD 数 • No HDD 数 • ADS • DrInC-2R • γ-GTP，ALT，MCV • %CDT 薬剤経済学的項目： • SF-36 • EQ-5D • RUMQ-ADP • BMRCQ **安全性** 有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，体重（BMI），12 誘導心電図，POMS
解析方法	• 有効性主要評価項目である HDD 数及び TAC のベースラインからの変化量は，MMRM モデルを用いて，ベースライン I でのスコアを共変量，施設，性別，評価時点（Month 1～Month 6），及び治療を固定効果として OC で解析を行い，有意水準 5%で Month 6 時点の群間差を推定した。ベースライン I でのスコアと時間の交互作用及び治療と時間の交互作用もモデルに含めた。 • 感度分析では，MMRM 解析（1 ヵ月間の観察データが 14 日未満の被験者を解析に含めない），OC，LOCF，BOCF，又は PMI を用いた 1 ヵ月ごとの ANCOVA 解析，多重補完法を用いた MMRM 解析，及び HDD の発現（再発）割合を考慮した解析を実施した。 • ベースライン I での DRL が「High」又は「Very high」の被験者を対象としてサブグループ解析を実施した。MMRM モデルを用い，有効性主要評価項目と同様の方法で解析した。更にベースライン I での DRL が「High」又は「Very high」の被験者を対象とした事後解析として，ANCOVA による解析を LOCF で実施した。 • 追加解析として，スクリーニング時及び無作為化時で共に HDD 数が 1 ヵ月間に 6 日以上かつ DRL が「Medium」以上の被験者を

項目	内容
	対象として，ナルメフェンとプラセボの比較を，無作為化時の飲酒量-時間-治療の交互作用を含む MMRM モデルを用いて実施した。事後解析として，無作為化時の飲酒量-治療の交互作用を含む ANCOVA による LOCF での解析も実施した。
治験依頼者	H.Lundbeck A/S
治験実施医療機関	フランス，イタリア，スペインなど計 57 施設
治験期間	2009 年 3 月 16 日～2011 年 3 月 22 日

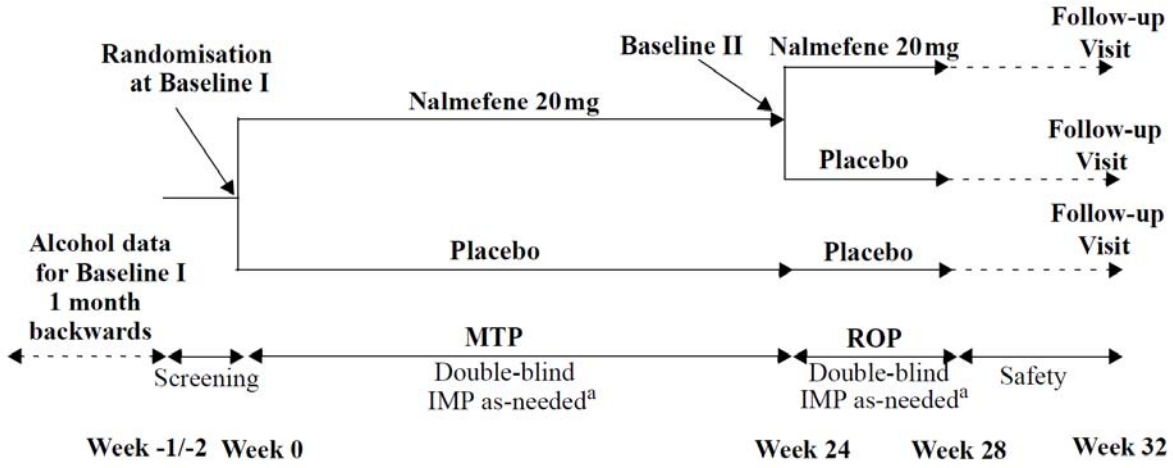


図 2.7.6.5.3-1　　試験デザイン

MTP：治療期，ROP：退薬期

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

＜資料番号 5.3.5.1-03：Panel 2＞

2.7.6.5.3.2　治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.5.3-1 に示した。

表 2.7.6.5.3-1　　治験スケジュール

Visit	1[a]	2[b]	3, 4	5, 6	7	8, 9	10	With-drawal[c]	11	12[d]
Week	-2/-1	0	1, 2	4, 8	12	16, 20	24		28	32
Day	-14/-7	0	7, 14	28, 56	84	112, 140	168		196	224
Screening/Baseline I Procedures and Assessments										
Signed informed consent	√									
Demographics and height	√									
History (medical, psychiatric, and neurological)	√									
Alcohol, smoking, and substance use history	√									
Serology (HIV, HBsAg, and HCV)	√									
Blood sampling for pharmacogenetics[e]	√									
Urine drug screen	√									
MINI and diagnosis	√									
CIWA-Ar	√	√								
Inclusion/exclusion criteria	√	√								
Randomisation		√								
Efficacy Assessments										
TLFB	√	√	√	√	√	√	√	√	√	
CGI-S	√		√	√	√	√	√	√	√	
CGI-I			√	√	√	√	√	√	√	
ADS	√						√	√		
DrInC-2R	√				√		√	√		
GGT, ALAT, MCV, and %CDT	√				√		√	√	√	
Pharmacoeconomics (SF-36, EQ-5D, RUMQ-ADP, BMRCQ)	√				√		√	√		
Safety Assessments										
Adverse events		√	√	√	√	√	√	√	√	√
Clinical safety laboratory tests	√				√		√	√	√	
Vital signs	√	√	√	√	√	√	√	√	√	
Weight	√		√	√	√	√	√	√	√	
Physical examination	√						√	√	√	
ECGs	√				√		√	√	√	
POMS	√		√	√	√	√	√	√	√	
Other Study Assessments and Procedures										
BAC	√	√	√	√	√	√	√	√	√	
BRENDA		√	√	√	√	√	√	√	√	
IMP dispensed		√	√	√	√	√	√			
IMP accountability			√	√	√	√	√	√	√	
Recent and concomitant medication	√	√	√	√	√	√	√	√	√	
Pregnancy test	√	√	√	√	√	√	√	√	√	

TLFB：TLFB より導出される評価項目は HDD 数，TAC，RSDRL，TAC 有効率，RLDRL，NDD 数，No HDD 数。

GGT: γ-GTP, ALAT: ALT

[a]Screening Visit

[b]Baseline Visit (Baseline I)

[c]The Withdrawal Visit was to take place as soon as possible after the patient withdrew.

[d]Safety Follow-up Visit

[e]Alternatively, could be performed at any other visit.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Panel 6＞

2.7.6.5.3.3　試験結果

治療期の HDD 数，TAC，DRL，NDD 数のベースライン I は TLFB 法により収集したスクリーニング来院前の 28 日間，バイタルサインを除くその他の評価項目のベースライン I はスクリーニング時，バイタルサインのベースライン I は治療期の無作為化時の数値とした。

退薬期の HDD 数，TAC のベースライン II は TLFB 法により収集した退薬期開始時来院（Month 6）前の 28 日間，その他の評価項目のベースライン II は退薬期開始時（Month 6）の数値とした。

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.5.3-2 に，治療期の中止例の内訳を表 2.7.6.5.3-3 に，退薬期の中止例の内訳を表 2.7.6.5.3-4 に示した。

718 例が無作為に割付けられ，678 例（ナルメフェン群 341 例，プラセボ群 337 例）に治験薬が投与された。そのうち，60.6%（ナルメフェン群 58.9%，プラセボ群 62.3%）が治療期を完了して退薬期に移行した。治療期の中止例の割合は，ナルメフェン群 41.1%，プラセボ群の 37.7%であり，中止理由はいずれの投与群でも同意撤回が最も多かった。

退薬期では，いずれの投与群でも退薬期移行例のうち 95%を超える被験者が治験を完了した。

表 2.7.6.5.3-2　　被験者の内訳

	Placebo	Nalmefene	
All-patients-randomised set (APRS)	360	358	
All-patients-treated set (APTS)	337	341	
Patients withdrawn (primary reason)	127	140	
Adverse event(s)	8	15	
Withdrawal of consent	43	52	
Lack of efficacy	13	7	
Protocol violation	34	26	
Lost to follow-up	11	14	
Non-compliance	6	8	
Other	12	18	
Patients who completed the MTP	210	201	
	Placebo	Placebo	Nalmefene
Patients randomised to the ROP	210	99	102
Patients withdrawn (primary reason)	5	4	3
Adverse event(s)	1	2	
Protocol violation	1		
Withdrawal of consent	2	1	1
Other	1	1	2
Patients who completed the ROP	205	95	99

＜資料番号 5.3.5.1-03：Panel 10 より作成＞

表 2.7.6.5.3-3　　中止例の内訳－治療期－（治験薬投与例）

	Placebo n (%)	Nalmefene n (%)	Total n (%)
Patients Treated	337	341	678
Completed	210 (62.3)	201 (58.9)	411 (60.6)
Withdrawn	127 (37.7)	140 (41.1)	267 (39.4)
Primary Reason			
Adverse event (s)	8 (2.4)	15 (4.4)	23 (3.4)
Lack of efficacy	13 (3.9)	7 (2.1)	20 (2.9)
Non-compliance	6 (1.8)	8 (2.3)	14 (2.1)
Protocol violation	34 (10.1)	26 (7.6)	60 (8.8)
Withdrawal of consent	43 (12.8)	52 (15.2)	95 (14.0)
Lost to follow-up	11 (3.3)	14 (4.1)	25 (3.7)
Other	12 (3.6)	18 (5.3)	30 (4.4)

＜資料番号 5.3.5.1-03：Panel 12＞

表 2.7.6.5.3-4　　中止例の内訳－退薬期－（治験薬投与例）

	Placebo-Placebo n (%)	Nalmefene-Placebo n (%)	Nalmefene-Nalmefene n (%)	Total n (%)
Patients Treated	210	99	102	411
Completed	205 (97.6)	95 (96.0)	99 (97.1)	399 (97.1)
Withdrawn	5 (2.4)	4 (4.0)	3 (2.9)	12 (2.9)
Reason				
Adverse event(s)	1 (0.5)	2 (2.0)		3 (0.7)
Non-compliance		1 (1.0)		1 (0.2)
Protocol violation	2 (1.0)	2 (2.0)		4 (1.0)
Withdrawal of consent	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	4 (1.0)
Other	1 (0.5)	1 (1.0)	2 (2.0)	4 (1.0)

Only patients with a Completed Month 6 are included
＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 8＞

(2)　解析したデータセット

無作為化例のうち治験薬の服薬記録がない，かつすべての治験薬を返却した被験者を除いた被験者を治験薬投与例とした。治験薬投与例を安全性解析対象とした。FAS は治験薬投与例のうちベースライン I で平均アルコール消費量が「Medium」リスクレベル以上で，かつ有効性主要評価項目（HDD 数及び TAC）をベースライン後に 1 回以上評価された被験者とした。FAS を有効性解析対象とした。

有効性解析対象は 655 例（ナルメフェン群 329 例，プラセボ群 326 例），安全性解析対象は 678 例（ナルメフェン群 341 例，プラセボ群 337 例）であった（資料番号 5.3.5.1-03：Panel 11 参照）。

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

無作為化例の人口統計学的特性を表 2.7.6.5.3-5 に，ベースライン I の体重，身長，及び BMI を表 2.7.6.5.3-6 に，飲酒歴を表 2.7.6.5.3-7 に，アルコール関連問題の治療歴を表 2.7.6.5.3-8 に，喫煙及び物質乱用歴を表 2.7.6.5.3-9 に，スクリーニング時及びベースライン I の CIWA-Ar スコ

アを表 2.7.6.5.3-10 に，有効性評価項目のベースライン値を表 2.7.6.5.3-11 に示した。

人口統計学的及び他の基準値の特性にナルメフェン群とプラセボ群で臨床的に重要な差は認められなかった。

ナルメフェン群及びプラセボ群共に男性と女性の比率はほぼ 3：1 であった。被験者の平均年齢は約 45 歳（範囲：20～72 歳），多くは 35～54 歳であった。8 例を除く全例が白人であった。平均体重はいずれの投与群でも約 75 kg，BMI は約 25 kg/m^2 であった。住居形態及び教育レベルに群間差はなく，被験者の約 62%は被雇用者であった（資料番号 5.3.5.1-03：Panel 17，Table 15 参照）。

初回飲酒の平均年齢は約 17 歳，アルコール関連問題の平均初発年齢は約 32 歳であった。アルコール関連問題の家族歴を有する被験者は約 58%，アルコール依存症の治療歴のない被験者は約 60%，アルコール離脱症状の治療歴のない被験者は約 82%であった。いずれの投与群でも約 71%が喫煙者であり，約 22%の被験者に物質乱用歴があった。CIWA-Ar スコアは約 3 点（範囲：0.0～9.0 点）であった。

ベースライン I では，DRL 別の被験者の分布，平均 HDD 数（約 19.0 日），平均 TAC（約 90 g/日）は，ナルメフェン群とプラセボ群で同様であった。いずれの投与群でも，ベースライン I での CGI-S スコアは約 4.0 点（中等症），DrInC-2R スコアは約 46 点（飲酒による重大な悪影響），ADS スコアは約 15 点（DSM によりアルコール依存症が強く疑われる）であった。

ベースライン I の γ-GTP，ALT，MCV，及び%CDT に，臨床的に重要な群間差は認められなかった。

表 2.7.6.5.3-5　　人口統計学的特性（無作為化例）

		Placebo	Nalmefene	Total
Number of Patients		360	358	718
Age (years)	n	360	358	718
	Mean	44.41	45.10	44.75
	SD	10.66	10.69	10.67
	Min	20.00	20.00	20.00
	Max	69.00	72.00	72.00
	Median	45.00	45.00	45.00
Age group (years) (n [%])	< 25	7 (1.9)	9 (2.5)	16 (2.2)
	>= 25 and < 35	69 (19.2)	57 (15.9)	126 (17.5)
	>= 35 and < 45	99 (27.5)	106 (29.6)	205 (28.6)
	>= 45 and < 55	123 (34.2)	116 (32.4)	239 (33.3)
	>= 55 and < 65	52 (14.4)	57 (15.9)	109 (15.2)
	>= 65	10 (2.8)	13 (3.6)	23 (3.2)
Sex (n [%])	Female	104 (28.9)	92 (25.7)	196 (27.3)
	Male	256 (71.1)	266 (74.3)	522 (72.7)
Race (n [%])	Asian		2 (0.6)	2 (0.3)
	Black	2 (0.6)	3 (0.8)	5 (0.7)
	Caucasian	357 (99.2)	353 (98.6)	710 (98.9)
	Other	1 (0.3)		1 (0.1)

＜資料番号 5.3.5.1-03：Panel 15＞

表 2.7.6.5.3-6　　ベースライン I の体重，身長，及び BMI（無作為化例）

		Placebo	Nalmefene	Total
Number of Patients		360	358	718
Weight (kg)	n	359	357	716
	Mean	74.52	75.11	74.81
	SD	14.36	16.02	15.21
	Min	39.20	40.00	39.20
	Max	124.10	131.00	131.00
	Median	73.00	73.00	73.00
Height (cm)	n	359	357	716
	Mean	171.84	172.45	172.14
	SD	8.55	8.87	8.71
	Min	150.00	150.00	150.00
	Max	195.00	193.00	195.00
	Median	172.00	173.00	172.75
BMI (kg/m^2)	n	359	356	715
	Mean	25.18	25.16	25.17
	SD	4.24	4.54	4.39
	Min	16.30	15.80	15.80
	Max	42.80	49.10	49.10
	Median	24.40	24.65	24.50
BMI categorization (n [%])	< 18.5 kg/m^2 (underweight)	11 (3.1)	14 (3.9)	25 (3.5)
	>= 18.5 and < 25 kg/m^2 (normal)	183 (50.8)	176 (49.2)	359 (50.0)
	>= 25 and < 30 kg/m^2 (overweight)	116 (32.2)	118 (33.0)	234 (32.6)
	>= 30 and < 40 kg/m^2 (obese)	47 (13.1)	44 (12.3)	91 (12.7)
	>= 40 kg/m^2 (severely obese)	2 (0.6)	4 (1.1)	6 (0.8)
	Unknown	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.4)

＜資料番号 5.3.5.1-03：Panel 16＞

表 2.7.6.5.3-7　　飲酒歴（無作為化例）

		Placebo	Nalmefene	Total
Number of Patients		360	358	718
Age at first drinking experience	n	358	357	715
	Mean	17.06	17.08	17.07
	SD	5.52	5.92	5.72
	Min	4.00	2.00	2.00
	Max	45.00	52.00	52.00
	Median	16.50	16.00	16.00
Age at the onset of drinking problem	n	360	357	717
	Mean	31.86	32.58	32.21
	SD	10.93	10.83	10.88
	Min	12.00	13.00	12.00
	Max	62.00	63.00	63.00
	Median	30.00	30.00	30.00
Alcohol family history (n [%])	No	158 (43.9)	143 (39.9)	301 (41.9)
	Yes	202 (56.1)	215 (60.1)	417 (58.1)

＜資料番号 5.3.5.1-03：Panel 18＞

表 2.7.6.5.3-8　　アルコール関連問題の治療歴（無作為化例）

		Placebo	Nalmefene	Total
Number of Patients		360	358	718
Treated for alcohol dependence (n [%])	Yes	147 (40.8)	142 (39.7)	289 (40.3)
	No	213 (59.2)	215 (60.1)	428 (59.6)
	Unknown		1 (0.3)	1 (0.1)
Treated for alcohol withdrawal symptoms (n [%])	Yes	68 (18.9)	57 (15.9)	125 (17.4)
	No	292 (81.1)	300 (83.8)	592 (82.5)
	Unknown		1 (0.3)	1 (0.1)

＜資料番号 5.3.5.1-03：Panel 19＞

表 2.7.6.5.3-9　　喫煙及び物質乱用歴（無作為化例）

		Placebo	Nalmefene	Total
Number of Patients		360	358	718
Smoking habits (n [%])	Current smoker	256 (71.1)	256 (71.5)	512 (71.3)
	Never smoked	63 (17.5)	44 (12.3)	107 (14.9)
	Occasional smoker	9 (2.5)	11 (3.1)	20 (2.8)
	Past smoker	32 (8.9)	47 (13.1)	79 (11.0)
Any substance use (n [%])	No	284 (78.9)	277 (77.4)	561 (78.1)
	Unknown		1 (0.3)	1 (0.1)
	Yes	76 (21.1)	80 (22.3)	156 (21.7)

＜資料番号 5.3.5.1-03：Panel 20＞

表 2.7.6.5.3-10　　スクリーニング時及びベースライン I の CIWA-Ar スコア（無作為化例，OC）

Treatment Group	Week	n	Mean	SD	SE	Min	Max	Percentiles 25%	50%	75%
Placebo	−1	359	3.3	2.5	0.1	0.0	9.0	1.0	3.0	5.0
	0	360	2.4	2.2	0.1	0.0	9.0	0.0	2.0	4.0
Nalmefene	−1	358	3.2	2.5	0.1	0.0	9.0	1.0	3.0	5.0
	0	357	2.7	2.3	0.1	0.0	9.0	1.0	2.0	4.0

＜資料番号 5.3.5.1-03：Panel 21＞

表 2.7.6.5.3-11　　有効性評価項目のベースライン値（無作為化例）

		Placebo	Nalmefene	Total
Number of Patients		360	358	718
Drinking risk (n [%])	Low	6 (1.7)	5 (1.4)	11 (1.5)
	Medium	82 (22.8)	68 (19.0)	150 (20.9)
	High	134 (37.2)	129 (36.0)	263 (36.6)
	Very high	138 (38.3)	156 (43.6)	294 (40.9)
Number of heavy drinking days per month	n	360	358	718
	Mean	18.37	19.71	19.04
	SD	7.03	6.96	7.03
	Min	0.00	0.00	0.00
	Max	28.00	28.00	28.00
	Median	18.00	21.00	19.00

表 2.7.6.5.3-11　有効性評価項目のベースライン値（無作為化例）（続き）

		Placebo	Nalmefene	Total
Total alcohol consumption (g/day)	n	360	358	718
	Mean	88.76	92.22	90.49
	SD	48.15	46.87	47.52
	Min	23.00	7.00	7.00
	Max	380.00	296.00	380.00
	Median	76.00	79.00	77.00
CGI-S	n	357	358	715
	Mean	3.99	4.05	4.02
	SD	1.42	1.45	1.44
	Min	1.00	1.00	1.00
	Max	6.00	6.00	6.00
	Median	4.00	4.00	4.00
GGT (IU/L)	n	358	358	716
	Mean	97.39	91.98	94.69
	SD	165.12	153.01	159.09
	Min	7.00	8.00	7.00
	Max	1572.0	1764.0	1764.0
	Median	45.00	47.50	46.00
ALT (IU/L)	n	358	358	716
	Mean	34.32	34.20	34.26
	SD	26.06	22.70	24.42
	Min	7.00	6.00	6.00
	Max	208.00	127.00	208.00
	Median	25.00	27.00	26.00
MCV (fL)	n	352	350	702
	Mean	97.86	97.92	97.89
	SD	5.55	5.82	5.69
	Min	81.00	73.00	73.00
	Max	118.00	117.00	118.00
	Median	98.00	98.00	98.00
%CDT (%)	n	348	343	691
	Mean	2.51	2.68	2.60
	SD	1.35	1.54	1.45
	Min	1.08	1.07	1.07
	Max	11.10	11.10	11.10
	Median	2.06	2.08	2.06
DrInC-2R Total	n	353	356	709
	Mean	45.98	46.73	46.36
	SD	23.10	23.85	23.47
	Min	0.00	0.00	0.00
	Max	112.00	121.00	121.00
	Median	43.14	43.00	43.00
ADS Total	n	359	357	716
	Mean	14.55	14.50	14.53
	SD	6.15	5.74	5.94
	Min	0.00	0.00	0.00
	Max	39.00	31.00	39.00
	Median	14.00	14.00	14.00

GGT; γ-GTP
＜資料番号 5.3.5.1-03：Panel 22＞

(4) 有効性

(a) 主要評価項目

i) HDD 数及び TAC

HDD 数及び TAC のベースライン I から Month 6 の変化量を表 2.7.6.5.3-12 に示した。また，HDD 数及び TAC の推移を図 2.7.6.5.3-2 及び図 2.7.6.5.3-3 に示した。

HDD 数のベースライン I から Month 6 の減少では，ナルメフェン群のプラセボ群に対する優越性が示された（p = 0.012）。また，Month 6 の TAC（g/日）は，ナルメフェン群でプラセボ群より数値的に減少した（p = 0.088）。

HDD 数及び TAC は，いずれの投与群でも治験期間中に大きく減少した。ナルメフェン群では，6 ヵ月間で HDD 数（平均値，以下同様）が 19.83 日/月から 6.55 日/月へ，TAC（平均値，以下同様）は 93 g/日から 30 g/日へ，それぞれ約 67%減少した。プラセボ群では，6 ヵ月間で HDD 数が 18.32 日/月から 7.49 日/月へ，TAC は 89 g/日から 33 g/日へ，それぞれ約 62%減少した（資料番号 5.3.5.1-03：Table 37，Table 39 参照）。

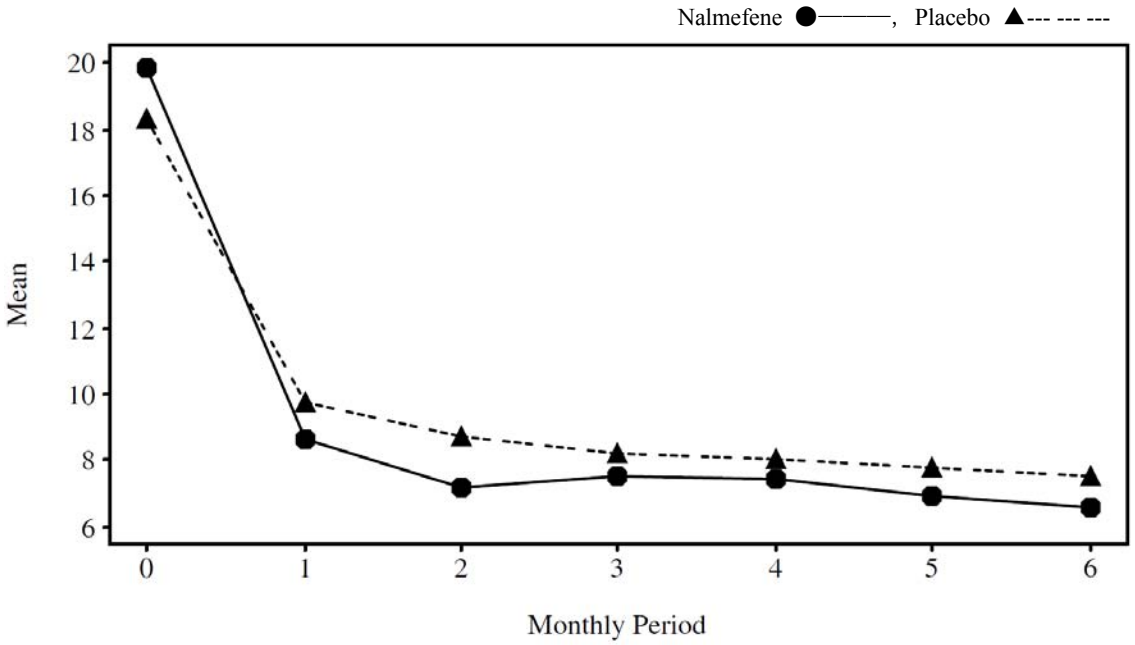
HDD 数及び TAC のベースライン I から各時期の変化量を表 2.7.6.5.3-13 及び表 2.7.6.5.3-14 に示した。

表 2.7.6.5.3-12 HDD 数及び TAC のベースライン I から Month 6 の変化量－治療期－（MMRM；FAS，OC）

Efficacy Variable Treatment Group	Baseline I		Adjusted Change from Baseline I to Month 6		Difference to Placebo		
	N	Mean ± SD	N	Mean ± SE	Mean ± SE	95% CI	p-value
Number of HDDs							
Placebo	326	18.3 ± 7.0	229	−10.6 ± 0.5			
Nalmefene	329	19.8 ± 6.8	212	−12.3 ± 0.5	−1.7 ± 0.7	[−3.1; −0.4]	0.012
TAC							
Placebo	326	89 ± 48	229	−54.1 ± 2.2			
Nalmefene	329	93 ± 46	212	−59.0 ± 2.3	−5.0 ± 2.9	[−10.6; 0.7]	0.088

Baseline I values were based on FAS, OC; changes from Baseline I and differences to placebo were based on MMRM; FAS, OC values.

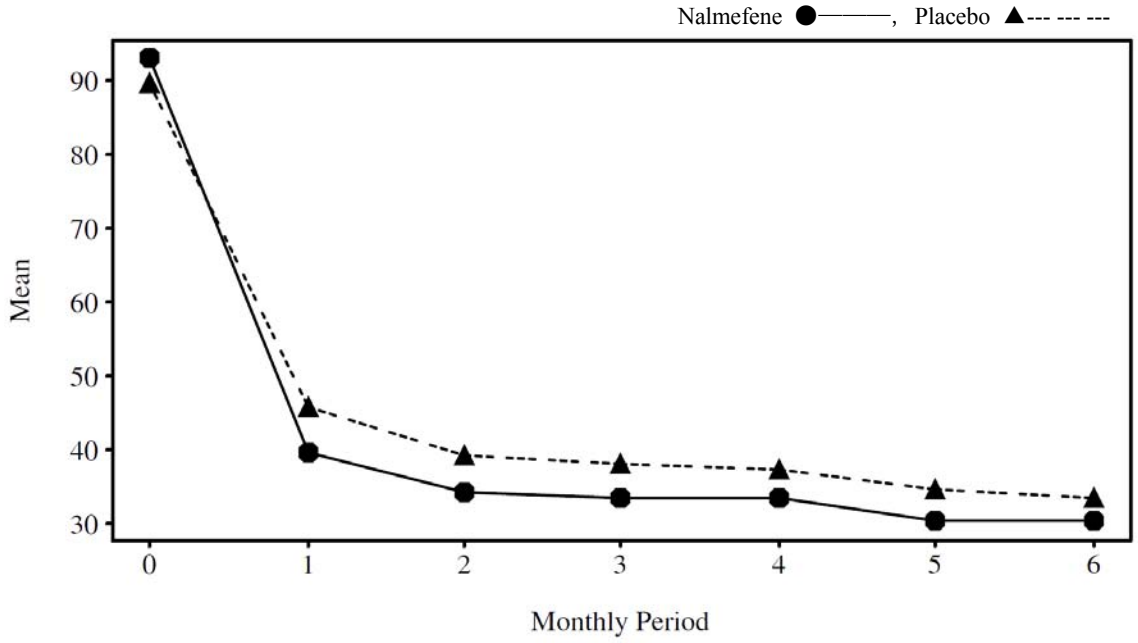
＜資料番号 5.3.5.1-03：Panel 28＞



Nalmefene(n)	329	329	297	262	241	221	212
Placebo(n)	326	326	290	270	257	245	229

図 2.7.6.5.3-2　　HDD 数の推移－治療期－（FAS，OC）

＜資料番号 5.3.5.1-03：Panel 29，Table 37 より作成＞



Nalmefene(n)	329	329	297	262	241	221	212
Placebo(n)	326	326	290	270	257	245	229

図 2.7.6.5.3-3　　TAC（g/日）の推移－治療期－（FAS，OC）

＜資料番号 5.3.5.1-03：Panel 31，Table 39 より作成＞

表 2.7.6.5.3-13　HDD 数のベースライン I から各時期の変化量－治療期－（MMRM；FAS，OC）

					Difference to Placebo		95% CI		
Treatment Group	Month	N	Mean	SE	Mean	SE	Lower	Upper	p-value
Placebo	1	326	−8.56	0.45					
	2	290	−9.70	0.48					
	3	270	−9.98	0.51					
	4	257	−10.28	0.53					
	5	245	−10.42	0.54					
	6	229	−10.58	0.52					
Nalmefene	1	329	−10.38	0.46	−1.82	0.57	−2.93	−0.70	0.0014
	2	297	−11.55	0.48	−1.85	0.60	−3.03	−0.66	0.0023
	3	262	−11.45	0.52	−1.47	0.66	−2.76	−0.18	0.0253
	4	241	−11.40	0.54	−1.12	0.69	−2.48	0.23	0.1031
	5	221	−12.02	0.56	−1.60	0.71	−2.99	−0.21	0.0241
	6	212	−12.30	0.54	−1.72	0.68	−3.07	−0.38	0.0119

＜資料番号 5.3.5.1-03：Panel 30＞

表 2.7.6.5.3-14　TAC のベースライン I から各時期の変化量－治療期－（MMRM；FAS，OC）

					Difference to Placebo		95% CI		
Treatment Group	Month	N	Mean	SE	Mean	SE	Lower	Upper	p-value
Placebo	1	326	−43.43	1.95					
	2	290	−49.90	2.05					
	3	270	−50.59	2.09					
	4	257	−52.26	2.20					
	5	245	−53.79	2.12					
	6	229	−54.06	2.23					
Nalmefene	1	329	−51.07	1.96	−7.64	2.41	−12.38	−2.90	0.0016
	2	297	−55.04	2.05	−5.15	2.57	−10.19	−0.11	0.0454
	3	262	−56.68	2.11	−6.09	2.64	−11.28	−0.90	0.0216
	4	241	−56.50	2.24	−4.24	2.83	−9.80	1.32	0.1345
	5	221	−59.66	2.18	−5.86	2.72	−11.21	−0.51	0.0318
	6	212	−59.01	2.29	−4.95	2.89	−10.63	0.73	0.0877

＜資料番号 5.3.5.1-03：Panel 32＞

a)　感度分析

主要な解析では，1 ヵ月間の観察データが 7 日未満の被験者を，その月のデータから除外した。主要評価項目の導出方法の妥当性を評価するために，1 ヵ月間の観察データが 14 日未満の被験者を除外した解析を実施した。その結果は主要な解析と同様であり，主要な解析で必要最小データを 7 日間としたことは妥当であったことが示された。また，複数の感度分析を実施して，主要な解析結果の頑健性及び早期中止の影響を検討した。HDD 数に関して，OC，LOCF，又は PMI を用いた ANCOVA 解析では，ナルメフェン群のプラセボ群に対する優越性が示された。

TAC に関して，LOCF 又は PMI を用いた ANCOVA 解析では，ナルメフェン群のプラセボ群に対する優越性が示された。OC を用いた ANCOVA 解析では，プラセボ群との差は統計学的に有意ではなかったものの，MMRM 解析と比較してわずかに大きかった。

更に BOCF を用いた ANCOVA 解析及び多重補完法を用いた MMRM 解析では，投与群間で統計学的有意差は認められなかったが，ナルメフェンの有効性を支持する結果が得られた。

BOCF を用いた ANCOVA 解析は，中止した被験者のデータが速やかにベースライン値に戻ると仮定していることから，極めて保守的な評価になると推察される。多重補完法では，中止した被験者のその後の経過（背景に依存）が，完了した被験者とは異なりプラセボ群の被験者（同一背景）と同じであると仮定する。この補完法では，中止後のナルメフェン群とプラセボ群の差を最小化する傾向があり，極めて保守的な評価になると考えられる（資料番号 5.3.5.1-03：Panel 33，Pane 34，Panel 35，Table 55 参照）。

b) サブグループ解析

サブグループでの HDD 数及び TAC のベースライン I から Month 6 の変化量を表 2.7.6.5.3-15 に示した。

ベースライン I の DRL が「High」又は「Very high」の被験者は，一般集団での中等度から高度のアルコール依存症患者の典型となることから，これらの被験者に注目してサブグループ解析を実施した。DRL が「High」又は「Very high」の被験者での OC を用いた MMRM 解析では，Month 6 での HDD 数及び TAC はナルメフェン群でプラセボ群より減少した（HDD 数：p = 0.010，TAC：p = 0.062）。また，HDD 数及び TAC のナルメフェン群とプラセボ群の差は主要な解析と比較してわずかに大きく，主要な解析での結果はベースライン I で DRL が「Medium」の被験者の影響を受けなかったことが示唆された。事後解析として実施した LOCF を用いた ANCOVA 解析では，Month 6 での HDD 数及び TAC は，ナルメフェン群でプラセボ群より減少した（資料番号 5.3.5.1-03：Table 60，Table 61 参照）。

表 2.7.6.5.3-15　HDD 数及び TAC のベースライン I から Month 6 の変化量：ベースライン I で DRL が「High」又は「Very high」の被験者－治療期－（MMRM；FAS，OC）

Efficacy Variable Treatment Group	Baseline I		Adjusted Change from Baseline I to Month 6		Difference to Placebo		
	N	Mean ± SD	N	Mean ± SE	Mean ± SE	95% CI	p-value
Number of HDDs							
Placebo	247	20.6 ± 6.3	175	−11.5 ± 0.6			
Nalmefene	265	21.6 ± 5.9	176	−13.6 ± 0.7	−2.1 ± 0.8	[−3.7; −0.5]	0.010
TAC							
Placebo	247	103 ± 48	175	−61.1 ± 2.8			
Nalmefene	265	103 ± 45	176	−67.8 ± 2.8	−6.7 ± 3.6	[−13.6; 0.3]	0.062

Baseline I values were based on FAS, OC; changes from Baseline I and differences to placebo were based on MMRM; FAS, OC values.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Panel 36＞

c) 追加解析

スクリーニング時から無作為化時まで（すなわち治療開始前）に，飲酒量が大きく減少した被験者が全体で 33%認められたことから，FAS のうち無作為化時で HDD 数が 6 日以上かつ DRL が「Medium」以上の被験者を対象として追加解析を実施した。その結果，Month 6 の HDD 数及び TAC のナルメフェン群及びプラセボ群の差は主要な解析での結果よりも大きかった［MMRM，OC : HDD 数 −2.01 日/月（p = 0.0117），TAC −7.02 g/日（p = 0.0371），ANCOVA，LOCF : HDD 数 −2.18 日/月（p = 0.0034），TAC −8.14 g/日（p = 0.0110）］（資料番号 5.3.5.1-03 : Table 64，Table 65，Table 66，Table 67 参照）。

(b) 重要な副次的評価項目

i) RSDRL

RSDRL に基づくレスポンダーの割合及びオッズ比を表 2.7.6.5.3-16 に示した。

MMRM モデルから算出した各被験者の TAC 予測値で欠測値を補完したとき，Month 6 での RSDRL に基づくレスポンダーの割合は，ナルメフェン群でプラセボ群より数値的に高かった（オッズ比 1.28，p = 0.1833）。

表 2.7.6.5.3-16 RSDRL に基づくレスポンダーの割合（%）及びオッズ比ー治療期ー（LREG; FAS, MMRM に基づく TAC 予測値による欠測値補完）

Treatment Group	Month	N	Responders	Adjusted Odds Ratio with 95% CI			LR Test
			n (%)	Odds Ratio	Lower	Upper	p-value
Placebo	1	326	171 (52.5)				
	2	326	194 (59.5)				
	3	326	197 (60.4)				
	4	326	201 (61.7)				
	5	326	201 (61.7)				
	6	326	206 (63.2)				
Nalmefene	1	329	208 (63.2)	1.93	1.34	2.81	0.0004
	2	329	211 (64.1)	1.37	0.96	1.97	0.0854
	3	329	218 (66.3)	1.43	1.00	2.04	0.0495
	4	329	216 (65.7)	1.27	0.89	1.81	0.1835
	5	329	224 (68.1)	1.46	1.02	2.08	0.0385
	6	329	221 (67.2)	1.28	0.89	1.83	0.1833

Missing values imputed by response based on individual patient-predicted TAC from the MMRM-model in primary analysis.
＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 71＞

a) 感度分析

Month 6 での RSDRL に基づくレスポンダーの割合の感度分析結果を表 2.7.6.5.3-17 に示した。

感度分析の結果は，主要な解析の結果と同様であった（欠測値を「反応なし」として補完した LREG 解析を除く）。

表 2.7.6.5.3-17　Month 6 でのレスポンダーの割合（%）及びオッズ比：重要な副次的評価項目の感度分析－治療期－（LREG；FAS）

Response Criterion	Placebo		Nalmefene		OR for Response	95% CI	p-value
	N	%	N	%			
Sensitivity analyses							
RSDRL[a]	326	63	329	68	1.34	[0.93; 1.93]	0.115
RSDRL (FAS, OC)	229	68	212	71	1.24	[0.79; 1.95]	0.357
RSDRL (FAS, LOCF)	326	63	329	67	1.24	[0.86; 1.78]	0.248
RSDRL (FAS, non-response)	326	48	329	46	0.92	[0.67; 1.27]	0.630
RSDRL(FAS, sustained response)	326	52	329	58	1.42	[1.02; 2.00]	0.038

[a]MMRM-predicted TAC values where monthly observations with < 14 days of data were disregarded in the MMRM model estimation and prediction.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Panel 39＞

(c)　その他の副次的評価項目及び薬剤経済学的項目

i)　副次的評価項目（治療期）

a)　CGI-S 及び CGI-I

Month 6 での CGI-S スコア及び CGI-I スコアの結果の要約を表 2.7.6.5.3-18 に示した。また，CGI-S スコアのベースライン I からの変化量の推移及び CGI-I スコアの推移を図 2.7.6.5.3-4 及び図 2.7.6.5.3-5 に示した。

CGI-S スコアは，いずれの投与群でも Month 6 でベースライン I から改善した。MMRM 解析の結果，Month 6 の CGI-S スコアは，ナルメフェン群でプラセボ群より大きく改善した（プラセボ群との差 −0.2，p = 0.029）。

CGI-I スコアは，いずれの投与群でも経時的に低下し，Month 6 で同程度であった。

事後解析の結果，CGI-I スコアが 2 点以下となった被験者の割合は治療期を通してナルメフェン群でプラセボ群より高かった（資料番号 5.3.5.1-03：Table 86 参照）。

表 2.7.6.5.3-18　Month 6 での CGI-S スコア及び CGI-I スコアの結果の要約－治療期－（MMRM；FAS，OC）

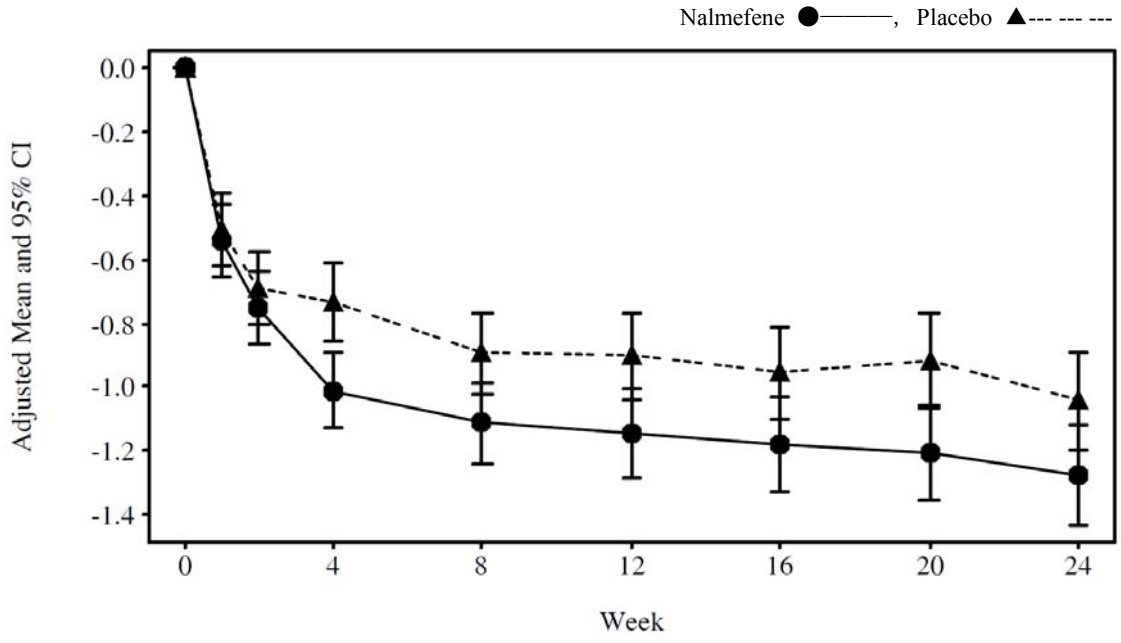
Efficacy Variable Treatment Group	Baseline I		Adjusted Change from Baseline I to Week 24		Difference to Placebo		
	N	Mean ± SD	N	Mean ± SE	Mean ± SE	95% CI	p-value
CGI-S							
Placebo	323	4.0 ± 1.4	225	−1.0 ± 0.1			
Nalmefene	329	4.1 ± 1.4	203	−1.3 ± 0.1	−0.2 ± 0.1	[−0.44; −0.02]	0.029
CGI-S[a]							
Placebo	283	4.5 ± 0.9	193	−1.3 ± 0.1			
Nalmefene	293	4.5 ± 1.0	178	−1.6 ± 0.1	−0.2 ± 0.1	[−0.44; 0.02]	0.074
CGI-I							
Placebo			225	2.7 ± 0.1[b]			
Nalmefene			203	2.5 ± 0.1[b]	−0.2 ± 0.1	[−0.38; 0.04]	0.111

Baseline I values were based on FAS, OC; changes from Baseline I and differences to placebo were based on MMRM; FAS, OC values.

[a]Excluding patients with CGI-S = 1 at Baseline I

[b]Adjusted CGI-I score at Month 6

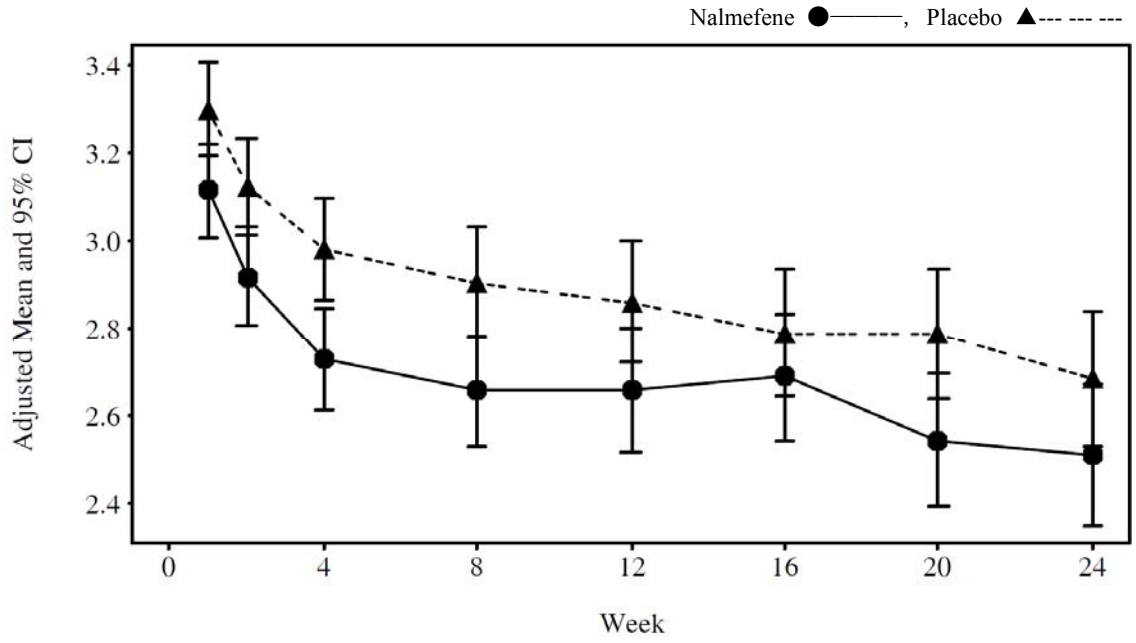
＜資料番号 5.3.5.1-03：Panel 40＞



Nalmefene(n)	325	317	303	282	245	227	214	203
Placebo(n)	321	305	298	279	253	240	230	225

図 2.7.6.5.3-4　CGI-S スコアのベースライン I からの変化量の推移－治療期－（MMRM；FAS，OC）

＜資料番号 5.3.5.1-03：Panel 41，Table 80 より作成＞



Nalmefene(n)	325	317	303	282	245	227	214	203
Placebo(n)	320	305	298	279	253	240	230	225

図 2.7.6.5.3-5　　CGI-I スコアの推移－治療期－（MMRM；FAS，OC）

＜資料番号 5.3.5.1-03：Panel 42，Table 85 より作成＞

b)　NDD 数

NDD 数は, いずれの投与群でも治療期を通して同程度に改善した（資料番号 5.3.5.1-03：Panel 44，Table 99，Table 100 参照）。

c)　No HDD 数

No HDD 数に基づくレスポンダーの割合は，いずれの投与群でも治療期を通して増加した。ナルメフェン群ではMonth 1 の 21.6%から Month 6 の 36.8%へ, プラセボ群ではMonth 1 の 21.5%から Month 6 の 34.9%へ増加した（資料番号 5.3.5.1-03：Table 98 参照）。

d)　ADS

ADS 総スコアは，いずれの投与群でも治療期を通して同程度に改善した（資料番号 5.3.5.1-03：Panel 44，Table 101，Table 102 参照）。

e)　DrInC-2R

DrInC-2R スコアは，いずれの投与群でも治療期を通して同程度に改善した（資料番号 5.3.5.1-03：Panel 44，Table 103，Table 104 参照）。

f)　γ-GTP，ALT，MCV

Month 6 の γ-GTP，ALT，MCV を表 2.7.6.5.3-19 に示した。

γ-GTP 及び ALT は，いずれの投与群でも治療期を通してベースライン I からの改善が認め

られた。ベースライン I から Month 6 の ALT は，ナルメフェン群でプラセボ群より低下した（p = 0.049）。MCV は，いずれの投与群でも改善の程度は小さかった。

表 2.7.6.5.3-19　Month 6 の γ-GTP，ALT，MCV－治療期－（MMRM；FAS，OC）

Efficacy Variable Treatment Group	Baseline I		Adjusted Geometric Mean at Week 24		Ratio to Placebo		
	N	Mean ± SD	N	Mean	Ratio	95% CI	p-value
GGT (IU/L)							
Placebo	309	95.4 ± 159.2	224	45.0			
Nalmefene	317	96.0 ± 160.8	207	43.4	0.96	[0.86; 1.08]	0.529
ALAT (IU/L)							
Placebo	309	34.8 ± 26.9	222	27.2			
Nalmefene	317	34.9 ± 23.4	205	25.0	0.92	[0.84; 1.00]	0.049
MCV ($\times 10^{-15}$L)							
Placebo	298	97.8 ± 5.7	215	97.3			
Nalmefene	306	98.0 ± 5.9	193	97.2	1.00	[0.99; 1.01]	0.798

GGT; γ-GTP, ALAT: ALT
＜資料番号 5.3.5.1-03：Panel 45＞

g)　%CDT

%CDT は，いずれの投与群でも治療期を通してベースライン I とほぼ同様の値で推移した（資料番号 5.3.5.1-03：Panel 46 参照）。

ii)　副次的評価項目（退薬期）

a)　HDD 数及び TAC

HDD 数及び TAC のベースライン II から Month 7 の変化量を表 2.7.6.5.3-20 に示した。

退薬期では，HDD 数及び TAC のベースライン II から Month 7 の変化量は小さく，全般に治療期で認められた飲酒量の減少が維持されていたことが示された。

表 2.7.6.5.3-20　HDD 数及び TAC のベースライン II から Month 7 の変化量－退薬期－（ANCOVA；FAS，OC）

Efficacy Variable Treatment Group	Baseline II		Adjusted Change from Baseline II to Month 7		Difference to Nalmefene - Placebo		
	N	Mean ± SD	N	Mean ± SE	Mean ± SE	95% CI	p-value
Number of HDDs							
Nalmefene - Placebo	98	6.2 ± 8.9	96	1.0 ± 0.7			
Nalmefene - Nalmefene	100	6.7 ± 8.8	97	0.9 ± 0.7	−0.1 ± 0.8	[−1.7; 1.6]	0.917
TAC							
Nalmefene - Placebo	98	29 ± 37	96	5.3 ± 3.5			
Nalmefene - Nalmefene	100	31 ± 36	97	3.7 ± 3.4	−1.6 ± 4.1	[−9.7; 6.6]	0.706

Baseline II values were based on FAS, OC; changes from Baseline II and differences to Nalmefene-Placebo were based on MMRM; FAS, OC values.
＜資料番号 5.3.5.1-03：Panel 47＞

iii) 薬剤経済学的項目

a) SF-36

SF-36 サブスケール及びコンポーネント・サマリースコアのベースライン I から Month 6 の変化量を表 2.7.6.5.3-21 に示した。

SF-36 サブスケール及びコンポーネント・サマリースコアは，治療期を通して，ナルメフェン群でプラセボ群より大きく改善した（$p < 0.05$）。

表 2.7.6.5.3-21　SF-36 サブスケール及びコンポーネント・サマリースコアのベースライン I から Month 6 の変化量－治療期－（MMRM；FAS，OC）

SF36 Subscale Treatment Group	Baseline I		Adjusted Change from Baseline I to Week 24		Difference to Placebo		
	N	Mean ± SD	N	Mean ± SE	Mean ± SE	95% CI	p-value
Physical functioning							
Placebo	317	51.5 ± 7.2	224	0.1 ± 0.4			
Nalmefene	319	51.4 ± 7.3	203	1.6 ± 0.4	1.5 ± 0.5	[0.5; 2.5]	0.004
Role-physical							
Placebo	317	45.2 ± 9.7	225	2.5 ± 0.5			
Nalmefene	329	44.9 ± 9.9	204	4.6 ± 0.5	2.1 ± 0.7	[0.8; 3.4]	0.002
Bodily pain							
Placebo	323	49.0 ± 10.6	229	0.7 ± 0.6			
Nalmefene	328	49.6 ± 10.5	207	3.5 ± 0.6	2.7 ± 0.8	[1.2; 4.3]	< 0.001
General health							
Placebo	321	43.4 ± 9.2	227	1.8 ± 0.6			
Nalmefene	326	43.9 ± 9.0	204	3.8 ± 0.6	2.0 ± 0.7	[0.6; 3.4]	0.006
Vitality							
Placebo	324	46.2 ± 9.7	230	2.7 ± 0.6			
Nalmefene	328	46.6 ± 9.8	206	5.6 ± 0.7	2.9 ± 0.8	[1.4; 4.5]	< 0.001
Social functioning							
Placebo	315	40.6 ± 10.9	224	3.4 ± 0.6			
Nalmefene	319	41.4 ± 11.0	204	6.3 ± 0.7	2.9 ± 0.8	[1.4; 4.5]	< 0.001
Role-emotional							
Placebo	320	40.6 ± 11.3	226	3.1 ± 0.7			
Nalmefene	328	40.4 ± 12.0	206	5.4 ± 0.7	2.4 ± 0.9	[0.7; 4.0]	0.007
Mental health							
Placebo	324	38.5 ± 11.0	230	2.9 ± 0.7			
Nalmefene	325	38.6 ± 11.0	205	6.2 ± 0.7	3.3 ± 0.9	[1.6; 5.0]	< 0.001
Physical Component Summary							
Placebo	315	51.2 ± 7.9	218	0.3 ± 0.4			
Nalmefene	326	51.4 ± 7.4	201	2.2 ± 0.4	1.9 ± 0.5	[0.9; 2.9]	< 0.001
Mental Component Summary							
Placebo	315	37.4 ± 11.6	218	3.6 ± 0.7			
Nalmefene	326	37.5 ± 11.8	201	6.8 ± 0.8	3.2 ± 0.9	[1.4; 5.0]	< 0.001

＜資料番号 5.3.5.1-03：Panel 48＞

b) EQ-5D

EQ-5D サブスケールスコアのベースライン I から Month 6 の変化量を表 2.7.6.5.3-22 に示した。

EQ-5D の 5 項目による効用指標のスコアは，いずれの投与群でも治療期を通してベースラ

イン I とほぼ同様のスコアで推移した。EQ-5D の VAS による健康状態のスコアは，いずれの投与群でも治療期を通して改善し，ナルメフェン群でプラセボ群より大きく改善した（p = 0.021）。

表 2.7.6.5.3-22　EQ-5D サブスケールスコアのベースライン I から Month 6 の変化量－治療期－（MMRM；FAS，OC）

EuroQol Variable Treatment Group	Baseline I		Adjusted Change from Baseline I to Week 24		Difference to Placebo		
	N	Mean ± SD	N	Mean ± SE	Mean ± SE	95% CI	p-value
Utility index							
Placebo	323	0.8 ± 0.2	228	0.02 ± 0.01			
Nalmefene	329	0.8 ± 0.2	207	0.05 ± 0.01	0.03 ± 0.02	[−0.01; 0.06]	0.100
Health state							
Placebo	319	66.9 ± 17.4	221	3.51 ± 1.05			
Nalmefene	323	68.1 ± 17.3	200	6.67 ± 1.11	3.17 ± 1.37	[0.48; 5.85]	0.021

Utility index：5 項目による効用指標のスコア
Health state：VAS による健康状態のスコア
＜資料番号 5.3.5.1-03：Panel 49＞

c)　RUMQ-ADP

ベースライン I 及び Month 6 での被験者の資源消費を表 2.7.6.5.3-23 に，過去 12 週間の病気休暇を表 2.7.6.5.3-24 に示した。

何らかの医療資源を使用した被験者の割合は，いずれの投与群でも治療期を通して低下し，ナルメフェン群でプラセボ群より大きく低下した。更に過去 12 週間に一般医，精神科医，又は他の専門医を受診しなかった被験者の割合は，いずれの投与群でも治療期を通して上昇した。病気休暇を取得した被験者の割合はいずれの投与群でも治療期を通して低下した。

表 2.7.6.5.3-23　ベースライン I 及び Month 6 での被験者の資源消費（FAS，OC）

Resource Consumption	Placebo (%)		Nalmefene (%)	
	Baseline I n = 326	Week 24 n = 235	Baseline I n = 329	Week 24 n = 209
Used ≥ 1 health resource	60	37	60	31
No visits during the past 12 weeks to:				
General practitioners	62	72	64	78
Psychiatrists	73	98	75	97
Other specialists	82	85	84	89
Psychologists	96	100	96	100
Nurses	97	97	96	99
Social workers	98	100	98	100
Self-help associations	99	100	99[a]	100
No in-patient hospitalisation during the past 12 weeks:				
Psychiatry admission	98	100	98	100
Emergency admission	99	100	98	100
General practitioner admission	99	100	100	100
Surgery	100	99	99	99
Other	99	100	99	100

Used ≥ 1 health resource：何らかの医療資源を使用した被験者
[a]n = 328
＜資料番号 5.3.5.1-03：Panel 51＞

表 2.7.6.5.3-24　過去 12 週間での病気休暇（FAS，OC）

Sick Leave	Placebo (%)		Nalmefene (%)	
	Baseline I n = 326	Week 24 n = 235	Baseline I n = 329	Week 24 n = 209
Sick Leave during the Past 12 Weeks	13%	5%	12%	7%

＜資料番号 5.3.5.1-03：Panel 52＞

d)　BMRCQ

BMRCQ サブスケールスコアは，いずれの投与群でも治療期を通して同程度であった（資料番号 5.3.5.1-03：Panel 53 参照）。

(5)　安全性

(a)　治験薬の曝露状況

治療期での治験薬の曝露状況を表 2.7.6.5.3-25 に，飲酒別の治験薬の曝露状況を表 2.7.6.5.3-26 に，退薬期での治験薬の曝露状況を表 2.7.6.5.3-27 に示した。

治療期の治験薬服用日数の割合は，ナルメフェン群で 57.0%，プラセボ群で 65.2%であった。治験薬を服用して飲酒した日数，治験薬を服用せず飲酒した日数，治験薬を服用して飲酒しなかった日数，治験薬を服用せず飲酒しなかった日数の割合は，ナルメフェン群ではそれぞれ 37.1%，12.8%，19.9%，30.1%，プラセボ群ではそれぞれ 40.3%，11.1%，24.8%，23.8%であった。

退薬期の治験薬服用日数の割合は，ナルメフェンープラセボ群（治療期でナルメフェンを服用した被験者のうち，退薬期でプラセボを服用した被験者，以下同様）で 55.7%，ナルメフェンーナルメフェン群（治療期でナルメフェンを服用した被験者のうち，退薬期でナルメフェンを服用した被験者，以下同様）で 54.7%，プラセボープラセボ群（治療期及び退薬期でプラセボを服用した被験者，以下同様）で 63.9%であった。

表 2.7.6.5.3-25　治験薬の曝露状況－治療期－（治験薬投与例）

Treatment	Patients	Summary	TLFB	IMP	
Group	N	Statistics	Days	Days	%
Placebo	333	Mean	139	92	65.2
		Min	5	0	0.0
		Max	244	204	100
		Median	168	94	71.9
		P10	30	11	20.4
		P25	113	38	47.6
		P75	175	146	91.1
		P90	182	167	98.8
Nalmefene	337	Mean	132	78	57.0
		Min	1	1	0.5
		Max	230	179	100
		Median	167	67	57.8
		P10	28	4	10.7
		P25	82	24	27.4
		P75	172	139	88.3
		P90	182	162	98.8

Only patients with TLFB IMP records are included.
＜資料番号 5.3.5.1-03：Panel 23＞

表 2.7.6.5.3-26　飲酒別の治験薬の曝露状況－治療期－（治験薬投与例）

				IMP Intake and Drinking		No IMP Intake and Drinking		IMP Intake and No Drinking		No IMP Intake and No Drinking	
Treatment Group	Patients N	Summary Statistics	TLFB Days	Days	%	Days	%	Days	%	Days	%
Placebo	333	Mean	139	56	40.3	13	11.1	36	24.8	34	23.8
		Min	5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		Max	244	204	100	125	100	184	100	207	100
		Median	168	41	34.3	3	2.4	13	12.7	15	13.3
		P10	30	2	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		P25	113	9	12.1	0	0.0	1	0.6	1	0.6
		P75	175	94	65.2	16	15.7	60	43.3	51	41.1
		P90	182	141	88.5	44	35.5	111	73.1	99	65.7
Nalmefene	337	Mean	132	50	37.1	16	12.8	28	19.9	38	30.1
		Min	1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		Max	230	179	100	153	90.0	166	100	199	99.4
		Median	167	30	26.6	4	3.1	8	7.7	19	17.6
		P10	28	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		P25	82	7	10.0	0	0.0	1	0.6	1	1.2
		P75	172	79	64.2	19	17.9	40	28.6	61	53.7
		P90	182	142	89.3	48	42.3	96	65.4	119	82.2

Only patients with TLFB IMP records are included.
＜資料番号 5.3.5.1-03：Panel 24＞

表 2.7.6.5.3-27　治験薬の曝露状況－退薬期－（治験薬投与例）

Treatment Group	Patients N	Summary Statistics	TLFB Days	IMP	
				Days	%
Placebo-Placebo	208	Mean	29	18	63.9
		Min	1	0	0.0
		Max	63	42	100
		Median	28	20	74.6
		p10	21	1	3.8
		p25	26	9	33.3
		p75	34	28	100
		p90	38	31	100
Nalmefene-Placebo	97	Mean	30	16	55.7
		Min	14	0	0.0
		Max	74	42	100
		Median	28	14	53.3
		p10	21	0	0.0
		p25	27	6	20.0
		p75	32	28	96.6
		p90	41	29	100
Nalmefene-Nalmefene	99	Mean	31	16	54.7
		Min	8	0	0.0
		Max	63	42	100
		Median	28	18	66.7
		p10	21	0	0.0
		p25	26	3	10.7
		p75	35	26	92.9
		p90	42	34	100

Only patients with TLFB IMP records are included.
＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 36＞

(b)　有害事象

治療期に，いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の有害事象を表 2.7.6.5.3-28 に示した。また，治療期及び退薬期に発現したすべての有害事象を表 2.7.6.5.3-37 及び表 2.7.6.5.3-38 に，治療期及び退薬期の重症度別有害事象を表 2.7.6.5.3-39 及び表 2.7.6.5.3-40 に示した。

治療期での有害事象の発現割合は，ナルメフェン群で 68.0%，プラセボ群で 59.1%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。

治療期にいずれかの投与群で発現割合が 5%以上かつナルメフェン群でプラセボ群より発現割合が 2 倍以上高かった有害事象は，悪心（ナルメフェン群 17.0%，プラセボ群 5.9%，以下同順），浮動性めまい（15.2%，4.5%），不眠症（14.4%，6.5%），嘔吐（5.6%，2.4%）であった。治験薬初回投与後 1 日以内に発現した，いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の有害事象は，浮動性めまい，悪心，不眠症，頭痛であり，すべてナルメフェン群でプラセボ群より発現割合が高かった（資料番号 5.3.5.1-03：Table 175 参照）。

退薬期での有害事象の発現割合は，ナルメフェンープラセボ群（20.2%）でナルメフェンーナルメフェン群（13.7%）及びプラセボープラセボ群（12.9%）より高かった。しかし，群間，群内のいずれでも，有害事象の発現に傾向は認められず，退薬期に新たに発現した有害事象もなかった。退薬期に発現した有害事象の多くは軽度又は中等度であった。

表 2.7.6.5.3-28　いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の有害事象ー治療期ー（治験薬投与例）

Preferred term	Placebo n (%)	Nalmefene n (%)
Number of Patients	337	341
Patients with TEAEs	199 (59.1)	232 (68.0)
悪心	20 (5.9)	58 (17.0)
浮動性めまい	15 (4.5)	52 (15.2)
不眠症	22 (6.5)	49 (14.4)
頭痛	26 (7.7)	43 (12.6)
鼻咽頭炎	17 (5.0)	19 (5.6)
嘔吐	8 (2.4)	19 (5.6)
下痢	17 (5.0)	8 (2.3)

MedDRA/J Version 13.0
＜資料番号 5.3.5.1-03：Panel 56＞

(c)　治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

治療期及び退薬期の重症度別副作用を表 2.7.6.5.3-41 及び表 2.7.6.5.3-42 に示した。

治療期では，有害事象が発現した被験者のうちナルメフェン群の約 4 分の 3 及びプラセボ群の約半数に副作用が発現し，それらの事象の多くは軽度又は中等度であった。高度な副作用はナルメフェン群で 31 例（9.1%），プラセボ群で 14 例（4.2%）に発現した。いずれかの投与群で発現割合が 1%を超えた高度な副作用は，不眠症（ナルメフェン群 3.8%，プラセボ群 0.0%，以下同順），悪心（2.3%，0.6%），浮動性めまい（1.8%，0.3%），嘔吐（1.5%，0.0%）であった。

退薬期に発現した副作用の多くは軽度又は中等度であり，高度な副作用はプラセボープラセボ群の 2 例（腹痛 1 例，自殺行為及び企図的過量投与 1 例）のみであった（資料番号 5.3.5.1-03：Listing 7 参照）。

(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 2.7.6.5.3-29 に示した。

2 例の死亡が報告された。死亡に至った有害事象は，ナルメフェン群の 1 例（[redacted] 歳，[redacted]）では原因不明の突然死，プラセボ群の 1 例（[redacted] 歳，[redacted]）では肝細胞癌に起因する肝障害であった。治験責任医師は，これらの事象の治験薬との関連性をいずれも「Not Related」と判断した。肝障害を発現した 1 例は治験薬を服薬しなかったため，安全性解析対象（治験薬投与例）から除外された。

表 2.7.6.5.3-29　死亡例一覧表（無作為化例）

Site	Treatment group	Patient/Sex/Age/Race/ Weight at baseline	Days on IMP	Preferred term	Verbatim	AE start date	Days since first IMP	Days since last-IMP	Duration	Action taken	Causality	Intensity	Outcome
[redacted]	Placebo	[redacted]		肝障害	Hospitalization due to worsening of liver impairment	[redacted]20[redacted]			4 days	1,3	NR	Severe	5
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	44	突然死	Sudden death	[redacted]20[redacted]	46	3	1 day	3	NR	Severe	5

MedDRA/J Version 13.0

[redacted]

Action taken: 0 = No action taken, 1 = Change in concomitant medication, 2 = Change in IMP, 3 = Patient withdrawal

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

Outcome: 1 = Recovered, 2 = Recovering, 3 = Recovered with sequelae, 4 = Not recovered, 5 = Death

Days on IMP: Duration from the first dose to the last dose

＜資料番号 5.3.5.1-03：Listing 9＞

ii)　その他の重篤な有害事象

治療期及び退薬期の重篤な有害事象を表 2.7.6.5.3-30 及び表 2.7.6.5.3-31 に示した。また，重篤な有害事象一覧表を表 2.7.6.5.3-43 に示した。

治療期で合計 17 例に重篤な有害事象が発現した。その内訳はナルメフェン群 6 例，プラセボ群 11 例であった。企図的過量投与（プラセボ群で 2 例）を除き，いずれかの投与群で 1 例ずつの発現であった。ナルメフェン群で発現した重篤な有害事象は，すべて治験薬との関連性が否定された。

退薬期で 2 例（ナルメフェンープラセボ群及びプラセボープラセボ群各 1 例）に重篤な有害事象が発現した。

表 2.7.6.5.3-30　　重篤な有害事象－治療期－（治験薬投与例）

System organ class Preferred term	Placebo n (%)	Nalmefene n (%)
Number of Patients	337	341
Men	243 (72.1)	254 (74.5)
Women	94 (27.9)	87 (25.5)
Patients with Treatment-emergent SAEs	11 (3.3)	6 (1.8)
心臓障害		1 (0.3)
心筋梗塞		1 (0.3)
胃腸障害	1 (0.3)	
急性膵炎	1 (0.3)	
全身障害および投与局所様態		1 (0.3)
突然死		1 (0.3)
感染症および寄生虫症	3 (0.9)	
肺炎	1 (0.3)	
膿胸	1 (0.3)	
皮下組織膿瘍	1 (0.3)	
傷害、中毒および処置合併症	5 (1.5)	3 (0.9)
偶発的過量投与	1 (0.3)	
アルコール中毒	1 (0.3)	
薬物毒性	1 (0.3)	
転倒		1 (0.3)
腓骨骨折	1 (0.3)	
頭部損傷		1 (0.3)
企図的過量投与	2 (0.6)	
腱断裂		1 (0.3)
脛骨骨折	1 (0.3)	
神経系障害	2 (0.6)	1 (0.3)
浮動性めまい	1 (0.3)	
てんかん	1 (0.3)	
くも膜下出血		1 (0.3)
精神障害		1 (0.3)
アルコール症		1 (0.3)
血管障害	1 (0.3)	
動脈炎	1 (0.3)	

MedDRA/J Version 13.0，Patients are only counted once for each SOC/Preferred Term.
＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 186＞

表 2.7.6.5.3-31　重篤な有害事象－退薬期－（治験薬投与例）

Preferred term	Placebo-Placebo n (%)	Nalmefene-Placebo n (%)	Nalmefene-Nalmefene n (%)
Number of Patients	210	99	102
Patients with Treatment-emergent SAEs	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
アルコール症	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
企図的過量投与	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
自殺行為	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J Version 13.0
＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 188＞

(e)　投与中止に至った有害事象

治療期での発現割合が 0.5%以上の投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.5.3-32 に，すべての投与中止に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象一覧表を表 2.7.6.5.3-44 及び表 2.7.6.5.3-45 に示した。

治療期に投与中止に至った有害事象が 43 例に発現し，その内訳はナルメフェン群 23 例（6.7%），プラセボ群 20 例（5.9%）であった。いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の投与中止に至った有害事象は，浮動性めまい（ナルメフェン群 2.3%，プラセボ群 0.0%）であった。ナルメフェン群では，投与中止に至った有害事象の多く（15/23 例）は，治療期の最初の 1 ヵ月間に発現したが，プラセボ群では，その割合（6/20 例）はナルメフェン群より低かった（資料番号 5.3.5.1-03：Table 197 参照）。

表 2.7.6.5.3-32　発現割合が 0.5%以上の投与中止に至った有害事象－治療期－（治験薬投与例）

Preferred term	Placebo n (%)	Nalmefene n (%)
Number of Patients	337	341
Total Number of Patients with TEAEs leading to withdrawal	20 (5.9)	23 (6.7)
浮動性めまい	0 (0.0)	8 (2.3)
悪心	0 (0.0)	4 (1.2)
嘔吐	0 (0.0)	3 (0.9)
不安	2 (0.6)	2 (0.6)
不眠症	0 (0.0)	2 (0.6)
うつ病	5 (1.5)	1 (0.3)
大うつ病	2 (0.6)	0 (0.0)

MedDRA/J Version 13.0
＜資料番号 5.3.5.1-03：Panel 60＞

(f)　自殺関連有害事象

治療期及び退薬期に発現した自殺関連有害事象を表 2.7.6.5.3-33 及び表 2.7.6.5.3-34 に示した。自殺関連有害事象は下位 SMQ の「自殺/自傷」に該当する事象とした。治療期で自殺関連有

害事象は 8 例に発現した。その内訳は，ナルメフェン群 3 例，プラセボ群 5 例であり，いずれも企図的過量投与であった。過量投与の時期に一貫したパターンは認められなかった（資料番号 5.3.5.1-03：Listing 7 参照）。当該事象で治験薬を 1 度に 3 錠以上服用した被験者はいなかった（資料番号 5.3.5.1-03：Listing 8 参照）。プラセボ群の 1 例は Ixprim の企図的過量投与であったが，残りのナルメフェン群 3 例及びプラセボ群 4 例は治験薬の企図的過量投与であった。

退薬期で自殺関連有害事象は 2 例に発現した。プラセボープラセボ群の 1 例は企図的過量投与及び自殺行為，ナルメフェンープラセボ群の 1 例は企図的過量投与であった。

表 2.7.6.5.3-33　自殺関連有害事象－治療期－（治験薬投与例）

Preferred term	Placebo n (%)	Nalmefene n (%)
Number of Patients	337	341
Patients with Suicide/Self Injury TEAEs	5 (1.5)	3 (0.9)
企図的過量投与	5 (1.5)	3 (0.9)

MedDRA/J Version 13.0
＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 190＞

表 2.7.6.5.3-34　自殺関連有害事象－退薬期－（治験薬投与例）

Preferred term	Placebo-Placebo n (%)	Nalmefene-Placebo n (%)	Nalmefene-Nalmefene n (%)
Number of Patients	210	99	102
Patients with Suicide/Self Injury TEAEs	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
企図的過量投与	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
自殺行為	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J Version 13.0
＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 191＞

(g)　精神系有害事象

治療期に発現した精神系有害事象を表 2.7.6.5.3-35 に示した。

治療期に，精神系有害事象が 14 例に発現した。ナルメフェン群の 10 例で発現した有害事象は錯乱状態，現実感消失，幻聴，被害妄想，体感幻覚，思考異常，プラセボ群の 4 例で発現した有害事象は錯乱状態，失見当識であった。すべての事象が回復した。これらの事象の多くは治験薬初回投与後に発現しており，持続期間は短い傾向が認められた。持続期間が 1 週間を超えた有害事象は，治験薬初回投与後の発現ではなかった（資料番号 5.3.5.1-03 : Listing 7 参照）。

退薬期に，精神系有害事象の発現はなかった。

表 2.7.6.5.3-35　精神系有害事象－治療期－（治験薬投与例）

Preferred term	Placebo n (%)	Nalmefene n (%)
Number of Patients	337	341
Patients with Selected Psychiatric TEAEs	4 (1.2)	10 (2.9)
錯乱状態	2 (0.6)	7 (2.1)
現実感消失	0 (0.0)	2 (0.6)
幻聴	0 (0.0)	1 (0.3)
被害妄想	0 (0.0)	1 (0.3)
体感幻覚	0 (0.0)	1 (0.3)
思考異常	0 (0.0)	1 (0.3)
失見当識	2 (0.6)	0 (0.0)

MedDRA/J Version 13.0
＜資料番号 5.3.5.1-03：Panel 59＞

(h)　臨床検査

i)　治験期間を通しての臨床検査値

臨床検査項目のほとんどで，ベースライン I から Month 6 までの検査値の変動は小さく，両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のほとんどは，基準範囲内であった。

ii)　個々の臨床的に重要な異常

臨床的に重要な臨床検査値の変動の発現に顕著な傾向は認められず，有効性評価項目の解析結果と一致していた（資料番号 5.3.5.1-03：Panel 61 参照）。

治療期では，肝機能検査値が DILI 徴候の評価の基準に合致した被験者の割合は，プラセボ群でナルメフェン群より高かったものの，いずれの投与群でも低かった（資料番号 5.3.5.1-03：Panel 62 参照）。基準に合致した被験者は合計 23 例，ナルメフェン群で 9 例，プラセボ群で 14 例であった。肝機能検査値（AST，ALT,アルカリホスファターゼ，又は総ビリルビン）の上昇の多くは一過性であり，飲酒量が多いことに起因すると推測された（資料番号 5.3.5.1-03：Listing 15 参照）。

(i)　バイタルサイン及び体重

バイタルサイン及び体重に，臨床的に重要な経時的変動又は群間差は認められなかった。

(j)　心電図検査

心電図検査では，臨床的に重要な経時的変動又は群間差は認められなかった。

(k)　POMS

POMS 総スコアに，臨床的に重要な経時的変動又は群間差は認められなかった。

(6) 結論

- 有効性主要評価項目の解析の結果, アルコール依存症患者での Month 6 の HDD 数の減少から, ナルメフェン塩酸塩 20 mg 頓用投与のプラセボ群に対する優越性が検証された。また, TAC（g/日）は Month 6 にナルメフェン群でプラセボ群より減少した。ナルメフェンの効果は Month 1 に認められ，投与期間を通して持続した。
- TAC 及び DRL 基準に基づくレスポンダーの感度分析で，LOCF を用いて欠測値を補完し，反応が持続していたとみなしたとき，ナルメフェン群の Month 6 での効果を支持する結果が得られた。
- ベースライン I の DRL が「High」又は「Very high」の被験者は，一般集団での中等度から高度のアルコール依存症患者の典型となる。このサブグループで，主要評価項目及び重要な副次的評価項目でのナルメフェンの有効性が更に明確に示され，主要な解析での結果はベースライン I での DRL が「Medium」の被験者の影響を受けなかったことを示した。
- CGI-S スコアはナルメフェン群でプラセボ群より改善し，飲酒量の消費データから直接測定されないこれらのスコアの改善によって，ナルメフェンの治療効果の臨床的意義が支持された。
- アルコール消費に関連する肝酵素である γ-GTP 及び ALT は, HDD 数及び TAC の大幅な減少に伴って低下し，ALT はナルメフェン群でプラセボ群より低下した。
- ADS 総スコア及び DrInC-2R スコアは，いずれの投与群でも同程度に改善した。SF-36 スコア及び EQ-5D の VAS による健康状態のスコアは，ナルメフェン群でプラセボ群より大きく改善した。
- 被験者の 33%は，スクリーニング時から無作為化時までに飲酒量が大幅に減少し，投与群にかかわらず治療期を通して飲酒量は低く維持された。これは援助要請行動（help-seeking behaviour）及び被験者の改善への意欲（willingness to change）といった動機的要因が影響したものと考えられた。これに対して，スクリーニング時から無作為化時までに自ら飲酒量を減らせなかった被験者では，ナルメフェンの投与期間に飲酒量が減少し，ナルメフェン群の治療効果はプラセボ群と比較して大きかった。
- 有害事象の発現割合は，ナルメフェン群でプラセボ群より高かったが，投与中止に至った有害事象の発現割合は，いずれの投与群でも同程度であった。ナルメフェン群での有害事象は，主としてナルメフェンの薬理学的特性を反映している。退薬期の有害事象からは，ナルメフェンの投与中止後の離脱症状の徴候は認められなかった。DILI の基準で評価した結果，ナルメフェンの投与は肝障害を誘発しなかった。治療期での臨床的に重要な肝機能検査値の上昇の発現割合は，ナルメフェン群でプラセボ群より低かった。
- 全般に，アルコール依存症患者に対するナルメフェン塩酸塩 20 mg 頓用投与は，安全かつ忍容性良好であり，本試験で安全性上の問題は認められなかった。
- 以上，本治験の対象集団全体でナルメフェンの臨床的ベネフィットが確認された。また，ベースライン I で DRL が「High」又は「Very high」被験者集団でも同様であった。

2.7.6.5.3.4　付録

(1)　併用禁止薬/療法

表 2.7.6.5.3-36　　前治療禁止薬及び併用禁止薬

Drug Class	Disallowed Prior to the Screening Visit	Disallowed During the Study for		
		Chronic Use	Episodic Use	Comments or Exceptions
Agents used for treatment of alcohol-use disorders	Within 3 months	X	X	Including oral and injectable naltrexone, acamprosate, topiramate, disulfiram, and carbimide
Any IMP	Within 30 days or 5 half-lives (whichever is longer)	X	X	
Analgesics	Within 1 week for opioid agonists and partial agonists	X	X	Non-opioids were allowed.
Anorexics		X	X	
Antianginal agents		X	X	
Antibiotics				Nitrofurantoin, metronidazole, and tinidazole were not allowed due to their interaction risks with alcohol.
Anticoagulants		X	X	
Anticonvulsants	X	X	X	Barbiturates were allowed in patients not taking oral contraceptives.
Antidepressants	Within 8 weeks	X	X	
Antidiarrhoeal agents				Opioids were not allowed.
Antifungal agents: Systemic Topical		X	X	Antifungal agents for topical use were allowed.
Antineoplastics	X	X	X	
Antipsychotics	Within 8 weeks	X	X	
Anxiolytics		X		This applied to benzodiazepines. See also antidepressants.
Cough/cold agents				Opioids were not allowed.
Insulin	X	X	X	
Muscle relaxants		X		
Psychotropic agents not otherwise specified (including herbal agents)		X	X	
Sedatives/hypnotics		X		
Steroids: Systemic Topical Inhalant		X		Systemic corticosteroids were not allowed. Topical and inhalant use were allowed. Oral contraceptives and hormone replacement therapy were allowed.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Panel 5＞

(2) 有害事象

表 2.7.6.5.3-37　すべての有害事象－治療期－（治験薬投与例）

System organ class Preferred term	Placebo n (%)	Nalmefene n (%)
Number of Patients	337	341
Men	243 (72.1)	254 (74.5)
Women	94 (27.9)	87 (25.5)
Patients with TEAEs	199 (59.1)	232 (68.0)
心臓障害	5 (1.5)	17 (5.0)
不整脈		1 (0.3)
徐脈	2 (0.6)	
心肥大		1 (0.3)
心筋梗塞		1 (0.3)
心筋虚血		1 (0.3)
動悸		2 (0.6)
洞性頻脈		1 (0.3)
上室性期外収縮		1 (0.3)
頻脈	3 (0.9)	8 (2.3)
心室性期外収縮		1 (0.3)
耳および迷路障害	2 (0.6)	3 (0.9)
耳鳴	2 (0.6)	2 (0.6)
回転性めまい		1 (0.3)
眼障害	2 (0.6)	6 (1.8)
眼精疲労		1 (0.3)
結膜炎	2 (0.6)	
眼刺激		1 (0.3)
眼瞼浮腫		1 (0.3)
散瞳		1 (0.3)
霧視		2 (0.6)

表 2.7.6.5.3-37　すべての有害事象－治療期－（治験薬投与例）（続き）

System organ class Preferred term	Placebo n (%)	Nalmefene n (%)
胃腸障害	66 (19.6)	86 (25.2)
腹部膨満	3 (0.9)	
腹痛	6 (1.8)	7 (2.1)
下腹部痛	1 (0.3)	
上腹部痛	5 (1.5)	4 (1.2)
呼気臭		1 (0.3)
便秘	5 (1.5)	2 (0.6)
齲歯	2 (0.6)	1 (0.3)
下痢	17 (5.0)	8 (2.3)
口内乾燥	7 (2.1)	9 (2.6)
消化不良	3 (0.9)	3 (0.9)
鼓腸	1 (0.3)	1 (0.3)
食中毒	1 (0.3)	
アルコール性胃炎		1 (0.3)
歯肉炎	1 (0.3)	
痔核	1 (0.3)	
胃酸過多	1 (0.3)	
悪心	20 (5.9)	58 (17.0)
排便痛	1 (0.3)	
膵嚢胞	1 (0.3)	
急性膵炎	1 (0.3)	
消化性潰瘍		1 (0.3)
歯周炎		2 (0.6)
歯の障害		1 (0.3)
歯痛	2 (0.6)	3 (0.9)
嘔吐	8 (2.4)	19 (5.6)
全身障害および投与局所様態	22 (6.5)	49 (14.4)
無力症	3 (0.9)	10 (2.9)
胸痛	2 (0.6)	1 (0.3)
悪寒		5 (1.5)
疲労	9 (2.7)	15 (4.4)
異常感		4 (1.2)
体温変動感	1 (0.3)	
インフルエンザ様疾患	1 (0.3)	4 (1.2)
易刺激性	3 (0.9)	5 (1.5)
倦怠感		3 (0.9)
疼痛		1 (0.3)
製品の異味		2 (0.6)
発熱	1 (0.3)	1 (0.3)
突然死		1 (0.3)
口渇	3 (0.9)	2 (0.6)

表 2.7.6.5.3-37　すべての有害事象－治療期－（治験薬投与例）（続き）

System organ class Preferred term	Placebo n (%)	Nalmefene n (%)
肝胆道系障害	5 (1.5)	5 (1.5)
アルコール性肝疾患		2 (0.6)
胆石症	1 (0.3)	
肝機能異常	1 (0.3)	
肝臓痛		1 (0.3)
脂肪肝	1 (0.3)	
アルコール性肝炎	1 (0.3)	1 (0.3)
肝腫大		1 (0.3)
胆汁うっ滞性黄疸	1 (0.3)	
免疫系障害		3 (0.9)
節足動物刺傷アレルギー		1 (0.3)
免疫系障害		1 (0.3)
季節性アレルギー		1 (0.3)
感染症および寄生虫症	46 (13.6)	48 (14.1)
細菌感染		1 (0.3)
気管支炎	7 (2.1)	4 (1.2)
細菌性気管支炎	1 (0.3)	
耳感染	2 (0.6)	1 (0.3)
せつ	1 (0.3)	1 (0.3)
胃腸炎	2 (0.6)	2 (0.6)
咬傷感染		1 (0.3)
インフルエンザ	4 (1.2)	7 (2.1)
喉頭炎		1 (0.3)
大葉性肺炎	1 (0.3)	
限局性感染		1 (0.3)
細菌性下気道感染		1 (0.3)
鼻咽頭炎	17 (5.0)	19 (5.6)
咽頭炎	2 (0.6)	5 (1.5)
肺炎	2 (0.6)	1 (0.3)
歯髄炎	1 (0.3)	
膿胸	1 (0.3)	
鼻炎	6 (1.8)	4 (1.2)
副鼻腔炎		2 (0.6)
ブドウ球菌皮膚感染	1 (0.3)	
皮下組織膿瘍	1 (0.3)	
足部白癬	1 (0.3)	
扁桃炎		1 (0.3)
歯膿瘍		1 (0.3)
歯感染		1 (0.3)
尿路感染	2 (0.6)	
細菌性尿路感染	2 (0.6)	
ウイルス感染	1 (0.3)	
ウイルス性上気道感染	2 (0.6)	

表 2.7.6.5.3-37　すべての有害事象－治療期－（治験薬投与例）（続き）

System organ class Preferred term	Placebo n (%)	Nalmefene n (%)
傷害、中毒および処置合併症	34 (10.1)	19 (5.6)
偶発的過量投与	12 (3.6)	9 (2.6)
アルコール中毒	2 (0.6)	1 (0.3)
節足動物咬傷	1 (0.3)	
第2度熱傷	1 (0.3)	
挫傷	1 (0.3)	2 (0.6)
薬物毒性	1 (0.3)	
眼外傷	1 (0.3)	
転倒	5 (1.5)	1 (0.3)
腓骨骨折	4 (1.2)	
足骨折	2 (0.6)	
頭部損傷		1 (0.3)
損傷	2 (0.6)	1 (0.3)
企図的過量投与	5 (1.5)	3 (0.9)
関節捻挫	1 (0.3)	1 (0.3)
肋骨骨折	1 (0.3)	
交通事故	1 (0.3)	
腱断裂		1 (0.3)
脛骨骨折	1 (0.3)	
外傷性骨折		1 (0.3)
臨床検査	10 (3.0)	13 (3.8)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.9)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	
血中ビリルビン増加	1 (0.3)	
血圧上昇		2 (0.6)
血中トリグリセリド増加		2 (0.6)
心電図QT延長	1 (0.3)	
心電図T波振幅減少	1 (0.3)	1 (0.3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加		3 (0.9)
胃内pH低下	1 (0.3)	
肝酵素上昇	1 (0.3)	
単球数増加		1 (0.3)
プロトロンビン時間短縮		1 (0.3)
QRS軸異常	1 (0.3)	
体重減少	2 (0.6)	3 (0.9)
体重増加		1 (0.3)
代謝および栄養障害	15 (4.5)	24 (7.0)
アルコール不耐性		1 (0.3)
食欲障害	1 (0.3)	
食欲減退	4 (1.2)	16 (4.7)
痛風	1 (0.3)	
高コレステロール血症	4 (1.2)	3 (0.9)
高ナトリウム血症	1 (0.3)	
過食		1 (0.3)
高トリグリセリド血症		2 (0.6)

表 2.7.6.5.3-37　すべての有害事象－治療期－（治験薬投与例）（続き）

System organ class Preferred term	Placebo n (%)	Nalmefene n (%)
代謝および栄養障害		
低コレステロール血症		1 (0.3)
食欲亢進	4 (1.2)	1 (0.3)
ラクトース不耐性		1 (0.3)
2型糖尿病	1 (0.3)	
筋骨格系および結合組織障害	26 (7.7)	27 (7.9)
関節痛		1 (0.3)
関節炎		1 (0.3)
背部痛	6 (1.8)	7 (2.1)
骨痛		1 (0.3)
側腹部痛	1 (0.3)	
椎間板突出		1 (0.3)
筋拘縮	1 (0.3)	2 (0.6)
筋肉疲労		1 (0.3)
筋痙縮		5 (1.5)
筋緊張		2 (0.6)
筋力低下		1 (0.3)
筋骨格系胸痛	3 (0.9)	2 (0.6)
筋骨格硬直		1 (0.3)
筋肉痛	7 (2.1)	4 (1.2)
頚部痛	4 (1.2)	
変形性関節症	3 (0.9)	
四肢痛	2 (0.6)	
足底筋膜炎		1 (0.3)
変形性脊椎症		1 (0.3)
靭帯骨棘		1 (0.3)
腱炎	1 (0.3)	1 (0.3)

表 2.7.6.5.3-37　すべての有害事象－治療期－（治験薬投与例）（続き）

System organ class Preferred term	Placebo n (%)	Nalmefene n (%)
神経系障害	64 (19.0)	118 (34.6)
味覚消失		3 (0.9)
健忘		1 (0.3)
平衡障害		3 (0.9)
注意力障害	1 (0.3)	5 (1.5)
浮動性めまい	15 (4.5)	52 (15.2)
構語障害	1 (0.3)	
味覚異常	3 (0.9)	12 (3.5)
てんかん	1 (0.3)	
頭痛	26 (7.7)	43 (12.6)
過眠症	1 (0.3)	3 (0.9)
筋緊張亢進		1 (0.3)
感覚鈍麻		1 (0.3)
筋緊張低下		1 (0.3)
精神的機能障害		2 (0.6)
片頭痛	2 (0.6)	
脊髄症	1 (0.3)	
錯感覚	1 (0.3)	8 (2.3)
嗅覚錯誤	1 (0.3)	
睡眠の質低下		2 (0.6)
精神運動亢進	1 (0.3)	2 (0.6)
鎮静		2 (0.6)
感覚障害		2 (0.6)
傾眠	13 (3.9)	14 (4.1)
くも膜下出血		1 (0.3)
失神	1 (0.3)	1 (0.3)
振戦	7 (2.1)	14 (4.1)

表 2.7.6.5.3-37　すべての有害事象－治療期－（治験薬投与例）（続き）

System organ class Preferred term	Placebo n (%)	Nalmefene n (%)
精神障害	58 (17.2)	89 (26.1)
異常な夢		1 (0.3)
攻撃性		1 (0.3)
激越		3 (0.9)
アルコール乱用		1 (0.3)
アルコール離脱症候群	2 (0.6)	6 (1.8)
アルコール症	2 (0.6)	3 (0.9)
無オルガズム症	2 (0.6)	
不安	14 (4.2)	11 (3.2)
無感情		3 (0.9)
錯乱状態	2 (0.6)	7 (2.1)
譫妄		1 (0.3)
抑うつ気分	3 (0.9)	4 (1.2)
うつ病	7 (2.1)	1 (0.3)
現実感消失		2 (0.6)
失見当識	2 (0.6)	
情動障害	1 (0.3)	
感情的苦悩		1 (0.3)
多幸気分	2 (0.6)	1 (0.3)
全般性不安障害	1 (0.3)	
幻聴		1 (0.3)
初期不眠症		1 (0.3)
不眠症	22 (6.5)	49 (14.4)
リビドー減退	3 (0.9)	5 (1.5)
リビド消失		1 (0.3)
大うつ病	2 (0.6)	
精神障害		1 (0.3)
中期不眠症		2 (0.6)
神経過敏	1 (0.3)	2 (0.6)
悪夢		1 (0.3)
パニック発作	1 (0.3)	1 (0.3)
被害妄想		1 (0.3)
落ち着きのなさ		1 (0.3)
睡眠障害	2 (0.6)	2 (0.6)
体感幻覚		1 (0.3)
昏眠		1 (0.3)
ストレス		1 (0.3)
緊張		1 (0.3)
早朝覚醒型不眠症	1 (0.3)	
思考異常		1 (0.3)
心因性嘔吐	1 (0.3)	

表 2.7.6.5.3-37　すべての有害事象－治療期－（治験薬投与例）（続き）

System organ class Preferred term	Placebo n (%)	Nalmefene n (%)
腎および尿路障害	3 (0.9)	6 (1.8)
出血性膀胱炎	1 (0.3)	
多尿	1 (0.3)	2 (0.6)
蛋白尿		1 (0.3)
腎仙痛	1 (0.3)	1 (0.3)
尿失禁		1 (0.3)
尿閉		1 (0.3)
尿臭異常		1 (0.3)
生殖系および乳房障害	5 (1.5)	3 (0.9)
精巣上体炎 {ss}	1 (0.4)	
勃起不全 {ss}	2 (0.8)	1 (0.4)
頻発月経 {ss}	1 (1.1)	
精巣痛 {ss}	1 (0.4)	
子宮ポリープ {ss}		1 (1.1)
精索静脈瘤		1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (1.5)	6 (1.8)
息詰まり感		1 (0.3)
咳嗽	2 (0.6)	2 (0.6)
呼吸困難		1 (0.3)
口腔咽頭痛		2 (0.6)
口腔咽頭プラーク	1 (0.3)	
アレルギー性鼻炎	2 (0.6)	
皮膚および皮下組織障害	8 (2.4)	25 (7.3)
アレルギー性皮膚炎		1 (0.3)
接触性皮膚炎		1 (0.3)
斑状出血		1 (0.3)
紅斑	2 (0.6)	1 (0.3)
多汗症	1 (0.3)	15 (4.4)
寝汗		1 (0.3)
痒疹	1 (0.3)	
そう痒症	3 (0.9)	5 (1.5)
発疹	2 (0.6)	
紅斑性皮疹		1 (0.3)
毛細血管拡張症	1 (0.3)	
蕁麻疹		1 (0.3)
外科および内科処置		1 (0.3)
アルコールの解毒		1 (0.3)

表 2.7.6.5.3-37　すべての有害事象－治療期－（治験薬投与例）（続き）

System organ class Preferred term	Placebo n (%)	Nalmefene n (%)
血管障害	12 (3.6)	20 (5.9)
動脈炎	1 (0.3)	
拡張期高血圧		1 (0.3)
潮紅		1 (0.3)
血腫	1 (0.3)	
ほてり		4 (1.2)
高血圧	9 (2.7)	11 (3.2)
高血圧クリーゼ	1 (0.3)	
末梢冷感		1 (0.3)
血栓性静脈炎		1 (0.3)
静脈血栓症		1 (0.3)

MedDRA/J Version 13.0

Patients are only counted once for each SOC/Preferred term

{ss} Sex specific

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 168＞

表 2.7.6.5.3-38　すべての有害事象－退薬期－（治験薬投与例）

System organ class Preferred term	Placebo-Placebo n (%)	Nalmefene-Placebo n (%)	Nalmefene-Nalmefene n (%)
Number of Patients	210	99	102
Men	157 (74.8)	77 (77.8)	73 (71.6)
Women	53 (25.2)	22 (22.2)	29 (28.4)
Patients with TEAEs	27 (12.9)	20 (20.2)	14 (13.7)
血液およびリンパ系障害	1 (0.5)		
血小板減少症	1 (0.5)		
心臓障害		1 (1.0)	2 (2.0)
心房細動			1 (1.0)
洞性頻脈			1 (1.0)
頻脈		1 (1.0)	
耳および迷路障害			1 (1.0)
回転性めまい			1 (1.0)
胃腸障害	4 (1.9)	3 (3.0)	1 (1.0)
腹部膨満	1 (0.5)		
腹痛	2 (1.0)	1 (1.0)	
下痢	1 (0.5)		
食中毒		1 (1.0)	
消化器痛	1 (0.5)		
悪心			1 (1.0)
嘔吐		1 (1.0)	
全身障害および投与局所様態	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
無力症	1 (0.5)		
疲労		1 (1.0)	
非心臓性胸痛	1 (0.5)		
末梢性浮腫			1 (1.0)
肝胆道系障害		1 (1.0)	1 (1.0)
アルコール性肝炎		1 (1.0)	1 (1.0)
感染症および寄生虫症	10 (4.8)	5 (5.1)	6 (5.9)
気管支炎	2 (1.0)		
胃腸炎		1 (1.0)	2 (2.0)
インフルエンザ	1 (0.5)		1 (1.0)
鼻咽頭炎	3 (1.4)	1 (1.0)	2 (2.0)
咽頭炎		1 (1.0)	1 (1.0)
鼻炎	3 (1.4)	1 (1.0)	
細菌性上気道感染		1 (1.0)	
ウイルス性上気道感染	1 (0.5)		
傷害、中毒および処置合併症	3 (1.4)	3 (3.0)	1 (1.0)
偶発的過量投与	1 (0.5)		
足関節部骨折	1 (0.5)		
挫傷			1 (1.0)
転倒	1 (0.5)		
企図的過量投与	1 (0.5)	1 (1.0)	
眼窩周囲血腫		1 (1.0)	
熱傷		1 (1.0)	

表 2.7.6.5.3-38　すべての有害事象－退薬期－（治験薬投与例）（続き）

System organ class Preferred term	Placebo-Placebo n (%)	Nalmefene-Placebo n (%)	Nalmefene-Nalmefene n (%)
臨床検査	2 (1.0)	1 (1.0)	2 (2.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加			1 (1.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加			1 (1.0)
心電図T波振幅減少			1 (1.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加			1 (1.0)
INR増加	1 (0.5)		
プロトロンビン時間延長	1 (0.5)		
トランスフェリン増加	1 (0.5)		
白血球数増加		1 (1.0)	
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.5)	1 (1.0)	1 (1.0)
背部痛		1 (1.0)	1 (1.0)
変形性関節症	1 (0.5)		
神経系障害		2 (2.0)	
健忘		1 (1.0)	
小脳症候群		1 (1.0)	
精神障害	4 (1.9)	4 (4.0)	
攻撃性		1 (1.0)	
アルコール離脱症候群	1 (0.5)		
アルコール症		2 (2.0)	
不安	3 (1.4)		
うつ病	1 (0.5)		
不眠症	1 (0.5)		
大うつ病		1 (1.0)	
自殺行為	1 (0.5)		
生殖系および乳房障害		1 (1.0)	
勃起不全 {ss}		1 (1.3)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.5)		
咳嗽	1 (0.5)		
皮膚および皮下組織障害			3 (2.9)
紅斑			1 (1.0)
発疹			1 (1.0)
斑状皮疹			1 (1.0)
社会環境		1 (1.0)	
閉経 {ss}		1 (4.5)	
外科および内科処置	1 (0.5)		
智歯抜歯	1 (0.5)		

MedDRA/J Version 13.0

Patients are only counted once for each SOC/Preferred Term

{ss} Sex specific

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 179＞

(3) 重症度別有害事象

表 2.7.6.5.3-39　重症度別有害事象－治療期－（治験薬投与例）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
Placebo, Number of Patients = 337, Men = 243, Women = 94	69 (20.5)	96 (28.5)	34 (10.1)
心臓障害	3 (0.9)	2 (0.6)	
徐脈	2 (0.6)		
頻脈	1 (0.3)	2 (0.6)	
耳および迷路障害		2 (0.6)	
耳鳴		2 (0.6)	
眼障害	1 (0.3)	1 (0.3)	
結膜炎	1 (0.3)	1 (0.3)	
胃腸障害	33 (9.8)	27 (8.0)	6 (1.8)
腹部膨満	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
腹痛	2 (0.6)	3 (0.9)	1 (0.3)
下腹部痛	1 (0.3)		
上腹部痛	1 (0.3)	4 (1.2)	
便秘	3 (0.9)	2 (0.6)	
齲歯		2 (0.6)	
下痢	10 (3.0)	5 (1.5)	2 (0.6)
口内乾燥	6 (1.8)	1 (0.3)	
消化不良	2 (0.6)	1 (0.3)	
鼓腸	1 (0.3)		
食中毒		1 (0.3)	
歯肉炎	1 (0.3)		
痔核		1 (0.3)	
胃酸過多			1 (0.3)
悪心	9 (2.7)	9 (2.7)	2 (0.6)
排便痛	1 (0.3)		
膵嚢胞	1 (0.3)		
急性膵炎			1 (0.3)
歯痛		2 (0.6)	
嘔吐	5 (1.5)	3 (0.9)	
全身障害および投与局所様態	10 (3.0)	8 (2.4)	4 (1.2)
無力症		3 (0.9)	
胸痛	1 (0.3)	1 (0.3)	
疲労	2 (0.6)	4 (1.2)	3 (0.9)
体温変動感	1 (0.3)		
インフルエンザ様疾患	1 (0.3)		
易刺激性	2 (0.6)		1 (0.3)
発熱		1 (0.3)	
口渇	3 (0.9)		
肝胆道系障害	3 (0.9)	2 (0.6)	
胆石症	1 (0.3)		
肝機能異常	1 (0.3)		
脂肪肝	1 (0.3)		
アルコール性肝炎		1 (0.3)	
胆汁うっ滞性黄疸		1 (0.3)	

表 2.7.6.5.3-39　重症度別有害事象－治療期－（治験薬投与例）（続き）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
感染症および寄生虫症	22 (6.5)	22 (6.5)	2 (0.6)
気管支炎	1 (0.3)	6 (1.8)	
細菌性気管支炎		1 (0.3)	
耳感染		2 (0.6)	
せつ	1 (0.3)		
胃腸炎	1 (0.3)	1 (0.3)	
インフルエンザ	3 (0.9)	1 (0.3)	
大葉性肺炎	1 (0.3)		
鼻咽頭炎	14 (4.2)	3 (0.9)	
咽頭炎	2 (0.6)		
肺炎		2 (0.6)	
歯髄炎		1 (0.3)	
膿胸			1 (0.3)
鼻炎	3 (0.9)	3 (0.9)	
ブドウ球菌皮膚感染		1 (0.3)	
皮下組織膿瘍			1 (0.3)
足部白癬	1 (0.3)		
尿路感染	1 (0.3)	1 (0.3)	
細菌性尿路感染	1 (0.3)	1 (0.3)	
ウイルス感染		1 (0.3)	
ウイルス性上気道感染	1 (0.3)	1 (0.3)	
傷害、中毒および処置合併症	18 (5.3)	9 (2.7)	7 (2.1)
偶発的過量投与	10 (3.0)		2 (0.6)
アルコール中毒			2 (0.6)
節足動物咬傷	1 (0.3)		
第2度熱傷	1 (0.3)		
挫傷	1 (0.3)		
薬物毒性			1 (0.3)
眼外傷	1 (0.3)		
転倒		4 (1.2)	1 (0.3)
腓骨骨折	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)
足骨折	1 (0.3)	1 (0.3)	
損傷		2 (0.6)	
企図的過量投与	3 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.3)
関節捻挫	1 (0.3)		
肋骨骨折		1 (0.3)	
交通事故		1 (0.3)	
脛骨骨折			1 (0.3)

表 2.7.6.5.3-39　重症度別有害事象－治療期－（治験薬投与例）（続き）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
臨床検査	6 (1.8)	3 (0.9)	1 (0.3)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.6)	1 (0.3)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		1 (0.3)	
血中ビリルビン増加	1 (0.3)		
心電図QT延長	1 (0.3)		
心電図T波振幅減少		1 (0.3)	
胃内pH低下	1 (0.3)		
肝酵素上昇		1 (0.3)	
QRS軸異常			1 (0.3)
体重減少	2 (0.6)		
代謝および栄養障害	7 (2.1)	8 (2.4)	
食欲障害	1 (0.3)		
食欲減退		4 (1.2)	
痛風		1 (0.3)	
高コレステロール血症	3 (0.9)	1 (0.3)	
高ナトリウム血症		1 (0.3)	
食欲亢進	3 (0.9)	1 (0.3)	
2型糖尿病	1 (0.3)		
筋骨格系および結合組織障害	10 (3.0)	15 (4.5)	1 (0.3)
背部痛	2 (0.6)	4 (1.2)	
側腹部痛	1 (0.3)		
筋拘縮		1 (0.3)	
筋骨格系胸痛	3 (0.9)		
筋肉痛	3 (0.9)	4 (1.2)	
頚部痛		4 (1.2)	
変形性関節症	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
四肢痛	2 (0.6)		
腱炎		1 (0.3)	
神経系障害	31 (9.2)	28 (8.3)	5 (1.5)
注意力障害		1 (0.3)	
浮動性めまい	9 (2.7)	5 (1.5)	1 (0.3)
構語障害	1 (0.3)		
味覚異常		3 (0.9)	
てんかん			1 (0.3)
頭痛	15 (4.5)	10 (3.0)	1 (0.3)
過眠症	1 (0.3)		
片頭痛			2 (0.6)
脊髄症		1 (0.3)	
錯感覚	1 (0.3)		

表 2.7.6.5.3-39　重症度別有害事象－治療期－（治験薬投与例）（続き）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
神経系障害			
嗅覚錯誤		1 (0.3)	
精神運動亢進		1 (0.3)	
傾眠	8 (2.4)	5 (1.5)	
失神	1 (0.3)		
振戦	4 (1.2)	3 (0.9)	
精神障害	20 (5.9)	30 (8.9)	8 (2.4)
アルコール離脱症候群	1 (0.3)	1 (0.3)	
アルコール症			2 (0.6)
無オルガズム症	1 (0.3)	1 (0.3)	
不安	5 (1.5)	7 (2.1)	2 (0.6)
錯乱状態	2 (0.6)		
抑うつ気分	1 (0.3)	2 (0.6)	
うつ病	1 (0.3)	3 (0.9)	3 (0.9)
失見当識	1 (0.3)	1 (0.3)	
情動障害	1 (0.3)		
多幸気分	2 (0.6)		
全般性不安障害			1 (0.3)
不眠症	10 (3.0)	11 (3.3)	1 (0.3)
リビドー減退		2 (0.6)	1 (0.3)
大うつ病		1 (0.3)	1 (0.3)
神経過敏		1 (0.3)	
パニック発作			1 (0.3)
睡眠障害		2 (0.6)	
早朝覚醒型不眠症		1 (0.3)	
心因性嘔吐		1 (0.3)	
腎および尿路障害	1 (0.3)	2 (0.6)	
出血性膀胱炎	1 (0.3)		
多尿		1 (0.3)	
腎仙痛		1 (0.3)	
生殖系および乳房障害	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)
精巣上体炎 {ss}			1 (0.4)
勃起不全 {ss}		2 (0.8)	
頻発月経 {ss}	1 (1.1)		
精巣痛 {ss}	1 (0.4)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (1.5)		
咳嗽	2 (0.6)		
口腔咽頭プラーク	1 (0.3)		
アレルギー性鼻炎	2 (0.6)		

表 2.7.6.5.3-39　重症度別有害事象－治療期－（治験薬投与例）（続き）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
皮膚および皮下組織障害	8 (2.4)		
紅斑	2 (0.6)		
多汗症	1 (0.3)		
痒疹	1 (0.3)		
そう痒症	3 (0.9)		
発疹	2 (0.6)		
毛細血管拡張症	1 (0.3)		
血管障害	7 (2.1)	4 (1.2)	1 (0.3)
動脈炎			1 (0.3)
血腫	1 (0.3)		
高血圧	6 (1.8)	3 (0.9)	
高血圧クリーゼ		1 (0.3)	

表 2.7.6.5.3-39　重症度別有害事象－治療期－（治験薬投与例）（続き）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
Nalmefene, Number of Patients = 341, Men = 254, Women = 87	72 (21.1)	115 (33.7)	45 (13.2)
心臓障害	9 (2.6)	5 (1.5)	3 (0.9)
不整脈			1 (0.3)
心肥大		1 (0.3)	
心筋梗塞			1 (0.3)
心筋虚血	1 (0.3)		
動悸	2 (0.6)		
洞性頻脈	1 (0.3)		
上室性期外収縮	1 (0.3)		
頻脈	4 (1.2)	3 (0.9)	1 (0.3)
心室性期外収縮		1 (0.3)	
耳および迷路障害		2 (0.6)	1 (0.3)
耳鳴		2 (0.6)	
回転性めまい			1 (0.3)
眼障害	4 (1.2)	2 (0.6)	
眼精疲労	1 (0.3)		
眼刺激	1 (0.3)		
眼瞼浮腫		1 (0.3)	
散瞳		1 (0.3)	
霧視	2 (0.6)		
胃腸障害	34 (10.0)	39 (11.4)	13 (3.8)
腹痛	2 (0.6)	5 (1.5)	
上腹部痛	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)
呼気臭	1 (0.3)		
便秘	1 (0.3)	1 (0.3)	
齲歯	1 (0.3)		
下痢	5 (1.5)	3 (0.9)	
口内乾燥	6 (1.8)	2 (0.6)	1 (0.3)
消化不良	2 (0.6)	1 (0.3)	
鼓腸		1 (0.3)	
アルコール性胃炎		1 (0.3)	
悪心	20 (5.9)	30 (8.8)	8 (2.3)
消化性潰瘍		1 (0.3)	
歯周炎	2 (0.6)		
歯の障害			1 (0.3)
歯痛		3 (0.9)	
嘔吐	7 (2.1)	6 (1.8)	6 (1.8)

表 2.7.6.5.3-39　重症度別有害事象－治療期－（治験薬投与例）（続き）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
全身障害および投与局所様態	22 (6.5)	21 (6.2)	6 (1.8)
無力症	1 (0.3)	7 (2.1)	2 (0.6)
胸痛		1 (0.3)	
悪寒	4 (1.2)	1 (0.3)	
疲労	7 (2.1)	6 (1.8)	2 (0.6)
異常感	3 (0.9)	1 (0.3)	
インフルエンザ様疾患	3 (0.9)	1 (0.3)	
易刺激性	1 (0.3)	4 (1.2)	
倦怠感	2 (0.6)		1 (0.3)
疼痛	1 (0.3)		
製品の異味	1 (0.3)	1 (0.3)	
発熱		1 (0.3)	
突然死			1 (0.3)
口渇	2 (0.6)		
肝胆道系障害	1 (0.3)	4 (1.2)	
アルコール性肝疾患		2 (0.6)	
肝臓痛		1 (0.3)	
アルコール性肝炎		1 (0.3)	
肝腫大	1 (0.3)		
免疫系障害	2 (0.6)	1 (0.3)	
節足動物刺傷アレルギー		1 (0.3)	
免疫系障害	1 (0.3)		
季節性アレルギー	1 (0.3)		
感染症および寄生虫症	29 (8.5)	18 (5.3)	1 (0.3)
細菌感染		1 (0.3)	
気管支炎	1 (0.3)	3 (0.9)	
耳感染		1 (0.3)	
せつ	1 (0.3)		
胃腸炎	2 (0.6)		
咬傷感染	1 (0.3)		
インフルエンザ	4 (1.2)	3 (0.9)	
喉頭炎		1 (0.3)	
限局性感染	1 (0.3)		
細菌性下気道感染		1 (0.3)	
鼻咽頭炎	15 (4.4)	4 (1.2)	
咽頭炎	4 (1.2)		1 (0.3)
肺炎		1 (0.3)	
鼻炎	3 (0.9)	1 (0.3)	
副鼻腔炎	1 (0.3)	1 (0.3)	
扁桃炎		1 (0.3)	
歯膿瘍		1 (0.3)	
歯感染	1 (0.3)		

表 2.7.6.5.3-39　重症度別有害事象－治療期－（治験薬投与例）（続き）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
傷害、中毒および処置合併症	12 (3.5)	2 (0.6)	5 (1.5)
偶発的過量投与	8 (2.3)	1 (0.3)	
アルコール中毒			1 (0.3)
挫傷	2 (0.6)		
転倒			1 (0.3)
頭部損傷			1 (0.3)
損傷			1 (0.3)
企図的過量投与	3 (0.9)		
関節捻挫		1 (0.3)	
腱断裂			1 (0.3)
外傷性骨折	1 (0.3)		
臨床検査	4 (1.2)	8 (2.3)	1 (0.3)
血圧上昇		2 (0.6)	
血中トリグリセリド増加		2 (0.6)	
心電図T波振幅減少	1 (0.3)		
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加		2 (0.6)	1 (0.3)
単球数増加		1 (0.3)	
プロトロンビン時間短縮	1 (0.3)		
体重減少	1 (0.3)	2 (0.6)	
体重増加	1 (0.3)		
代謝および栄養障害	10 (2.9)	12 (3.5)	2 (0.6)
アルコール不耐性		1 (0.3)	
食欲減退	6 (1.8)	9 (2.6)	1 (0.3)
高コレステロール血症	3 (0.9)		
過食		1 (0.3)	
高トリグリセリド血症	1 (0.3)	1 (0.3)	
低コレステロール血症		1 (0.3)	
食欲亢進	1 (0.3)		
ラクトース不耐性			1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	7 (2.1)	17 (5.0)	3 (0.9)
関節痛	1 (0.3)		
関節炎		1 (0.3)	
背部痛	1 (0.3)	6 (1.8)	
骨痛	1 (0.3)		
椎間板突出			1 (0.3)
筋拘縮	1 (0.3)	1 (0.3)	
筋肉疲労			1 (0.3)
筋痙縮		4 (1.2)	1 (0.3)
筋緊張	1 (0.3)	1 (0.3)	
筋力低下		1 (0.3)	
筋骨格系胸痛	1 (0.3)	1 (0.3)	

表 2.7.6.5.3-39　重症度別有害事象－治療期－（治験薬投与例）（続き）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
筋骨格系および結合組織障害			
筋骨格硬直	1 (0.3)		
筋肉痛	1 (0.3)	3 (0.9)	
足底筋膜炎		1 (0.3)	
変形性脊椎症	1 (0.3)		
靭帯骨棘		1 (0.3)	
腱炎		1 (0.3)	
神経系障害	46 (13.5)	61 (17.9)	11 (3.2)
味覚消失		3 (0.9)	
健忘	1 (0.3)		
平衡障害	2 (0.6)		1 (0.3)
注意力障害	4 (1.2)		1 (0.3)
浮動性めまい	18 (5.3)	28 (8.2)	6 (1.8)
味覚異常	7 (2.1)	5 (1.5)	
頭痛	22 (6.5)	18 (5.3)	3 (0.9)
過眠症	1 (0.3)	2 (0.6)	
筋緊張亢進		1 (0.3)	
感覚鈍麻			1 (0.3)
筋緊張低下		1 (0.3)	
精神的機能障害	2 (0.6)		
錯感覚	2 (0.6)	5 (1.5)	1 (0.3)
睡眠の質低下	1 (0.3)	1 (0.3)	
精神運動亢進	1 (0.3)	1 (0.3)	
鎮静		2 (0.6)	
感覚障害	1 (0.3)		1 (0.3)
傾眠	10 (2.9)	4 (1.2)	
くも膜下出血			1 (0.3)
失神	1 (0.3)		
振戦	8 (2.3)	5 (1.5)	1 (0.3)

表 2.7.6.5.3-39　重症度別有害事象－治療期－（治験薬投与例）（続き）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
精神障害	28 (8.2)	38 (11.1)	23 (6.7)
異常な夢		1 (0.3)	
攻撃性		1 (0.3)	
激越	2 (0.6)	1 (0.3)	
アルコール乱用			1 (0.3)
アルコール離脱症候群	1 (0.3)	4 (1.2)	1 (0.3)
アルコール症		2 (0.6)	1 (0.3)
不安	5 (1.5)	5 (1.5)	1 (0.3)
無感情	2 (0.6)	1 (0.3)	
錯乱状態	2 (0.6)	3 (0.9)	2 (0.6)
譫妄	1 (0.3)		
抑うつ気分		4 (1.2)	
うつ病			1 (0.3)
現実感消失	1 (0.3)	1 (0.3)	
感情的苦悩	1 (0.3)		
多幸気分	1 (0.3)		
幻聴			1 (0.3)
初期不眠症	1 (0.3)		
不眠症	15 (4.4)	21 (6.2)	13 (3.8)
リビドー減退	1 (0.3)	3 (0.9)	1 (0.3)
リビド消失	1 (0.3)		
精神障害	1 (0.3)		
中期不眠症	1 (0.3)	1 (0.3)	
神経過敏	2 (0.6)		
悪夢			1 (0.3)
パニック発作			1 (0.3)
被害妄想			1 (0.3)
落ち着きのなさ		1 (0.3)	
睡眠障害		2 (0.6)	
体感幻覚	1 (0.3)		
昏眠		1 (0.3)	
ストレス		1 (0.3)	
緊張	1 (0.3)		
思考異常		1 (0.3)	
腎および尿路障害	4 (1.2)	1 (0.3)	1 (0.3)
多尿	2 (0.6)		
蛋白尿	1 (0.3)		
腎仙痛			1 (0.3)
尿失禁		1 (0.3)	
尿閉		1 (0.3)	
尿臭異常	1 (0.3)		

表 2.7.6.5.3-39　重症度別有害事象－治療期－（治験薬投与例）（続き）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
生殖系および乳房障害	2 (0.6)	1 (0.3)	
勃起不全 {ss}	1 (0.4)		
子宮ポリープ {ss}		1 (1.1)	
精索静脈瘤	1 (0.3)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (1.5)	1 (0.3)	
息詰まり感		1 (0.3)	
咳嗽	2 (0.6)		
呼吸困難	1 (0.3)		
口腔咽頭痛	2 (0.6)		
皮膚および皮下組織障害	9 (2.6)	12 (3.5)	4 (1.2)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.3)		
接触性皮膚炎	1 (0.3)		
斑状出血		1 (0.3)	
紅斑	1 (0.3)		
多汗症	4 (1.2)	8 (2.3)	3 (0.9)
寝汗		1 (0.3)	
そう痒症	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)
紅斑性皮疹		1 (0.3)	
蕁麻疹	1 (0.3)		
外科および内科処置		1 (0.3)	
アルコールの解毒		1 (0.3)	
血管障害	11 (3.2)	9 (2.6)	
拡張期高血圧		1 (0.3)	
潮紅	1 (0.3)		
ほてり	3 (0.9)	1 (0.3)	
高血圧	4 (1.2)	7 (2.1)	
末梢冷感	1 (0.3)		
血栓性静脈炎	1 (0.3)		
静脈血栓症	1 (0.3)		

MedDRA/J Version 13.0

For patients with more than one occurence of the same adverse event the most severe assessment is used

Adverse events with empty severity values are treated as severe

{ss} Sex specific.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 176＞

表 2.7.6.5.3-40　重症度別有害事象－退薬期－（治験薬投与例）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
Placebo-Placebo, Number of Patients = 210, Men = 157, Women = 53	12 (5.7)	12 (5.7)	3 (1.4)
血液およびリンパ系障害	1 (0.5)		
血小板減少症	1 (0.5)		
胃腸障害	3 (1.4)		1 (0.5)
腹部膨満	1 (0.5)		
腹痛	1 (0.5)		1 (0.5)
下痢	1 (0.5)		
消化器痛	1 (0.5)		
全身障害および投与局所様態	1 (0.5)	1 (0.5)	
無力症	1 (0.5)		
非心臓性胸痛		1 (0.5)	
感染症および寄生虫症	5 (2.4)	5 (2.4)	
気管支炎	1 (0.5)	1 (0.5)	
インフルエンザ	1 (0.5)		
鼻咽頭炎		3 (1.4)	
鼻炎	3 (1.4)		
ウイルス性上気道感染		1 (0.5)	
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
偶発的過量投与	1 (0.5)		
足関節部骨折		1 (0.5)	
転倒		1 (0.5)	
企図的過量投与			1 (0.5)
臨床検査	1 (0.5)	1 (0.5)	
INR増加		1 (0.5)	
プロトロンビン時間延長		1 (0.5)	
トランスフェリン増加	1 (0.5)		
筋骨格系および結合組織障害			1 (0.5)
変形性関節症			1 (0.5)
精神障害		3 (1.4)	1 (0.5)
アルコール離脱症候群		1 (0.5)	
不安		3 (1.4)	
うつ病	1 (0.5)		
不眠症		1 (0.5)	
自殺行為			1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1 (0.5)	
咳嗽		1 (0.5)	
外科および内科処置	1 (0.5)		
智歯抜歯	1 (0.5)		

表 2.7.6.5.3-40　重症度別有害事象－退薬期－（治験薬投与例）（続き）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
Nalmefene-Placebo, Number of Patients = 99, Men = 77, Women = 22	7 (7.1)	12 (12.1)	1 (1.0)
心臓障害	1 (1.0)		
頻脈	1 (1.0)		
胃腸障害	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
腹痛		1 (1.0)	
食中毒			1 (1.0)
嘔吐	1 (1.0)		
全身障害および投与局所様態	1 (1.0)		
疲労	1 (1.0)		
肝胆道系障害		1 (1.0)	
アルコール性肝炎		1 (1.0)	
感染症および寄生虫症		5 (5.1)	
胃腸炎		1 (1.0)	
鼻咽頭炎		1 (1.0)	
咽頭炎		1 (1.0)	
鼻炎		1 (1.0)	
細菌性上気道感染		1 (1.0)	
傷害、中毒および処置合併症	3 (3.0)		
企図的過量投与	1 (1.0)		
眼窩周囲血腫	1 (1.0)		
熱傷	1 (1.0)		
臨床検査	1 (1.0)		
白血球数増加	1 (1.0)		
筋骨格系および結合組織障害		1 (1.0)	
背部痛		1 (1.0)	
神経系障害	1 (1.0)	1 (1.0)	
健忘		1 (1.0)	
小脳症候群	1 (1.0)		
精神障害		4 (4.0)	
攻撃性		1 (1.0)	
アルコール症		2 (2.0)	
大うつ病		1 (1.0)	
生殖系および乳房障害		1 (1.0)	
勃起不全 {ss}		1 (1.3)	
社会環境	1 (1.0)		
閉経 {ss}	1 (4.5)		

表 2.7.6.5.3-40　重症度別有害事象－退薬期－（治験薬投与例）（続き）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
Nalmefene-Nalmefene, Number of Patients = 102, Men = 73, Women = 29	6 (5.9)	7 (6.9)	1 (1.0)
心臓障害	1 (1.0)	1 (1.0)	
心房細動		1 (1.0)	
洞性頻脈	1 (1.0)		
耳および迷路障害			1 (1.0)
回転性めまい			1 (1.0)
胃腸障害	1 (1.0)		
悪心	1 (1.0)		
全身障害および投与局所様態		1 (1.0)	
末梢性浮腫		1 (1.0)	
肝胆道系障害		1 (1.0)	
アルコール性肝炎		1 (1.0)	
感染症および寄生虫症	3 (2.9)	3 (2.9)	
胃腸炎	1 (1.0)	1 (1.0)	
インフルエンザ	1 (1.0)		
鼻咽頭炎	1 (1.0)	1 (1.0)	
咽頭炎		1 (1.0)	
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.0)		
挫傷	1 (1.0)		
臨床検査	2 (2.0)		
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)		
心電図T波振幅減少	1 (1.0)		
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)		
筋骨格系および結合組織障害		1 (1.0)	
背部痛		1 (1.0)	
皮膚および皮下組織障害	1 (1.0)	2 (2.0)	
紅斑	1 (1.0)		
発疹		1 (1.0)	
斑状皮疹		1 (1.0)	

MedDRA/J Version 13.0

For patients with more than one occurence of the same adverse event the most severe assessment is used.

Adverse events with empty severity values are treated as severe.

{ss} Sex specific.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 181＞

(4) 重症度別副作用

表 2.7.6.5.3-41　重症度別副作用－治療期－（治験薬投与例）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
Placebo, Number of Patients = 337, Men = 243, Women = 94	49 (14.5)	47 (13.9)	14 (4.2)
心臓障害	1 (0.3)	2 (0.6)	
徐脈	1 (0.3)		
頻脈		2 (0.6)	
耳および迷路障害		1 (0.3)	
耳鳴		1 (0.3)	
眼障害	1 (0.3)		
結膜炎	1 (0.3)		
胃腸障害	20 (5.9)	19 (5.6)	5 (1.5)
腹部膨満	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
腹痛	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)
下腹部痛	1 (0.3)		
上腹部痛	1 (0.3)	3 (0.9)	
便秘	1 (0.3)	2 (0.6)	
齲歯		1 (0.3)	
下痢	3 (0.9)	4 (1.2)	2 (0.6)
口内乾燥	6 (1.8)	1 (0.3)	
消化不良	1 (0.3)		
鼓腸	1 (0.3)		
胃酸過多			1 (0.3)
悪心	8 (2.4)	8 (2.4)	2 (0.6)
排便痛	1 (0.3)		
嘔吐	2 (0.6)	2 (0.6)	
全身障害および投与局所様態	8 (2.4)	6 (1.8)	2 (0.6)
無力症		3 (0.9)	
疲労	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)
体温変動感	1 (0.3)		
インフルエンザ様疾患	1 (0.3)		
易刺激性	1 (0.3)		1 (0.3)
発熱		1 (0.3)	
口渇	3 (0.9)		
肝胆道系障害	1 (0.3)		
肝機能異常	1 (0.3)		
感染症および寄生虫症	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)
インフルエンザ		1 (0.3)	
鼻咽頭炎		1 (0.3)	
膿胸			1 (0.3)
鼻炎	1 (0.3)		

表 2.7.6.5.3-41　重症度別副作用－治療期－（治験薬投与例）（続き）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
傷害、中毒および処置合併症	6 (1.8)	3 (0.9)	1 (0.3)
偶発的過量投与	4 (1.2)		1 (0.3)
節足動物咬傷	1 (0.3)		
転倒		2 (0.6)	
足骨折	1 (0.3)	1 (0.3)	
損傷		1 (0.3)	
企図的過量投与	1 (0.3)		
臨床検査	5 (1.5)	2 (0.6)	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	1 (0.3)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		1 (0.3)	
血中ビリルビン増加	1 (0.3)		
心電図QT延長	1 (0.3)		
胃内pH低下	1 (0.3)		
肝酵素上昇		1 (0.3)	
体重減少	2 (0.6)		
代謝および栄養障害	4 (1.2)	6 (1.8)	
食欲障害	1 (0.3)		
食欲減退		4 (1.2)	
高コレステロール血症	1 (0.3)		
高ナトリウム血症		1 (0.3)	
食欲亢進	2 (0.6)	1 (0.3)	
2型糖尿病	1 (0.3)		
筋骨格系および結合組織障害	4 (1.2)	2 (0.6)	
筋拘縮		1 (0.3)	
筋骨格系胸痛	2 (0.6)		
筋肉痛	3 (0.9)	1 (0.3)	
神経系障害	24 (7.1)	20 (5.9)	4 (1.2)
浮動性めまい	8 (2.4)	4 (1.2)	1 (0.3)
構語障害	1 (0.3)		
味覚異常		3 (0.9)	
てんかん			1 (0.3)
頭痛	10 (3.0)	8 (2.4)	1 (0.3)
過眠症	1 (0.3)		
片頭痛			1 (0.3)
錯感覚	1 (0.3)		
嗅覚錯誤		1 (0.3)	
精神運動亢進		1 (0.3)	
傾眠	8 (2.4)	5 (1.5)	

表 2.7.6.5.3-41　重症度別副作用－治療期－（治験薬投与例）（続き）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
精神障害	12 (3.6)	15 (4.5)	2 (0.6)
無オルガズム症		1 (0.3)	
不安		2 (0.6)	
錯乱状態	2 (0.6)		
抑うつ気分		1 (0.3)	
うつ病	1 (0.3)		1 (0.3)
失見当識		1 (0.3)	
情動障害	1 (0.3)		
多幸気分	1 (0.3)		
不眠症	7 (2.1)	5 (1.5)	
リビドー減退		2 (0.6)	
神経過敏		1 (0.3)	
パニック発作			1 (0.3)
睡眠障害		2 (0.6)	
早朝覚醒型不眠症		1 (0.3)	
心因性嘔吐		1 (0.3)	
腎および尿路障害		1 (0.3)	
多尿		1 (0.3)	
生殖系および乳房障害	2 (0.6)	1 (0.3)	
勃起不全 {ss}		1 (0.4)	
頻発月経 {ss}	1 (1.1)		
精巣痛 {ss}	1 (0.4)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.3)		
口腔咽頭プラーク	1 (0.3)		
皮膚および皮下組織障害	7 (2.1)		
紅斑	1 (0.3)		
多汗症	1 (0.3)		
痒疹	1 (0.3)		
そう痒症	3 (0.9)		
発疹	2 (0.6)		
毛細血管拡張症	1 (0.3)		
血管障害	3 (0.9)	2 (0.6)	
高血圧	3 (0.9)	2 (0.6)	

表 2.7.6.5.3-41　重症度別副作用－治療期－（治験薬投与例）（続き）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
Nalmefene, Number of Patients = 341, Men = 254, Women = 87	62 (18.2)	87 (25.5)	31 (9.1)
心臓障害	4 (1.2)	3 (0.9)	1 (0.3)
動悸	2 (0.6)		
頻脈	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)
心室性期外収縮		1 (0.3)	
耳および迷路障害		2 (0.6)	1 (0.3)
耳鳴		2 (0.6)	
回転性めまい			1 (0.3)
眼障害	4 (1.2)	2 (0.6)	
眼精疲労	1 (0.3)		
眼刺激	1 (0.3)		
眼瞼浮腫		1 (0.3)	
散瞳		1 (0.3)	
霧視	2 (0.6)		
胃腸障害	31 (9.1)	33 (9.7)	11 (3.2)
腹痛	2 (0.6)	4 (1.2)	
上腹部痛	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)
呼気臭	1 (0.3)		
便秘	1 (0.3)	1 (0.3)	
下痢	2 (0.6)	2 (0.6)	
口内乾燥	6 (1.8)	2 (0.6)	1 (0.3)
消化不良	2 (0.6)	1 (0.3)	
鼓腸		1 (0.3)	
悪心	20 (5.9)	29 (8.5)	8 (2.3)
歯痛		1 (0.3)	
嘔吐	5 (1.5)	5 (1.5)	5 (1.5)
全身障害および投与局所様態	20 (5.9)	19 (5.6)	5 (1.5)
無力症	1 (0.3)	6 (1.8)	2 (0.6)
胸痛		1 (0.3)	
悪寒	4 (1.2)	1 (0.3)	
疲労	6 (1.8)	6 (1.8)	2 (0.6)
異常感	3 (0.9)	1 (0.3)	
インフルエンザ様疾患	3 (0.9)	1 (0.3)	
易刺激性	1 (0.3)	4 (1.2)	
倦怠感	2 (0.6)		1 (0.3)
製品の異味	1 (0.3)	1 (0.3)	
口渇	2 (0.6)		
肝胆道系障害		2 (0.6)	
アルコール性肝疾患		1 (0.3)	
アルコール性肝炎		1 (0.3)	

表 2.7.6.5.3-41　重症度別副作用－治療期－（治験薬投与例）（続き）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
感染症および寄生虫症	3 (0.9)	1 (0.3)	
気管支炎	1 (0.3)		
耳感染		1 (0.3)	
鼻咽頭炎	1 (0.3)		
咽頭炎	1 (0.3)		
副鼻腔炎	1 (0.3)		
傷害、中毒および処置合併症	3 (0.9)		
偶発的過量投与	3 (0.9)		
臨床検査	2 (0.6)	6 (1.8)	
血圧上昇		1 (0.3)	
血中トリグリセリド増加		2 (0.6)	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加		1 (0.3)	
単球数増加		1 (0.3)	
プロトロンビン時間短縮	1 (0.3)		
体重減少		2 (0.6)	
体重増加	1 (0.3)		
代謝および栄養障害	8 (2.3)	12 (3.5)	1 (0.3)
アルコール不耐性		1 (0.3)	
食欲減退	6 (1.8)	9 (2.6)	1 (0.3)
高コレステロール血症	2 (0.6)		
過食		1 (0.3)	
高トリグリセリド血症		1 (0.3)	
低コレステロール血症		1 (0.3)	
食欲亢進	1 (0.3)		
筋骨格系および結合組織障害	4 (1.2)	7 (2.1)	2 (0.6)
関節炎		1 (0.3)	
筋拘縮	1 (0.3)		
筋肉疲労			1 (0.3)
筋痙縮		3 (0.9)	1 (0.3)
筋緊張	1 (0.3)	1 (0.3)	
筋力低下		1 (0.3)	
筋骨格硬直	1 (0.3)		
筋肉痛	1 (0.3)	2 (0.6)	

表 2.7.6.5.3-41　重症度別副作用－治療期－（治験薬投与例）（続き）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
神経系障害	40 (11.7)	52 (15.2)	10 (2.9)
味覚消失		3 (0.9)	
健忘	1 (0.3)		
平衡障害	2 (0.6)		1 (0.3)
注意力障害	4 (1.2)		1 (0.3)
浮動性めまい	18 (5.3)	28 (8.2)	6 (1.8)
味覚異常	7 (2.1)	5 (1.5)	
頭痛	21 (6.2)	14 (4.1)	3 (0.9)
過眠症	1 (0.3)	2 (0.6)	
筋緊張亢進		1 (0.3)	
感覚鈍麻			1 (0.3)
筋緊張低下		1 (0.3)	
精神的機能障害	2 (0.6)		
錯感覚	2 (0.6)	5 (1.5)	1 (0.3)
睡眠の質低下	1 (0.3)	1 (0.3)	
精神運動亢進	1 (0.3)	1 (0.3)	
鎮静		2 (0.6)	
感覚障害	1 (0.3)		1 (0.3)
傾眠	9 (2.6)	4 (1.2)	
振戦	2 (0.6)		1 (0.3)
精神障害	20 (5.9)	28 (8.2)	19 (5.6)
異常な夢		1 (0.3)	
攻撃性		1 (0.3)	
激越	2 (0.6)	1 (0.3)	
アルコール症		2 (0.6)	
不安	3 (0.9)	4 (1.2)	1 (0.3)
無感情	2 (0.6)	1 (0.3)	
錯乱状態	2 (0.6)	3 (0.9)	2 (0.6)
譫妄	1 (0.3)		
抑うつ気分		2 (0.6)	
現実感消失	1 (0.3)	1 (0.3)	
感情的苦悩	1 (0.3)		
多幸気分	1 (0.3)		
幻聴			1 (0.3)
初期不眠症	1 (0.3)		
不眠症	10 (2.9)	17 (5.0)	13 (3.8)
リビドー減退		3 (0.9)	1 (0.3)
リビド消失	1 (0.3)		
精神障害	1 (0.3)		
中期不眠症	1 (0.3)	1 (0.3)	
神経過敏	1 (0.3)		
悪夢			1 (0.3)
パニック発作			1 (0.3)
被害妄想			1 (0.3)

表 2.7.6.5.3-41　重症度別副作用－治療期－（治験薬投与例）（続き）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
精神障害			
落ち着きのなさ	1 (0.3)		
睡眠障害		1 (0.3)	
体感幻覚	1 (0.3)		
昏眠		1 (0.3)	
緊張	1 (0.3)		
思考異常		1 (0.3)	
腎および尿路障害	4 (1.2)		1 (0.3)
多尿	2 (0.6)		
蛋白尿	1 (0.3)		
腎仙痛			1 (0.3)
尿臭異常	1 (0.3)		
生殖系および乳房障害	1 (0.3)		
勃起不全 {ss}	1 (0.4)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.6)	1 (0.3)	
息詰まり感		1 (0.3)	
咳嗽	1 (0.3)		
呼吸困難	1 (0.3)		
皮膚および皮下組織障害	5 (1.5)	11 (3.2)	4 (1.2)
多汗症	4 (1.2)	8 (2.3)	3 (0.9)
寝汗		1 (0.3)	
そう痒症	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)
紅斑性皮疹		1 (0.3)	
血管障害	6 (1.8)	5 (1.5)	
拡張期高血圧		1 (0.3)	
潮紅	1 (0.3)		
ほてり	3 (0.9)	1 (0.3)	
高血圧	1 (0.3)	3 (0.9)	
末梢冷感	1 (0.3)		

MedDRA/J Version 13.0

For patients with more than one occurence of the same adverse event the most severe assessment is used.

Adverse events with empty severity values are treated as severe.

{ss} Sex specific.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 177＞

表 2.7.6.5.3-42　重症度別副作用－退薬期－（治験薬投与例）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
Placebo-Placebo, Number of Patients = 210, Men = 157, Women = 53	2 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.0)
血液およびリンパ系障害	1 (0.5)		
血小板減少症	1 (0.5)		
胃腸障害	2 (1.0)		1 (0.5)
腹痛	1 (0.5)		1 (0.5)
下痢	1 (0.5)		
消化器痛	1 (0.5)		
傷害、中毒および処置合併症			1 (0.5)
企図的過量投与			1 (0.5)
臨床検査		1 (0.5)	
INR増加		1 (0.5)	
プロトロンビン時間延長		1 (0.5)	
精神障害			1 (0.5)
アルコール離脱症候群		1 (0.5)	
不安		1 (0.5)	
うつ病	1 (0.5)		
自殺行為			1 (0.5)
Nalmefene-Placebo, Number of Patients = 99, Men = 77, Women = 22	3 (3.0)	3 (3.0)	
胃腸障害	1 (1.0)		
嘔吐	1 (1.0)		
全身障害および投与局所様態	1 (1.0)		
疲労	1 (1.0)		
神経系障害	1 (1.0)		
小脳症候群	1 (1.0)		
精神障害		2 (2.0)	
攻撃性		1 (1.0)	
アルコール症		1 (1.0)	
生殖系および乳房障害		1 (1.0)	
勃起不全 {ss}		1 (1.3)	
Nalmefene-Nalmefene, Number of Patients = 102, Men = 73, Women = 29	2 (2.0)	1 (1.0)	
胃腸障害	1 (1.0)		
悪心	1 (1.0)		
臨床検査	1 (1.0)		
心電図T波振幅減少	1 (1.0)		
皮膚および皮下組織障害		1 (1.0)	
発疹		1 (1.0)	

MedDRA/J Version 13.0

For patients with more than one occurence of the same adverse event the most severe assessment is used.

Adverse events with empty severity values are treated as severe.

{ss} Sex specific

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 182＞

(5) 重篤な有害事象一覧表

表 2.7.6.5.3-43　重篤な有害事象一覧表（無作為化例）

Site	Treatment group	Patient/Sex/Age/Race/ Weight at baseline	Days on IMP	Preferred term	Verbatim	AE start date	Days since first IMP	Days since last-IMP	Duration	Action taken	Causality	Intensity	Outcome
[redacted]	Placebo	[redacted]	1	アルコール中毒	Alcohol intoxication	[redacted]20[redacted]	4	4	24 days	1,3	NR	Severe	1
			1	薬物毒性	Zopiclone intoxication	[redacted]20[redacted]	4	4	24 days	1,3	NR	Severe	1
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	191	アルコール中毒者	Havy drinking	[redacted]20[redacted]	-10		15 days	0	NR	Severe	1
[redacted]	Placebo	[redacted]	164	急性膵炎	Acute panchreatitis	[redacted]20[redacted]	109	1	39 days	0	NR	Severe	1
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	68	心筋梗塞	Myocardial infarction	[redacted]20[redacted]	33	0	1 day	1,3	NR	Severe	1
	Placebo	[redacted]	183	企図的過量投与	Intentional overdose of ixprim without suicidal intention	[redacted]20[redacted]	156	1	1 day	0	NR	Severe	1
[redacted]	Placebo	[redacted]	65	腓骨骨折	Left perone broke	[redacted]20[redacted]	32	0	171 days	1,3	NR	Severe	1
			65	脛骨骨折	Left tibia broke	[redacted]20[redacted]	32	0	171 days	1,3	NR	Severe	1
[redacted]	Placebo	[redacted]		アルコールの解毒	Hospitalisation for alcohol weaning	[redacted]20[redacted]			8 days	0	NR	Severe	1
		[redacted]	169	皮下組織膿瘍	Abscess on the buttock	[redacted]20[redacted]	147	1	1 day	1,3	NR	Severe	3
		[redacted]	150	偶発的過量投与	`accidental overdosage on paracetamol`	[redacted]20[redacted]	148	0	2 days	1	NR	Severe	1
			150	肺炎	Pneumonia	[redacted]20[redacted]	148	0	39 days	1,3	NR	Moderate	1

表 2.7.6.5.3-43　重篤な有害事象一覧表（無作為化例）（続き）

Site	Treatment group	Patient/Sex/Age/Race/ Weight at baseline	Days on IMP	Preferred term	Verbatim	AE start date	Days since first IMP	Days since last-IMP	Duration	Action taken	Causality	Intensity	Outcome
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	126	アルコール症	Heavy relapse of severe alcoholism	[redacted]20[redacted]	118	19	139 days	1,3	NR	Severe	1
		[redacted]	203	腱断裂	Left shoulder tendon rupture	[redacted]20[redacted]	91	0		1	NR	Severe	2
	Placebo	[redacted]	208	直腸出血	Rectorrhagia	[redacted]20[redacted]	238	31	16 days	0	NR	Mild	1
			208	低血圧	Low blood pressure.	[redacted]20[redacted]	249	42	9 days	0	NR	Mild	1
		[redacted]	203	胆管癌	Cholangiocarcinome metastatic	[redacted]20[redacted]	240	38		1	NR	Severe	4
[redacted]	Placebo	[redacted]	194	浮動性めまい	Dizzy turn	[redacted]20[redacted]	130	1	11 hours	0	NR	Moderate	1
		[redacted]	1	アルコール乱用	Massive alcohol ingestion	[redacted]20[redacted]	-2		2 days	1,3	NR	Severe	1
		[redacted]	205	てんかん	Epileptic seizure	[redacted]20[redacted]	50	0	1 day	0	POS	Severe	1
[redacted]	Placebo	[redacted]	84	企図的過量投与	intentionaloverdose of investigational product(purpose was to try increase of therapeutical effect)	[redacted]20[redacted]	77	0		0	NR	Moderate	1
		[redacted]	196	動脈炎	Arteritis ofinfrarenal abdominal aorta and left common iliac artery	[redacted]20[redacted]	152	0	25 days	1	NR	Severe	1

表 2.7.6.5.3-43　重篤な有害事象一覧表（無作為化例）（続き）

Site	Treatment group	Patient/Sex/Age/Race/ Weight at baseline	Days on IMP	Preferred term	Verbatim	AE start date	Days since first IMP	Days since last-IMP	Duration	Action taken	Causality	Intensity	Outcome
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	87	アルコール症	Hospitalization due to alcoholism relapse	[redacted]20[redacted]	203	117		1	NR	Moderate	2
[redacted]	Placebo	[redacted]		肝障害	Hospitalization due to worsening of liver impairment	[redacted]20[redacted]			4 days	1,3	NR	Severe	5
				肝の悪性新生物	Hepatocellular carcinoma - hospitalization in department of surgery to remove hepatocellular carcinoma of recent diagnosis	[redacted]20[redacted]				1,3	NR	Severe	4
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	91	転倒	Fall to the ground	[redacted]20[redacted]	91	1	5 minutes	0	NR	Severe	1
			91	くも膜下出血	Subarachnoidal heamorrhages	[redacted]20[redacted]	91	1	37 days	0	NR	Severe	1

表 2.7.6.5.3-43　重篤な有害事象一覧表（無作為化例）（続き）

Site	Treatment group	Patient/Sex/Age/Race/ Weight at baseline	Days on IMP	Preferred term	Verbatim	AE start date	Days since first IMP	Days since last-IMP	Duration	Action taken	Causality	Intensity	Outcome
[redacted]	Placebo	[redacted]	91	膿胸	Right pleural cavity empyema icd-10: j86.9	[redacted]20[redacted]	97	7	47 days	1,3	POS	Severe	1
		[redacted]	201	企図的過量投与	Imp overdosage. the patient took 6 imp tablets (intentional overdose) try of suicide	[redacted]20[redacted]	200	0		1	PRO	Severe	1
			201	自殺行為	Suicidal behavior under alcohol	[redacted]20[redacted]	200	0	20 hours 30 minutes	1	PRO	Severe	1
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	44	突然死	Sudden death	[redacted]20[redacted]	46	3	1 day	3	NR	Severe	5
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	181	頭部損傷	Injury of skull after beating	[redacted]20[redacted]	118	16	30 days	1	NR	Severe	1

MedDRA/J Version 13.0

[redacted]

Action taken: 0 = No action taken, 1 = Change in concomitant medication, 2 = Change in IMP, 3 = Patient withdrawal

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

Outcome: 1 = Recovered, 2 = Recovering, 3 = Recovered with sequelae, 4 = Not recovered, 5 = Death

Days on IMP: Duration from the first dose to the last dose.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Listing 10＞

(6) 投与中止に至った有害事象

表 2.7.6.5.3-44 投与中止に至った有害事象－治療期－（治験薬投与例）

System organ class Preferred term	Placebo n (%)	Nalmefene n (%)
Number of Patients	337	341
Men	243 (72.1)	254 (74.5)
Women	94 (27.9)	87 (25.5)
Patients with TEAEs Leading to Withdrawal	20 (5.9)	23 (6.7)
心臓障害		2 (0.6)
心筋梗塞		1 (0.3)
頻脈		1 (0.3)
胃腸障害	1 (0.3)	6 (1.8)
腹痛		1 (0.3)
下痢	1 (0.3)	
悪心		4 (1.2)
嘔吐		3 (0.9)
全身障害および投与局所様態		4 (1.2)
無力症		1 (0.3)
疲労		1 (0.3)
異常感		1 (0.3)
突然死		1 (0.3)
肝胆道系障害	2 (0.6)	
肝機能異常	1 (0.3)	
アルコール性肝炎	1 (0.3)	
感染症および寄生虫症	3 (0.9)	
肺炎	1 (0.3)	
膿胸	1 (0.3)	
皮下組織膿瘍	1 (0.3)	
傷害、中毒および処置合併症	3 (0.9)	1 (0.3)
アルコール中毒	1 (0.3)	1 (0.3)
薬物毒性	1 (0.3)	
腓骨骨折	1 (0.3)	
損傷	1 (0.3)	
脛骨骨折	1 (0.3)	
神経系障害		8 (2.3)
浮動性めまい		8 (2.3)
頭痛		1 (0.3)
精神障害	11 (3.3)	9 (2.6)
アルコール離脱症候群	1 (0.3)	1 (0.3)
アルコール症	1 (0.3)	1 (0.3)
不安	2 (0.6)	2 (0.6)
錯乱状態		1 (0.3)
うつ病	5 (1.5)	1 (0.3)
幻聴		1 (0.3)
不眠症		2 (0.6)
リビドー減退	1 (0.3)	
大うつ病	2 (0.6)	
被害妄想		1 (0.3)

表 2.7.6.5.3-44　投与中止に至った有害事象－治療期－（治験薬投与例）（続き）

System organ class Preferred term	Placebo n (%)	Nalmefene n (%)
生殖系および乳房障害	1 (0.3)	
精巣上体炎 {ss}	1 (0.4)	
皮膚および皮下組織障害		2 (0.6)
多汗症		1 (0.3)
そう痒症		1 (0.3)

MedDRA/J Version 13.0

Patients are only counted once for each SOC/Preferred Term.

{ss} Sex specific

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 194＞

(7) 投与中止に至った有害事象一覧表

表 2.7.6.5.3-45 投与中止に至った有害事象一覧表（無作為化例）

Site	Treatment group	Patient/Sex/Age/Race/ Weight at baseline	Days on IMP	Preferred term	Verbatim	AE start date	Days since first IMP	Days since last-IMP	Duration	Action taken	Causality	Intensity	SAE	Outcome
[redacted]	Placebo	[redacted]	1	アルコール中毒	Alcohol intoxication	[redacted]20[redacted]	4	4	24 days	1,3	NR	Severe	Y	1
			1	薬物毒性	Zopiclone intoxication	[redacted]20[redacted]	4	4	24 days	1,3	NR	Severe	Y	1
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	1	錯乱状態	Confusion	[redacted]20[redacted]	1	1	1 day	3	POS	Moderate	N	1
			1	浮動性めまい	Dizziness	[redacted]20[redacted]	1	1	1 day	3	POS	Moderate	N	1
			1	疲労	Exhaused	[redacted]20[redacted]	1	1	1 day	3	POS	Moderate	N	1
[redacted]	Placebo	[redacted]	51	背部痛	Back pain	[redacted]20[redacted]	-3		41 days	1,3	NR	Moderate	N	1
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	93	腹痛	Abdominal pain due to imp	[redacted]20[redacted]	82	5		3	PRO	Moderate	N	4
[redacted]	Placebo	[redacted]	6	不安	Anguish	[redacted]20[redacted]	5	0	10 hours	3	POS	Moderate	N	1
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	1	アルコール中毒	Alcohol intoxication	[redacted]20[redacted]	1	1	5 hours	1,3	NR	Severe	N	1
[redacted]	Placebo	[redacted]	140	精巣上体炎	Epididymitys	[redacted]20[redacted]	160	21		1,3	NR	Severe	N	4
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	61	不眠症	Insomnia	[redacted]20[redacted]	0	0	61 days	3	POS	Severe	N	1
			61	浮動性めまい	Dizziness	[redacted]20[redacted]	29	0	32 days	3	PRO	Mild	N	1
			61	不眠症	Insomnia	[redacted]20[redacted]	61	1	47 days	3	POS	Moderate	N	1
		[redacted]	2	浮動性めまい	Dizziness	[redacted]20[redacted]	0	0	3 days	3	PRO	Severe	N	1
		[redacted]	68	心筋梗塞	Myocardial infarction	[redacted]20[redacted]	33	0	1 day	1,3	NR	Severe	Y	1
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	48	嘔吐	Vomiting	[redacted]20[redacted]	47	0	2 days	3	PRO	Moderate	N	1
[redacted]	Placebo	[redacted]	65	腓骨骨折	Left perone broke	[redacted]20[redacted]	32	0	171 days	1,3	NR	Severe	Y	1
			65	脛骨骨折	Left tibia broke	[redacted]20[redacted]	32	0	171 days	1,3	NR	Severe	Y	1
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	3	浮動性めまい	Dizziness	[redacted]20[redacted]	0	0	3 days	3	PRO	Moderate	N	1

表 2.7.6.5.3-45　投与中止に至った有害事象一覧表（無作為化例）（続き）

Site	Treatment group	Patient/Sex/Age/Race/ Weight at baseline	Days on IMP	Preferred term	Verbatim	AE start date	Days since first IMP	Days since last-IMP	Duration	Action taken	Causality	Intensity	SAE	Outcome
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	1	不安	Not specific and and global feeling of anxiety	[redacted]20[redacted]	0	0	6 hours	3	POS	Mild	N	1
	Placebo	[redacted]	169	皮下組織膿瘍	Abscess on the buttock	[redacted]20[redacted]	147	1	1 day	1,3	NR	Severe	Y	3
		[redacted]	150	肺炎	Pneumonia	[redacted]20[redacted]	148	0	39 days	1,3	NR	Moderate	Y	1
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	126	アルコール症	Heavy relapse of severe alcoholism	[redacted]20[redacted]	118	19	139 days	1,3	NR	Severe	Y	1
		[redacted]	219	大うつ病	Major depressive episode	[redacted]20[redacted]	194	0		1,3	NR	Moderate	N	2
		[redacted]		悪心	Nausea	[redacted]20[redacted]				3	PRO	Moderate	N	2
				多汗症	Sweating	[redacted]20[redacted]				3	PRO	Severe	N	2
				失神	Faintness	[redacted]20[redacted]				3	PRO	Mild	N	2
	Placebo	[redacted]	142	アルコール症	Heavy alcohol relpase	[redacted]20[redacted]	130	0	14 days	1,3	NR	Severe	N	1
			142	大うつ病	Major depressive episode	[redacted]20[redacted]	138	0		3	NR	Severe	N	4
		[redacted]	67	うつ病	Depressive episode	[redacted]20[redacted]	55	0		1,3	NR	Severe	N	4
		[redacted]	148	うつ病	Reactional depression	[redacted]20[redacted]	159	12		1,3	NR	Severe	N	4
		[redacted]	194	大うつ病	Major depressive episode	[redacted]20[redacted]	166	6		1,3	NR	Moderate	N	4
		[redacted]	96	うつ病	Depression	[redacted]20[redacted]	63	0	77 days	3	NR	Moderate	N	1
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	10	浮動性めまい	Dizziness	[redacted]20[redacted]	0	0	16 days	3	PRO	Moderate	N	1

表 2.7.6.5.3-45　投与中止に至った有害事象一覧表（無作為化例）（続き）

Site	Treatment group	Patient/Sex/Age/Race/ Weight at baseline	Days on IMP	Preferred term	Verbatim	AE start date	Days since first IMP	Days since last-IMP	Duration	Action taken	Causality	Intensity	SAE	Outcome
[redacted]	Placebo	[redacted]	1	アルコール乱用	Massive alcohol ingestion	[redacted]20[redacted]	-2		2 days	1,3	NR	Severe	Y	1
			1	企図的過量投与	Nalmefene intentional ingestion of 6 tabs for unknown reason. no symptom reported from the overdosage	[redacted]20[redacted]	0	0	1 day	3	NR	Severe	N	1
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	84	不眠症	Insomnia	[redacted]20[redacted]	0	0	115 days	1,3	PRO	Severe	N	1
			84	無力症	Asthenia of musculosystem	[redacted]20[redacted]	0	0	115 days	3	PRO	Severe	N	1
			84	浮動性めまい	Dizziness	[redacted]20[redacted]	1	0	114 days	3	PRO	Moderate	N	1
		[redacted]	39	異常感	Feeling of head in the cotton	[redacted]20[redacted]	0	0	44 days	3	PRO	Moderate	N	1
			39	悪心	Nausea	[redacted]20[redacted]	2	0	42 days	3	PRO	Moderate	N	1
			39	浮動性めまい	Dizziness.	[redacted]20[redacted]	2	0	42 days	3	PRO	Moderate	N	1
			39	嘔吐	Vomiting	[redacted]20[redacted]	34	0	6 days	3	POS	Severe	N	1
	Placebo	[redacted]	84	うつ病	Syndrom depressive (increase progressivly)	[redacted]20[redacted]	27	2		1,3	NR	Moderate	N	4
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	36	うつ病	Depression syndrom	[redacted]20[redacted]	50	15		1,3	NR	Severe	N	4
		[redacted]	32	悪心	Nausea	[redacted]20[redacted]	27	0	5 days	3	PRO	Severe	N	1
[redacted]	Placebo	[redacted]	9	下痢	Diarrhea	[redacted]20[redacted]	7	0	3 days	1,3	POS	Moderate	N	1
[redacted]	Placebo	[redacted]	27	抑うつ気分	Mood depressed	[redacted]20[redacted]	-5		82 days	3	POS	Mild	N	1

表 2.7.6.5.3-45　投与中止に至った有害事象一覧表（無作為化例）（続き）

Site	Treatment group	Patient/Sex/Age/Race/ Weight at baseline	Days on IMP	Preferred term	Verbatim	AE start date	Days since first IMP	Days since last-IMP	Duration	Action taken	Causality	Intensity	SAE	Outcome
[redacted]	Placebo	[redacted]		不安	Anxiety	[redacted]20[redacted]				1,3	NR	Moderate	N	4
		[redacted]		アルコール中毒	Acute alcohol intoxication	[redacted]20[redacted]			2 days	1,3	NR	Moderate	N	1
		[redacted]	84	うつ病	Depressive syndrome	[redacted]20[redacted]	65	0		1,3	POS	Severe	N	4
[redacted]	Placebo	[redacted]		肝障害	Hospitalization due to worsening of liver impairment	[redacted]20[redacted]			4 days	1,3	NR	Severe	Y	5
				肝の悪性新生物	Hepatocellular carcinoma - hospitalization in department of surgery to remove hepatocellular carcinoma of recent diagnosis	[redacted]20[redacted]				1,3	NR	Severe	Y	4
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	25	悪心	Nausea	[redacted]20[redacted]	17	0	1 hour	3	PRO	Moderate	N	1
			25	頻脈	Tachycardia	[redacted]20[redacted]	17	0	1 hour	3	PRO	Moderate	N	1
			25	嘔吐	Vomit	[redacted]20[redacted]	17	0	1 hour	3	PRO	Mild	N	1
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	4	そう痒症	Itchiness	[redacted]20[redacted]	0	0	2 days	3	PRO	Severe	N	1
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	1	多汗症	Hyperhidrosis	[redacted]20[redacted]	0	0	5 hours	3	PRO	Severe	N	1

表 2.7.6.5.3-45　投与中止に至った有害事象一覧表（無作為化例）（続き）

Site	Treatment group	Patient/Sex/Age/Race/ Weight at baseline	Days on IMP	Preferred term	Verbatim	AE start date	Days since first IMP	Days since last-IMP	Duration	Action taken	Causality	Intensity	SAE	Outcome
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	55	幻聴	Imperative audible hallucinations: "...that i have to do something", "that i have to go to the living room"	[redacted]20[redacted]	50	0	65 days	1,3	PRO	Severe	N	1
			55	被害妄想	Persecutory delusions	[redacted]20[redacted]	50	0	65 days	1,3	POS	Severe	N	1
	Placebo	[redacted]	91	膿胸	Right pleural cavity empyema icd-10: j86.9	[redacted]20[redacted]	97	7	47 days	1,3	POS	Severe	Y	1
		[redacted]	111	高コレステロール血症	Hypercholesterolemia	[redacted]20[redacted]	-8			3	POS	Mild	N	2
			111	損傷	Injurypalm right,cut.no acident,patient was inatttentive	[redacted]20[redacted]	40	0	71 days	3	POS	Moderate	N	1
			111	肝機能異常	Hepatic disorder,hepatic malfunction due to alcohol intake	[redacted]20[redacted]	89	0		3	POS	Mild	N	2
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	44	突然死	Sudden death	[redacted]20[redacted]	46	3	1 day	3	NR	Severe	Y	5
	Placebo	[redacted]	20	アルコール離脱症候群	Alcohol withdrawal symptoms	[redacted]20[redacted]	19	0	4 days	3	NR	Moderate	N	1

表 2.7.6.5.3-45　投与中止に至った有害事象一覧表（無作為化例）（続き）

Site	Treatment group	Patient/Sex/Age/Race/ Weight at baseline	Days on IMP	Preferred term	Verbatim	AE start date	Days since first IMP	Days since last-IMP	Duration	Action taken	Causality	Intensity	SAE	Outcome
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	1	浮動性めまい	Dizziness	[redacted]20[redacted]	0	0	18 hours 30 minutes	3	PRO	Moderate	N	1
			1	頭痛	Headache	[redacted]20[redacted]	0	0	18 hours 30 minutes	3	PRO	Moderate	N	1
			1	悪心	Nausea	[redacted]20[redacted]	0	0	18 hours 30 minutes	3	PRO	Moderate	N	1
	Placebo	[redacted]	99	アルコール性肝炎	Alkoholic hepatitis	[redacted]20[redacted]	99	1		3	NR	Moderate	N	2
		[redacted]	155	リビドー減退	Decreased libido	[redacted]20[redacted]	0	0	184 days	3	PRO	Moderate	N	1
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	1	アルコール離脱症候群	Alcohol withdrawal syndrome.	[redacted]20[redacted]	0	0	1 day	3	NR	Mild	N	1
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	108	不安	Anxiety	[redacted]20[redacted]	70	0		1,3	NR	Mild	N	4
	Placebo	[redacted]	39	不安	Worse anxiety	[redacted]20[redacted]	29	1		3	NR	Severe	N	4

MedDRA/J Version 13.0

[redacted]

Action taken: 0 = No action taken, 1 = Change in concomitant medication, 2 = Change in IMP, 3 = Patient withdrawal

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

Outcome: 1 = Recovered, 2 = Recovering, 3 = Recovered with sequelae, 4 = Not recovered, 5 = Death

Days on IMP: Duration from the first dose to the last dose.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Listing 11＞

2.7.6.5.4　アルコール依存症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検長期試験（外国人：12013A 試験，添付資料番号 5.3.5.1-04）【参考資料】

2.7.6.5.4.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	主目的： • 安全性 - アルコール依存症患者にナルメフェン塩酸塩 20 mg を 52 週間，頓用投与したときの長期の安全性及び忍容性をプラセボと比較して評価する。 • 有効性 - アルコール依存症患者にナルメフェン塩酸塩 20 mg を 24 週間，頓用投与したときの飲酒量に対する効果を HDD 数及び TAC を指標として評価する（有効性は治験実施計画書改訂 SA04 で追加した）。 副次目的： • アルコール依存症患者にナルメフェン塩酸塩 20 mg を 24 週間，頓用投与したときの以下の項目に対する効果を評価する。 - 飲酒に関連する指標におけるレスポンダーの割合 - アルコール依存の症状及び臨床状態 - 肝機能検査値及び他の臨床検査値 - 薬剤経済学的項目 • アルコール依存症患者にナルメフェン塩酸塩 20 mg を 52 週間，頓用投与したときの以下の項目に対する長期的治療効果をプラセボと比較して評価する。 - 飲酒量の低減 - アルコール依存の症状及び臨床状態 - 肝機能検査値及び他の臨床検査値 - 薬剤経済学的項目
試験デザイン	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，長期投与
対象	アルコール依存症患者
選択基準	1) 説明文書の読解が可能な患者 2) 同意文書に署名した患者 3) スクリーニング来院時の BAC が 0.02%未満であった患者

項目	内容
	4) DSM-IV-TR に基づきアルコール依存症（診断コード 303.90）と診断されている患者 5) 18 歳以上の男性又は女性患者 6) 定まった住所及び電話番号を有する患者 7) 治験期間中に患者との連絡不能な場合の連絡者を指定できる患者 8) 女性の場合，治験期間中に妊娠を希望しないことに同意し，かつ以下のいずれかに該当する患者 • 適切な避妊法を使用する（適切な避妊法とは，経口/全身用避妊薬，子宮内避妊器具，ペッサリーと殺精子薬の併用，又は男性パートナーのコンドーム使用と殺精子薬の併用と定義した） • ベースラインの 24 ヵ月以上前に最後の自然月経があった • ベースライン以前に避妊手術を受けた • ベースライン以前に子宮摘出術を受けた • 男性との性的活動がない
除外基準	1) スクリーニング来院前 4 週間における HDD 数が 6 日未満であった患者（HDD は男性で 60 g 以上，女性で 40 g 以上のアルコールを消費した日とした） 2) スクリーニング来院前 4 週間に 14 日間を超える連続した断酒日があった患者 3) CIWA-Ar スコアが 10 点以上の患者 4) 以下のいずれかを合併する患者 • 高度の精神障害（精神病，統合失調症，高度のうつ病，摂食障害，双極性障害など） • 反社会性人格障害 • アルコール依存症に優先して治療が必要な障害又は治験治療を妨げるか治療遵守に支障を来す恐れがある障害 5) M.I.N.I.の自殺傾向モジュールに基づき自殺のリスクを有すると評価された患者（質問 C2，C3，C4，C5，又は C6 のいずれかに「はい」と回答した患者） 6) 振戦せん妄又はアルコール離脱性痙攣の病歴を有する患者 7) 本治験及び試験手順の理解に支障を来す恐れがあると治験責任医師が判断した認知障害を有する患者 8) アルコール，大麻，ニコチン，又はベンゾジアゼピン以外の物質乱用が患者によって報告された又は尿薬物検査により明らかとなった患者

項目	内容
	9) てんかん発作，精神遅滞，脳症を有する患者 10) 臨床的に重要な不安定な疾患を有する患者（例，肝機能不全，腎機能不全，心血管系，肺，胃腸，内分泌，神経学的，感染性，腫瘍性，又は代謝性の障害） 11) 臨床的に重要なバイタルサインの異常を有する患者 12) スクリーニング来院時の血液及び尿検体で，AST 又は ALT が基準範囲上限の 3 倍超であるか，臨床検査値の 1 つ以上が基準範囲外であり治験責任医師に臨床的に重要であると判断された患者 13) 臨床的に重要な心電図異常を有する患者 14) 高度の薬物アレルギー又は過敏症の病歴を有する患者 15) 現在又はスクリーニング来院前 3 ヵ月以内で，ジスルフィラム，アカンプロサート，トピラマート，ナルトレキソン，カルビミド，又はオピオイド遮断薬による治療が報告された患者 16) 現在又はスクリーニング来院前 1 週間以内で，オピオイドの刺激薬又は部分刺激薬による治療が報告された患者 17) 前治療禁止薬を使用していた又は併用禁止薬を使用している患者（表 2.7.6.5.4-32 参照），又は治験期間中に併用禁止薬による治療を要する可能性がある患者 18) 安全性，忍容性，又は有効性の評価に支障を来すと治験責任医師が判断した疾患を有する又は薬物療法を受けている患者 19) 現在又はスクリーニング来院前 4 週間以内で，アルコール使用障害の治療又はサポートプログラムに参加している患者（アルコホーリクス・アノニマス，解毒治療，アルコール離脱症状の治療を含む） 20) 何らかの治験薬をスクリーニング来院前の 30 日間又は当該薬の半減期の 5 倍の期間（いずれか長い方）に使用した患者 21) 妊娠又は授乳中の患者 22) 治験実施計画書に不遵守の恐れがある，又は何らかの理由により不適切であると治験責任医師が判断した患者 23) 治験スタッフ又はその近親者 24) 強制治療下の患者 25) 過去にナルメフェンの臨床試験に参加した患者
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

項目	内容
	プラセボ錠：[redacted]/[redacted]，[redacted]/[redacted]
用量及び投与方法	本治験は 2 週間のスクリーニング期，52 週間の治療期（二重盲検），4 週間の後観察期より構成される。治療期では，被験者をナルメフェン群又はプラセボ群のいずれかに 3：1 で無作為割付けした。ナルメフェン塩酸塩錠 20 mg 又はプラセボ錠 1 錠を，治療期で飲酒の恐れがある場合に，飲酒の 1～2 時間前に頓用した。なお，服薬せずに飲酒し始めた場合は，できる限り早く 1 錠服薬した。1 日 1 錠を限度とした。錠剤の分割投与はしないこととした。 （試験デザインの概要，図 2.7.6.5.4-1 参照）
投与期間	治療期 52 週間
目標被験者数	668 例：ナルメフェン群 501 例，プラセボ群 167 例
目標被験者数の設定根拠	Month 6 での推定脱落率 20%，有効性主要評価項目間の相関を 0.7 と仮定して，668 例以上を組入れる計画とした。ベースラインからの HDD 数の変化量の標準偏差を 7 日，TAC の変化量の標準偏差を 36.5 g/日と仮定して被験者数を算出した。668 例をナルメフェン群とプラセボ群に 3 : 1 で無作為割付けした場合，有意水準 5%で HDD 数 3 日及び TAC 12 g/日の効果量を検出できる力は少なくとも 90%である（治験計画時には設定していなかったが，治験実施計画書改訂 SA04 で設定した）。
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 2.7.6.5.4-32 に示した。
評価項目	**有効性** HDD 数，TAC，DRL，NDD 数のベースラインは，TLFB 法により収集したスクリーニング来院前 28 日間の数値から算出した。本治験では 1 ヵ月を 28 日間とした。主要評価項目：HDD 数及び TAC（g/日）のベースラインから Month 6 の変化量 HDD 数は，1 日のアルコール消費量が男性で 60 g 以上，女性で 40 g 以上の日の 1 ヵ月当たりの日数（日/月）と定義した。TAC は，1 ヵ月当たりの平均アルコール消費量（g/日）と定義した。 重要な副次的評価項目：RSDRL RSDRL は，ベースラインで DRL が「Very high」に分類された被験者が「Medium」以下になること，ベースラインで「High」又は「Medium」に分類された被験者が「Low」以下になることと定義した。 その他の副次的評価項目： • CGI-S • CGI-I • CGI-I スコアが 2 点以下となった被験者の割合 • TAC の有効率：TAC が 30%以上，50%以上，又は 70%以上低下

項目	内容
	した被験者の割合 • RLDRL：DRL が「Low」以下となった被験者の割合 • NDD 数 • DrInC-2R • γ-GTP，ALT，MCV • %CDT 薬剤経済学的項目： • SF-36 • EQ-5D • RUMQ-ADP • BMRCQ **安全性** 有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，体重，BMI，12 誘導心電図，POMS
解析方法	• 有効性主要評価項目である HDD 数及び TAC のベースラインからの変化量は，MMRM モデルを用いて，ベースラインでのスコアを共変量，施設，性別，評価時点（Month 1～Month 13），及び治療を固定効果として OC で解析を行い，有意水準 5%で検定した。ベースラインでのスコアと時間の交互作用及び治療と時間の交互作用もモデルに含めた。 • 感度分析では，MMRM（1 ヵ月間の観察データが 14 日未満の被験者を解析に含めない），及び ANCOVA による解析を，1 ヵ月ごとに OC，LOCF，又は BOCF で実施した。 • 事後解析として，PMI を用いた 1 ヵ月ごとの ANCOVA 解析を実施した。PMI は欠測値をプラセボ群の Month 1 時点の平均減少量（性別で調整）で補完した。 • ベースラインでの DRL が「High」又は「Very high」の被験者を対象としてサブグループ解析を実施した。MMRM モデルを用い，有効性主要評価項目と同様の方法で解析した。更にベースラインでの DRL が「High」又は「Very high」の被験者を対象とした事後解析として，ANCOVA による解析を LOCF で実施した。 • 追加解析として，スクリーニング時及び無作為化時で共に HDD 数が 6 日以上かつ DRL が「Medium」以上の被験者を対象として，ナルメフェンとプラセボの比較を，無作為化時の飲酒量-時間-治療の交互作用を含む MMRM モデルを用いて実施した。事後解析

項目	内容
	として，無作為化時の飲酒量-治療の交互作用を含む ANCOVA による LOCF での解析も実施した。
治験依頼者	H.Lundbeck A/S
治験実施医療機関	ポーランド，ウクライナ，ロシアなど計 60 施設
治験期間	2009 年 3 月 24 日～2010 年 11 月 3 日

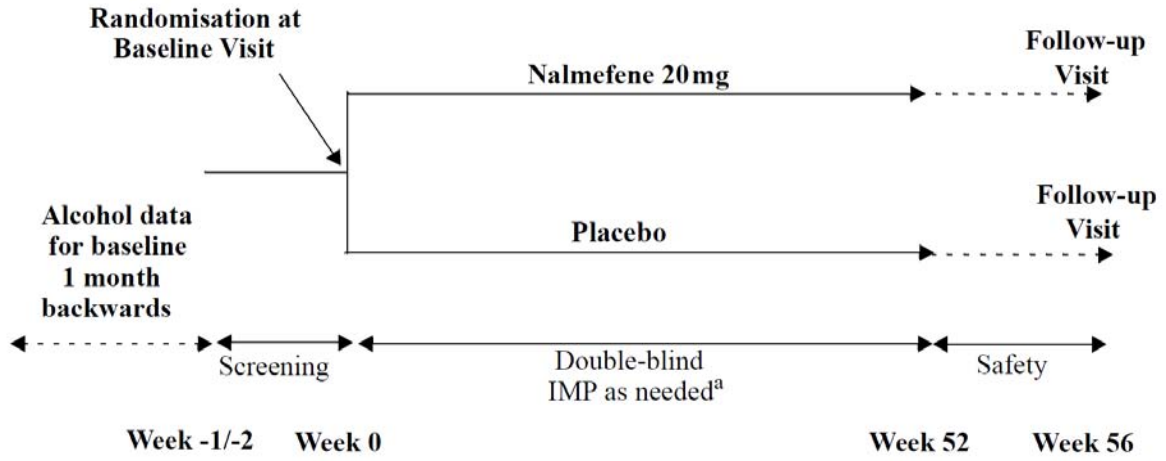


図 2.7.6.5.4-1　　試験デザイン

[a]BRENDA psychosocial programme provided at Weeks 0, 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, and 52.
＜資料番号 5.3.5.1-04：Panel 2＞

2.7.6.5.4.2　治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.5.4-1 に示した。

表 2.7.6.5.4-1　　治験スケジュール

Visit	1[a]	2[b]	3, 4	5, 6	7	8, 9	10	11, 12	13	14, 15, 16	WD[c]	17	18[d]
Week	**-2/-1**	**0**	**1, 2**	**4, 8**	**12**	**16, 20**	**24**	**28, 32**	**36**	**40, 44, 48**		**52**	**56**
Screening/Baseline Procedures and Assessments													
Signed informed consent	√												
Demographics and height	√												
History (medical, psychiatric, neurological, and social)	√												
Alcohol, substance, and smoking history	√												
Serology (HIV, HBsAg, and HCV)	√												
Blood sampling for pharmacogenetics[e]	√												
Urine drug screen	√												
MINI and diagnosis	√												
CIWA-Ar	√	√											
ADS	√												
Inclusion/exclusion criteria	√	√											
Randomisation		√											
Efficacy Assessments													
TLFB	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	
CGI-S	√		√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	
CGI-I			√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	
DrInC-2R, GGT, ALAT, MCV, and CDT	√				√		√		√		√	√	
Pharmaco-economics (SF-36, EQ-5D, RUMQ-ADP, BMRCQ)	√				√		√		√		√	√	
Safety Assessments													
Adverse events		√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
Clinical safety laboratory tests	√				√		√		√		√	√	
Vital signs	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	
Weight	√		√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	
Physical examination	√						√				√	√	
ECGs	√				√		√		√		√	√	
POMS	√		√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	
Other Study Assessments and Procedures													
BAC	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	
BRENDA		√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	
IMP dispensed		√	√	√	√	√	√	√	√	√			
IMP accountability			√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	
Recent and concomitant medication	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	
Pregnancy test	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	

TLFB：TLFB より導出される評価項目は HDD 数，TAC，RSDRL，TAC 有効率，RLDRL，NDD 数。
GGT: γ-GTP, ALAT: ALT
[a]Screening Visit
[b]Baseline Visit
[c]Withdrawal Visit: The Withdrawal Visit was to take place as soon as possible after the patient withdrew.
[d]Safety Follow-up Visit
[e]Alternatively, could be performed at any other visit.
＜資料番号 5.3.5.1-04：Panel 5＞

2.7.6.5.4.3　試験結果

治療期の HDD 数，TAC，DRL，NDD 数のベースラインは TLFB 法により収集したスクリーニング来院前の 28 日間，バイタルサインを除くその他の評価項目のベースラインはスクリーニング時，バイタルサインのベースラインは治療期の無作為化時の数値とした。

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.5.4-2 に，治療期の中止例の内訳を表 2.7.6.5.4-3 に示した。

675 例が無作為に割付けられ，665 例（ナルメフェン群 501 例，プラセボ群 164 例）に治験薬が投与された。そのうち，63.5%の被験者（ナルメフェン群 61.9%，プラセボ群 68.3%）が治験を完了した。中止例の割合は，ナルメフェン群 38.1%，プラセボ群 31.7%であり，中止理由はいずれの投与群も同意撤回が最も多かった。有害事象により中止した被験者の割合は，ナルメフェン群 8.6%，プラセボ群 1.2%であった。

表 2.7.6.5.4-2　　被験者の内訳

	Placebo	Nalmefene
All-patients-randomised set (APRS)	166	509
All-patients treated set (APTS)	164	501
Patients withdrawn (primary reason)	52	191
Adverse event(s)	2	43
Withdrawal of consent	35	94
Lack of efficacy	2	3
Protocol violation	5	17
Lost to follow-up	3	12
Non-compliance	1	8
Other	4	14
Patients who completed the study	112	310

＜資料番号 5.3.5.1-04：Panel 9 より作成＞

表 2.7.6.5.4-3　　中止例の内訳（治験薬投与例）

	Placebo n (%)	Nalmefene n (%)	Total n (%)
Patients Treated	164	501	665
Completed	112 (68.3)	310 (61.9)	422 (63.5)
Withdrawn	52 (31.7)	191 (38.1)	243 (36.5)
Primary Reason			
Adverse event (s)	2 (1.2)	43 (8.6)	45 (6.8)
Lack of efficacy	2 (1.2)	3 (0.6)	5 (0.8)
Non-compliance	1 (0.6)	8 (1.6)	9 (1.4)
Protocol violation	5 (3.0)	17 (3.4)	22 (3.3)
Withdrawal of consent	35 (21.3)	94 (18.8)	129 (19.4)
Lost to follow-up	3 (1.8)	12 (2.4)	15 (2.3)
Other	4 (2.4)	14 (2.8)	18 (2.7)

＜資料番号 5.3.5.1-04：Panel 11＞

(2) 解析したデータセット

無作為化例のうち治験薬の服薬記録がない，かつすべての治験薬を返却した被験者を除いた被験者を治験薬投与例とした。治験薬投与例を安全性解析対象とした。FAS は治験薬投与例のうちベースラインで平均アルコール消費量が「Medium」リスクレベル以上で，かつ有効性主要評価項目（HDD 数及び TAC）をベースライン後に 1 回以上評価された被験者とした。FAS を有効性解析対象とした。

安全性解析対象は 665 例（ナルメフェン群 501 例，プラセボ群 164 例），有効性解析対象は 552 例（ナルメフェン群 415 例，プラセボ群 137 例）であった。113 例は，ベースライン後の HDD 数又は TAC のデータがなかった（8 例）又はベースラインで平均アルコール消費量が「Low」リスクレベルであった（105 例）ため，FAS に含めなかった（資料番号 5.3.5.1-04：Panel 10，Panel 13 参照）。

(3) 人口統計学的及び他の基準値の特性

無作為化例の人口統計学的特性を表 2.7.6.5.4-4 に，ベースラインの体重，身長，及び BMI をを表 2.7.6.5.4-5 に，飲酒歴を表 2.7.6.5.4-6 に，アルコール関連問題の治療歴を表 2.7.6.5.4-7 に，喫煙及び物質乱用歴を表 2.7.6.5.4-8 に，スクリーニング時及びベースラインの CIWA-Ar スコアを表 2.7.6.5.4-9 に，有効性評価項目のベースライン値を表 2.7.6.5.4-10 に示した。

人口統計学的及び他の基準値の特性にナルメフェン群とプラセボ群で臨床的に重要な差は認められなかった。

ナルメフェン群及びプラセボ群共に男性と女性の比率はほぼ 3：1 であった。被験者の平均年齢は約 44 歳（範囲：18～77 歳），多くは 35～54 歳であった。ほぼ全例が白人であった。平均体重はいずれの投与群も約 80 kg，BMI は約 26 kg/m^2 であった。住居形態及び教育レベルに群間差はなく，被験者の約 65%は被雇用者であった（資料番号 5.3.5.1-04 : Panel 16，Table 12 参照）。

初回飲酒の平均年齢は約 17 歳，アルコール関連問題の平均初発年齢は約 33 歳であった。アルコール関連問題の家族歴を有する被験者は全体で約 49%であり，ナルメフェン群（52%）でプラセボ群（42%）よりわずかに高かった。アルコール依存症の治療歴のない被験者は約 66%，アルコール離脱症状の治療歴のない被験者は約 73%であった。いずれの投与群も約 62%が喫煙者であり，約 10%の被験者に物質乱用歴があった。CIWA-Ar スコアは 2～3 点（0.0～9.0 点）であった。

ベースラインでは，DRL 別の被験者の分布，平均 HDD 数（約 15 日），平均 TAC（約 75 g/日）は，ナルメフェン群とプラセボ群で同様であった。いずれの投与群でも，ベースラインでの CGI-S スコアは約 3.9 点（中等症），DrInC-2R スコアは約 48 点（飲酒による重大な悪影響），ADS スコアは約 16 点（DSM によりアルコール依存症が強く疑われる）であった。

ベースラインの γ-GTP，ALT，MCV，及び%CDT に，臨床的に重要な群間差は認められなかった。

ベースラインで精神障害（主としてうつ病及び不眠症）の合併症を有する被験者の割合は，ナルメフェン群で約 13%，プラセボ群で約 15%であった（資料番号 5.3.5.1-04：Table 32 参照）。

表 2.7.6.5.4-4　　人口統計学的特性（無作為化例）

		Placebo	Nalmefene	Total
Number of Patients		166	509	675
Age (years)	n	166	509	675
	Mean	44.27	44.26	44.26
	SD	11.99	11.24	11.42
	Min	18.00	19.00	18.00
	Max	72.00	77.00	77.00
	Median	44.00	44.00	44.00
Age group (years) (n [%])	< 25	8 (4.8)	14 (2.8)	22 (3.3)
	>= 25 and <35	30 (18.1)	91 (17.9)	121 (17.9)
	>= 35 and <45	47 (28.3)	160 (31.4)	207 (30.7)
	>= 45 and <55	44 (26.5)	153 (30.1)	197 (29.2)
	>= 55 and <65	30 (18.1)	64 (12.6)	94 (13.9)
	>= 65	7 (4.2)	27 (5.3)	34 (5.0)
Sex (n [%])	Female	39 (23.5)	116 (22.8)	155 (23.0)
	Male	127 (76.5)	393 (77.2)	520 (77.0)
Race (n [%])	Asian		1 (0.2)	1 (0.1)
	Black		1 (0.2)	1 (0.1)
	Caucasian	165 (99.4)	506 (99.4)	671 (99.4)
	Other	1 (0.6)	1 (0.2)	2 (0.3)

＜資料番号 5.3.5.1-04：Panel 14＞

表 2.7.6.5.4-5　　ベースラインの体重，身長，及び BMI（無作為化例）

		Placebo	Nalmefene	Total
Number of Patients		166	509	675
Weight (kg)	n	165	506	671
	Mean	79.38	80.07	79.90
	SD	16.41	15.41	15.65
	Min	46.00	45.00	45.00
	Max	160.00	138.70	160.00
	Median	77.30	78.50	78.00
Height (cm)	n	165	504	669
	Mean	174.86	175.06	175.01
	SD	8.39	8.44	8.42
	Min	158.00	150.00	150.00
	Max	202.00	200.00	202.00
	Median	176.00	175.50	176.00
BMI (kg/m^2)	n	165	504	669
	Mean	25.84	26.04	25.99
	SD	4.34	4.18	4.22
	Min	16.30	15.60	15.60
	Max	43.40	43.80	43.80
	Median	25.40	25.55	25.50
BMI categorization (n [%])	< 18.5 kg/m^2 (underweight)	3 (1.8)	6 (1.2)	9 (1.3)
	>= 18.5 and < 25 kg/m^2 (normal)	76 (45.8)	217 (42.6)	293 (43.4)
	>= 25 and < 30 kg/m^2 (overweight)	63 (38.0)	192 (37.7)	255 (37.8)
	>= 30 and < 40 kg/m^2 (obese)	22 (13.3)	88 (17.3)	110 (16.3)
	>= 40 kg/m^2 (severely obese)	1 (0.6)	1 (0.2)	2 (0.3)
	Unknown	1 (0.6)	5 (1.0)	6 (0.9)

＜資料番号 5.3.5.1-04：Panel 15＞

表 2.7.6.5.4-6　　飲酒歴（無作為化例）

		Placebo	Nalmefene	Total
Number of Patients		166	509	675
Age at first drinking experience	n	166	509	675
	Mean	16.64	16.76	16.73
	SD	3.32	3.04	3.11
	Min	7.00	4.00	4.00
	Max	30.00	34.00	34.00
	Median	16.00	17.00	16.00
Age at the onset of drinking problem	n	166	508	674
	Mean	33.38	33.40	33.40
	SD	11.28	11.55	11.48
	Min	14.00	11.00	11.00
	Max	71.00	72.00	72.00
	Median	32.00	31.00	31.00
Alcohol family history (n [%])	No	97 (58.4)	246 (48.3)	343 (50.8)
	Yes	69 (41.6)	263 (51.7)	332 (49.2)

＜資料番号 5.3.5.1-04：Panel 17＞

表 2.7.6.5.4-7　　アルコール関連問題の治療歴（無作為化例）

		Placebo	Nalmefene	Total
Number of Patients		166	509	675
Treated for alcohol dependence (n [%])	No	105 (63.3)	338 (66.4)	443 (65.6)
	Yes	61 (36.7)	171 (33.6)	232 (34.4)
Treated for alcohol withdrawal symptoms (n [%])	No	118 (71.1)	372 (73.1)	490 (72.6)
	Yes	48 (28.9)	137 (26.9)	185 (27.4)

＜資料番号 5.3.5.1-04：Panel 18＞

表 2.7.6.5.4-8　　喫煙及び物質乱用歴（無作為化例）

		Placebo	Nalmefene	Total
Number of Patients		166	509	675
Smoking habits (n [%])	Current smoker	103 (62.0)	315 (61.9)	418 (61.9)
	Never smoked	31 (18.7)	102 (20.0)	133 (19.7)
	Occasional smoker	8 (4.8)	10 (2.0)	18 (2.7)
	Past smoker	24 (14.5)	82 (16.1)	106 (15.7)
Any substance use (n [%])	No	150 (90.4)	459 (90.2)	609 (90.2)
	Yes	16 (9.6)	50 (9.8)	66 (9.8)

＜資料番号 5.3.5.1-04：Panel 19＞

表 2.7.6.5.4-9　　スクリーニング時及びベースラインの CIWA-Ar スコア（無作為化例，OC）

Treatment Group	Week	N	Mean	SD	SE	Min	Max	Percentiles 25%	50%	75%
Placebo	−1	166	3.1	2.5	0.2	0.0	9.0	1.0	3.0	5.0
	0	166	2.4	2.4	0.2	0.0	9.0	0.0	2.0	4.0
Nalmefene	−1	509	3.0	2.5	0.1	0.0	9.0	1.0	3.0	5.0
	0	509	2.5	2.3	0.1	0.0	9.0	0.0	2.0	4.0

＜資料番号 5.3.5.1-04：Panel 20＞

表 2.7.6.5.4-10　有効性評価項目のベースライン値（FAS）

		Placebo	Nalmefene	Total
Number of Patients		137	415	552
Drinking risk (n [%])	Medium	49 (35.8)	163 (39.3)	212 (38.4)
	High	57 (41.6)	143 (34.5)	200 (36.2)
	Very high	31 (22.6)	109 (26.3)	140 (25.4)
Number of HDDs per month (28 days)	n	137	415	552
	Mean	14.67	15.17	15.05
	SD	6.07	6.12	6.11
	Min	6.00	6.00	6.00
	Max	28.00	28.00	28.00
	Median	13.00	13.00	13.00
Total alcohol consumption (g/day)	n	137	415	552
	Mean	74.60	75.20	75.05
	SD	40.97	39.41	39.77
	Min	23.00	21.00	21.00
	Max	283.00	447.00	447.00
	Median	66.00	65.00	65.00
CGI-S	n	135	409	544
	Mean	3.92	4.00	3.98
	SD	1.06	1.12	1.10
	Min	1.00	1.00	1.00
	Max	6.00	6.00	6.00
	Median	4.00	4.00	4.00
GGT (IU/L)	n	137	414	551
	Mean	79.29	71.03	73.08
	SD	125.80	114.52	117.36
	Min	5.00	4.00	4.00
	Max	928.00	1415.0	1415.0
	Median	40.00	37.00	38.00
ALAT (IU/L)	n	137	415	552
	Mean	32.04	34.06	33.56
	SD	19.93	22.64	22.00
	Min	5.00	4.00	4.00
	Max	100.00	144.00	144.00
	Median	26.00	28.00	27.00
MCV (fL)	n	134	412	546
	Mean	96.25	96.63	96.54
	SD	5.17	5.68	5.56
	Min	81.00	73.00	73.00
	Max	115.00	118.00	118.00
	Median	96.00	96.00	96.00
%CDT (%)	n	134	413	547
	Mean	2.50	2.57	2.55
	SD	1.40	1.55	1.52
	Min	1.05	0.88	0.88
	Max	8.91	12.90	12.90
	Median	2.02	2.03	2.03

表 2.7.6.5.4-10　有効性評価項目のベースライン値（FAS）（続き）

		Placebo	Nalmefene	Total
DrInC-2R Total	n	137	415	552
	Mean	47.76	48.95	48.66
	SD	25.89	24.00	24.47
	Min	3.00	1.00	1.00
	Max	114.70	116.00	116.00
	Median	44.57	48.00	47.00
ADS Total	n	128	391	519
	Mean	16.30	16.18	16.21
	SD	7.23	6.78	6.89
	Min	2.00	0.00	0.00
	Max	42.00	42.00	42.00
	Median	16.00	16.00	16.00

GGT; γ-GTP, ALAT: ALT
＜資料番号 5.3.5.1-04：Panel 21＞

(4)　有効性

(a)　主要評価項目

i)　HDD 数及び TAC

HDD 数及び TAC のベースラインから Month 6 の変化量を表 2.7.6.5.4-11 に示し，HDD 数及び TAC の推移を図 2.7.6.5.4-2 及び図 2.7.6.5.4-3 に示した。また，HDD 数及び TAC のベースラインから各時期の変化量を表 2.7.6.5.4-12 及び表 2.7.6.5.4-13 に示した。

HDD 数及び TAC のベースラインから Month 6 の変化量では，ナルメフェン群とプラセボ群間で統計学的有意差は認められなかった。HDD 数及び TAC のベースラインから Month 6 の変化量で，ナルメフェン群のプラセボ群との差は，それぞれ −0.9 日/月（p = 0.160），−3.5 g/日（p = 0.232）であった。

HDD 数のベースラインから Month 13 の変化量では，ナルメフェン群のプラセボ群との差は −1.57 日/月（p = 0.0167）であり，Month 2，3，5，及び 8～12 での変化量でもナルメフェン群で良好であった（p < 0.05）。TAC のベースラインから Month 13 の変化量では，ナルメフェン群のプラセボ群との差は −6.47 g/日（p = 0.0362）であり，Month 2，3，5，8，9，10，及び 11 での変化量でもナルメフェン群で良好であった（p < 0.05）。

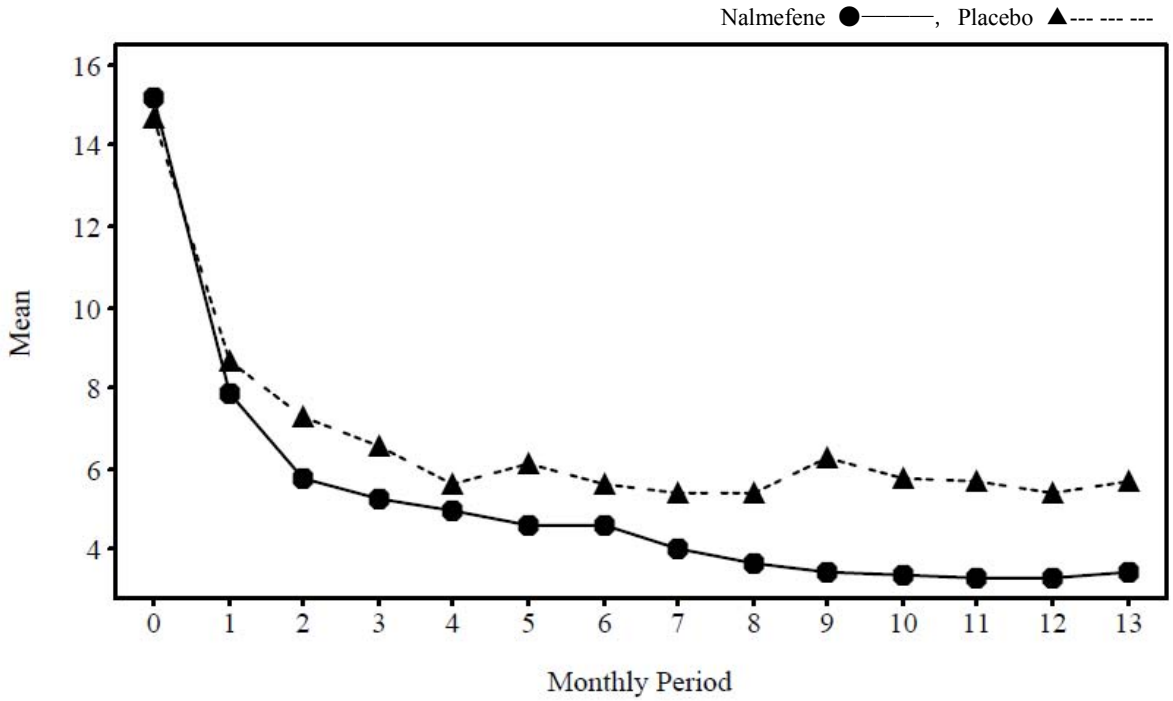
ナルメフェン群及びプラセボ群で，HDD 数及び TAC は経時的に減少した。ナルメフェン群では，HDD 数がベースラインの 15.17 日/月から Month 1 で 7.85 日/月，Month 6 で 4.62 日/月，Month 13 で 3.42 日/月へ減少した。TAC はベースラインの 75.20 g/日から Month 1 で 38.16 g/日，Month 6 で 22.38 g/日，Month 13 で 16.43 g/日へ減少した。プラセボ群では，HDD 数がベースラインの 14.67 日/月から Month 1 で 8.62 日/月，Month 6 で 5.61 日/月へ減少した。Month 6 から Month 13 までにそれ以上の減少は認められなかった。TAC はベースラインの 74.60 g/日から Month 1 で 42.09 g/日，Month 6 で 26.57 g/日へ減少した。Month 6 から Month 13 までにそれ以上の減少は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-04：Table 47，Table 49 参照）。

表 2.7.6.5.4-11　HDD 数及び TAC のベースラインから Month 6 の変化量（MMRM；FAS，OC）

Efficacy Variable Treatment Group	Baseline		Adjusted Change from Baseline to Month 6		Difference to Placebo		
	N	Mean ± SD	N	Mean ± SE	Mean ± SE	95% CI	p-value
Number of HDDs							
Placebo	137	14.7 ± 6.1	110	−8.9 ± 0.6			
Nalmefene	415	15.2 ± 6.1	320	−9.8 ± 0.4	−0.9 ± 0.6	[−2.1; 0.4]	0.160
TAC							
Placebo	137	75 ± 41	110	−45.6 ± 2.6			
Nalmefene	415	75 ± 39	320	−49.0 ± 1.6	−3.5 ± 2.9	[−9.2; 2.2]	0.232

Baseline values were based on FAS, OC; changes from baseline and differences to placebo were based on MMRM; FAS, OC values.

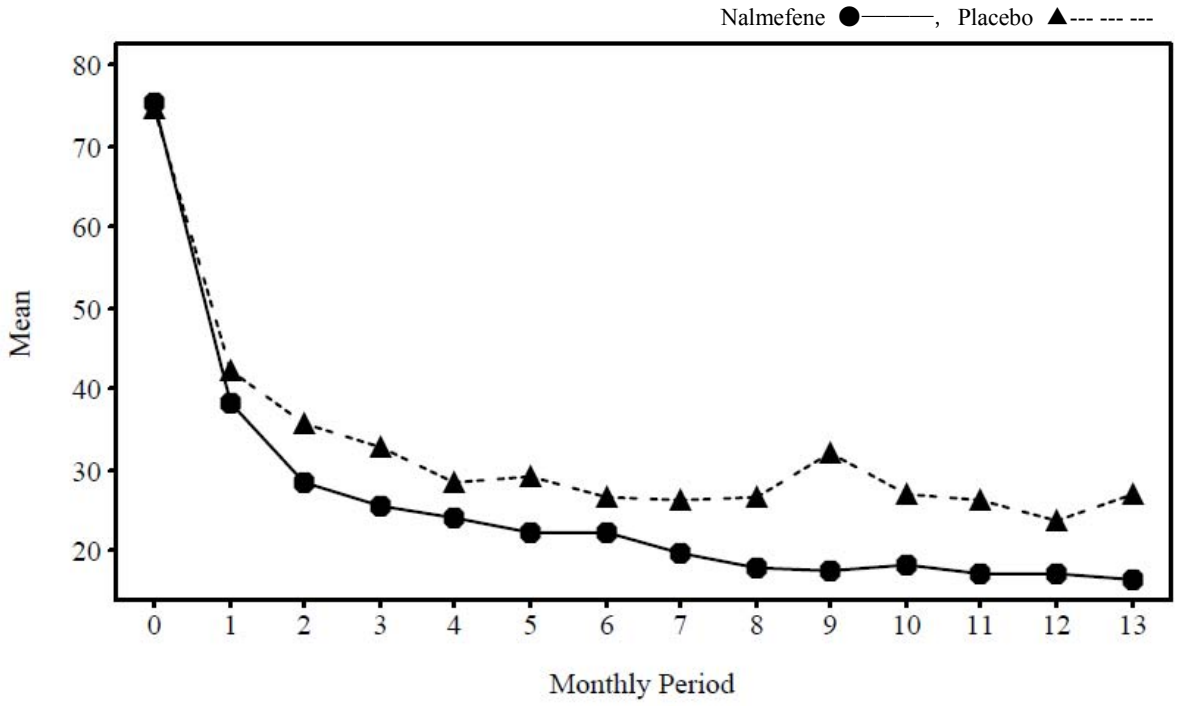
＜資料番号 5.3.5.1-04：Panel 27＞



Nalmefene(n)	137	137	127	121	116	112	110	109	108	105	100	100	100	97
Placebo(n)	415	415	375	354	340	331	320	311	299	285	279	274	265	258

図 2.7.6.5.4-2　HDD 数の推移（FAS，OC）

＜資料番号 5.3.5.1-04：Panel 28，Table 47 より作成＞



Nalmefene(n)	137	137	127	121	116	112	110	109	108	105	100	100	100	97
Placebo(n)	415	415	375	354	340	331	320	311	299	285	279	274	265	258

図 2.7.6.5.4-3　　TAC（g/日）の推移（FAS，OC）

＜資料番号 5.3.5.1-04：Panel 30，Table 49 より作成＞

表 2.7.6.5.4-12　HDD 数のベースラインから各時期の変化量（MMRM ; FAS，OC）

					Difference to Placebo		95% CI		
Treatment Group	Month	N	Mean	SE	Mean	SE	Lower	Upper	p-value
Placebo	1	137	−6.23	0.55					
	2	127	−7.35	0.53					
	3	121	−7.87	0.57					
	4	116	−9.00	0.56					
	5	112	−8.50	0.55					
	6	110	−8.92	0.56					
	7	109	−9.13	0.52					
	8	108	−9.18	0.51					
	9	105	−8.39	0.55					
	10	100	−8.78	0.53					
	11	100	−8.90	0.54					
	12	100	−9.24	0.53					
	13	97	−8.96	0.58					
Nalmefene	1	415	−7.14	0.35	−0.92	0.61	−2.12	0.29	0.1356
	2	375	−8.87	0.33	−1.53	0.58	−2.67	−0.38	0.0093
	3	354	−9.18	0.36	−1.31	0.63	−2.55	−0.06	0.0401
	4	340	−9.40	0.35	−0.40	0.62	−1.61	0.82	0.5184
	5	331	−9.82	0.34	−1.32	0.61	−2.52	−0.13	0.0300
	6	320	−9.80	0.35	−0.88	0.62	−2.10	0.35	0.1595
	7	311	−10.20	0.33	−1.07	0.58	−2.21	0.07	0.0664
	8	299	−10.59	0.33	−1.41	0.56	−2.52	−0.31	0.0125
	9	285	−10.64	0.35	−2.25	0.61	−3.45	−1.06	0.0002
	10	279	−10.74	0.34	−1.95	0.59	−3.12	−0.79	0.0011
	11	274	−10.73	0.34	−1.84	0.60	−3.01	−0.66	0.0023
	12	265	−10.79	0.35	−1.55	0.60	−2.73	−0.38	0.0097
	13	258	−10.53	0.37	−1.57	0.65	−2.85	−0.29	0.0167

＜資料番号 5.3.5.1-04：Panel 29＞

表 2.7.6.5.4-13　TAC（g/日）のベースラインから各時期の変化量（MMRM ; FAS, OC）

					Difference to Placebo		95% CI		
Treatment Group	Month	N	Mean	SE	Mean	SE	Lower	Upper	p-value
Placebo	1	137	−32.10	2.74					
	2	127	−36.99	2.61					
	3	121	−38.58	2.66					
	4	116	−43.59	2.58					
	5	112	−43.19	2.53					
	6	110	−45.58	2.61					
	7	109	−45.82	2.52					
	8	108	−45.49	2.44					
	9	105	−40.95	2.79					
	10	100	−44.82	2.91					
	11	100	−45.99	2.63					
	12	100	−49.07	2.60					
	13	97	−46.33	2.73					
Nalmefene	1	415	−36.14	1.70	−4.05	3.03	−10.01	1.91	0.1827
	2	375	−44.38	1.64	−7.39	2.89	−13.07	−1.71	0.0109
	3	354	−46.12	1.67	−7.55	2.95	−13.35	−1.75	0.0109
	4	340	−47.31	1.63	−3.72	2.86	−9.34	1.90	0.1937
	5	331	−48.96	1.60	−5.78	2.80	−11.29	−0.26	0.0401
	6	320	−49.05	1.64	−3.47	2.90	−9.17	2.23	0.2320
	7	311	−50.87	1.60	−5.05	2.79	−10.54	0.45	0.0716
	8	299	−52.61	1.56	−7.13	2.70	−12.44	−1.81	0.0087
	9	285	−52.39	1.77	−11.45	3.13	−17.61	−5.28	0.0003
	10	279	−52.01	1.84	−7.20	3.28	−13.64	−0.76	0.0286
	11	274	−52.48	1.68	−6.49	2.93	−12.26	−0.72	0.0275
	12	265	−52.72	1.68	−3.65	2.92	−9.39	2.10	0.2125
	13	258	−52.80	1.76	−6.47	3.07	−12.53	−0.42	0.0362

＜資料番号 5.3.5.1-04：Panel 31＞

a)　感度分析

主要な解析では，1 ヵ月間の観察データが 7 日未満の被験者を，その月のデータから除外した。主要評価項目の導出方法の妥当性を評価するために，1 ヵ月間の観察データが 14 日未満の被験者を除外した解析を実施した。その結果は主要な解析と同様であり，主要な解析で必要最小データを 7 日間としたことは妥当であったことが示された。OC 又は LOCF を用いた ANCOVA 解析の結果も主要な解析と同様であった。また，BOCF を用いた ANCOVA 解析では，TAC に関して投与群間で統計学的有意差は認められなかった。BOCF を用いた ANCOVA 解析は，中止した被験者のデータが速やかにベースライン値に戻ると仮定していることから，極めて保守的な評価になると推察される。更に，事後解析として PMI を用いた ANCOVA 解析を実施した。PMI は，欠測値を有する全評価時点をプラセボ群の Month 1 で観察された平均減少量で補完しており，プラセボ群での HDD 数及び TAC の減少の持続は無視している。中止被験者数はナルメフェン群でプラセボ群より多かったことから, PMI では投与群間の差を最小

化する傾向があり，ナルメフェン群が有利となるバイアスはないと考えられる。PMI を用いた ANCOVA 解析の結果は主要な解析と同様であったが，HDD 数及び TAC のベースラインからの変化量の群間差は小さかった（資料番号 5.3.5.1-04：Panel 32，Figure 6，Figure 7 参照）。

b) サブグループ解析

サブグループでの HDD 数及び TAC のベースラインから Month 6 の変化量を表 2.7.6.5.4-14 に示した。

ベースラインの DRL が「High」又は「Very high」の被験者は，一般集団での中等度から高度のアルコール依存症患者の典型となることから，これらの被験者に注目してサブグループ解析を実施した。DRL が「High」又は「Very high」の被験者での OC を用いた MMRM 解析の結果は，主要な解析と同様であった。

表 2.7.6.5.4-14　HDD 数及び TAC のベースラインから Month 6 の変化量：ベースラインで DRL が「High」又は「Very high」の被験者（MMRM；FAS，OC）

Efficacy Variable Treatment Group	Baseline		Adjusted Change from Baseline to Month 6		Difference to Placebo		
	N	Mean ± SD	N	Mean ± SE	Mean ± SE	95% CI	p-value
Number of HDDs							
Placebo	88	16.7 ± 6.4	68	−10.5 ± 0.9			
Nalmefene	252	18.0 ± 6.0	188	−11.6 ± 0.6	−1.1 ± 1.0	[−3.0; 0.8]	0.253
TAC							
Placebo	88	91 ± 42	68	−57.7 ± 4.1			
Nalmefene	252	94 ± 40	188	−63.3 ± 2.9	−5.6 ± 4.6	[−14.6; 3.4]	0.219

Baseline values were based on FAS, OC; changes from baseline and differences to placebo were based on MMRM; FAS, OC values.

＜資料番号 5.3.5.1-04：Panel 33＞

c) 追加解析

スクリーニング時から無作為化時までの期間（すなわち治療開始前）に，飲酒量が大きく減少した被験者が全体で 39%認められたことから，FAS のうち無作為化時で HDD 数が 6 日以上かつ DRL が「Medium」以上の被験者を対象として追加解析を実施した。その結果，OC を用いた MMRM 解析では，Month 6 での TAC はナルメフェン群でプラセボ群より大きく減少したが（p = 0.0364），Month 6 での HDD 数の変化量に群間差は認められなかった。LOCF を用いた ANCOVA 解析でも，同様の結果が示された（資料番号 5.3.5.1-04：Panel 34，Panel 35，Table 69，Table 70，Table 71，Table 72 参照）。

(b) 重要な副次的評価項目

i) RSDRL

RSDRL に基づくレスポンダーの割合及びオッズ比を表 2.7.6.5.4-15 に示した。

Month 6 を含むすべての評価時点で，RSDRL のオッズ比は，ナルメフェン群でプラセボ群

より数値的に良好であった（OR > 1）。

表 2.7.6.5.4-15　RSDRL に基づくレスポンダーの割合（%）及びオッズ比（LREG；FAS，MMRM に基づく TAC 予測値による欠測値補完）

		Responders			Adjusted Odds Ratio with 95% CI			LR Test
Treatment Group	Month	N	n	(%)	Odds Ratio	Lower	Upper	p-value
Placebo	1	137	72	(52.6)				
	2	137	88	(64.2)				
	3	137	93	(67.9)				
	4	137	99	(72.3)				
	5	137	99	(72.3)				
	6	137	104	(75.9)				
	7	137	103	(75.2)				
	8	137	105	(76.6)				
	9	137	101	(73.7)				
	10	137	104	(75.9)				
	11	137	103	(75.2)				
	12	137	104	(75.9)				
	13	137	103	(75.2)				
Nalmefene	1	415	253	(61.0)	1.44	0.95	2.19	0.0887
	2	415	296	(71.3)	1.39	0.89	2.17	0.1504
	3	415	307	(74.0)	1.36	0.85	2.15	0.2021
	4	415	313	(75.4)	1.18	0.73	1.87	0.4995
	5	415	319	(76.9)	1.24	0.77	1.98	0.3760
	6	415	324	(78.1)	1.06	0.64	1.74	0.8162
	7	415	334	(80.5)	1.36	0.82	2.25	0.2335
	8	415	342	(82.4)	1.42	0.84	2.36	0.1915
	9	415	339	(81.7)	1.63	0.99	2.65	0.0548
	10	415	337	(81.2)	1.35	0.80	2.24	0.2633
	11	415	344	(82.9)	1.65	0.98	2.75	0.0583
	12	415	345	(83.1)	1.58	0.94	2.64	0.0843
	13	415	345	(83.1)	1.67	0.99	2.78	0.0534

Missing values imputed by response based on individual patient-predicted TAC from the MMRM-model in primary analysis.
＜資料番号 5.3.5.1-04：Panel 36＞

a)　感度分析

Month 6 での RSDRL に基づくレスポンダーの割合の感度分析結果を表 2.7.6.5.4-16 に示した。

感度分析では，1 ヵ月間の観察データが 14 日未満の場合は欠測値を補完した。その結果は，重要な副次的評価項目の解析と同様であった。OC または BOCF を用いた LREG 解析で，Month 6 でのオッズ比は，プラセボ群でナルメフェン群より数値的に良好であった（OR < 1）。LOCF

を用いた解析では，Month 6 でのオッズ比はナルメフェン群でプラセボ群より数値的に良好であった（OR > 1）。LOCF を用いて欠測値を補完し，反応が持続していたとみなした LREG 解析では，Month 6 でのオッズ比はナルメフェン群でプラセボ群より数値的に良好であった（OR > 1）。

表 2.7.6.5.4-16　Month 6 での RSDRL に基づくレスポンダーの割合（%）及びオッズ比：感度分析（LREG；FAS）

Response Criterion	Placebo		Nalmefene		OR for Response	95% CI	p-value
	N	%	N	%			
RSDRL responders[a]	137	77	415	79	1.00	[0.59; 1.67]	0.999
RSDRL responders (FAS, LOCF)	137	74	415	76	1.11	[0.68; 1.79]	0.682
RSDRL responders (FAS, LOCF)[b]	137	64	415	66	1.08	[0.70; 1.65]	0.735
RSDRL responders (FAS, BOCF)	137	64	415	62	0.92	[0.59; 1.41]	0.689
RSDRL responders (FAS, OC)	110	79	320	81	0.93	[0.50; 1.68]	0.806

[a]MMRM-predicted TAC values; monthly observations with < 14 days with data were disregarded in the MMRM model estimation and prediction.

[b]Sustained response

＜資料番号 5.3.5.1-04：Panel 37＞

b)　サブグループ解析

サブグループでの RSDRL に基づくレスポンダーの割合及びオッズ比を表 2.7.6.5.4-17 に示した。

有効性主要評価項目と同様に，ベースラインの DRL が「High」又は「Very high」の被験者に注目してサブグループ解析を実施した。その結果，Month 6 でのレスポンダーの割合は，ナルメフェン群でプラセボ群より数値的に高かった（OR > 1）。

表 2.7.6.5.4-17　RSDRL に基づくレスポンダーの割合（%）及びオッズ比：ベースラインで DRL が「High」又は「Very high」の被験者（LREG；FAS, MMRM に基づく TAC 予測値による欠測値補完）

		Responders			Adjusted Odds Ratio with 95% CI			LR Test
Treatment Group	Month	N	n	(%)	Odds Ratio	Lower	Upper	p-value
Placebo	1	88	41	(46.6)				
	2	88	52	(59.1)				
	3	88	55	(62.5)				
	4	88	61	(69.3)				
	5	88	61	(69.3)				
	6	88	62	(70.5)				
	7	88	60	(68.2)				
	8	88	62	(70.5)				
	9	88	62	(70.5)				
	10	88	61	(69.3)				
	11	88	63	(71.6)				
	12	88	63	(71.6)				
	13	88	63	(71.6)				
Nalmefene	1	252	136	(54.0)	1.33	0.79	2.24	0.2763
	2	252	162	(64.3)	1.19	0.70	2.01	0.5208
	3	252	170	(67.5)	1.23	0.70	2.14	0.4693
	4	252	186	(73.8)	1.21	0.67	2.13	0.5244
	5	252	181	(71.8)	1.02	0.57	1.79	0.9424
	6	252	184	(73.0)	1.02	0.56	1.84	0.9465
	7	252	196	(77.8)	1.68	0.91	3.08	0.0976
	8	252	199	(79.0)	1.59	0.86	2.92	0.1354
	9	252	195	(77.4)	1.47	0.80	2.66	0.2088
	10	252	191	(75.8)	1.34	0.74	2.41	0.3348
	11	252	197	(78.2)	1.41	0.76	2.58	0.2730
	12	252	199	(79.0)	1.50	0.81	2.75	0.1911
	13	252	200	(79.4)	1.54	0.83	2.84	0.1666

Missing values imputed by response based on individual patient-predicted TAC from the MMRM-model in primary analysis.
＜資料番号 5.3.5.1-04：Panel 38＞

(c)　その他の副次的評価項目及び薬剤経済学的項目

i)　副次的評価項目

a)　CGI-S 及び CGI-I

Month 6 での CGI-S スコア及び CGI-I スコアの結果の要約を表 2.7.6.5.4-18 に示した。また，CGI-S スコアのベースライン I からの変化量の推移及び CGI-I スコアの推移を図 2.7.6.5.4-4 及び図 2.7.6.5.4-5 に示した。

CGI-S スコアは，いずれの投与群でも経時的に改善した。CGI-S スコアのベースラインから Month 6 の変化量で，ナルメフェン群のプラセボ群との差は−0.2（p = 0.046）であり，CGI-S スコアはナルメフェン群でプラセボ群より良好であった。Month 3，4，5，10，及び 11 でもナルメフェン群でプラセボ群より良好であった（p < 0.05）（資料番号 5.3.5.1-04 : Table 85 参照）。

CGI-I スコアは，いずれの投与群もすべての評価時点でベースラインから改善した。CGI-I スコアのベースラインから Month 6 の変化量で，ナルメフェン群のプラセボ群との差は −0.1 であった。Month 2，3，5，8，9，11，12，及び 13 で，CGI-I スコアは，ナルメフェン群でプラセボ群より良好であった（p < 0.05）（資料番号 5.3.5.1-04：Table 90 参照）。

事後解析の結果，CGI-I スコアが 2 点以下となった被験者の割合は，全般に治療期を通してナルメフェン群でプラセボ群より高かった（資料番号 5.3.5.1-04：Table 91 参照）。

表 2.7.6.5.4-18　Month 6 での CGI-S スコア及び CGI-I スコアの結果の要約（MMRM；FAS，OC）

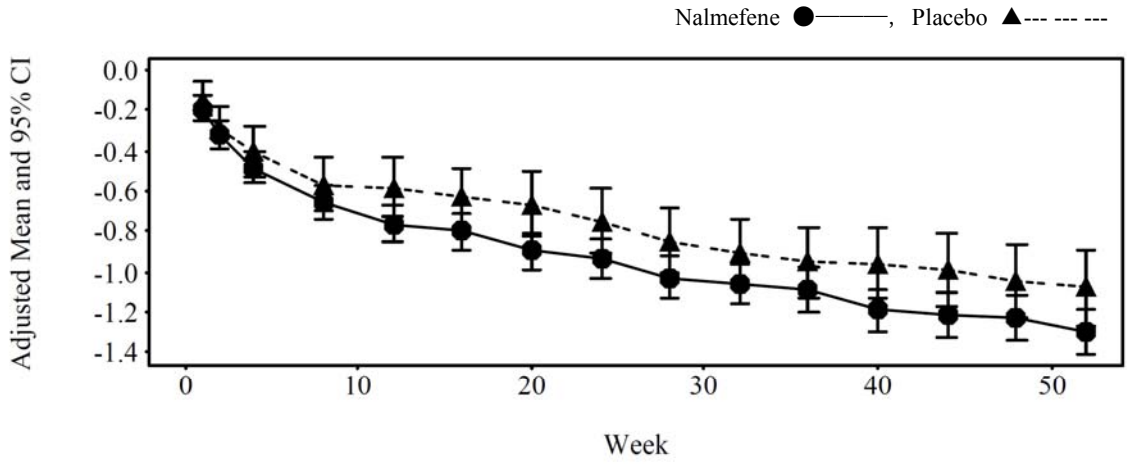
Efficacy Variable Treatment Group	Baseline		Adjusted Change from Baseline to Week 24		Difference to Placebo		
	N	Mean ± SD	N	Mean ± SE	Mean ± SE	95% CI	p-value
CGI-S							
NMF	135	3.9 ± 1.1	104	−0.8 ± 0.1			
Nalmefene	409	4.0 ± 1.1	306	−0.9 ± 0.0	−0.2 ± 0.1	[−0.4; 0.0]	0.046
CGI-S[a]							
Placebo	130	4.0 ± 0.9	100	−0.8 ± 0.1			
Nalmefene	389	4.2 ± 0.9	288	−1.0 ± 0.0	−0.2 ± 0.1	[−0.4; 0.0]	0.047
CGI-I							
Placebo			104	2.7 ± 0.1[b]			
Nalmefene			306	2.5 ± 0.1[b]	−0.1 ± 0.1	[−0.4; 0.1]	0.217

Baseline values were based on FAS, OC; changes from Baseline I and differences to placebo were based on MMRM; FAS, OC values.

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

[b]Adjusted CGI-I score at Week 24

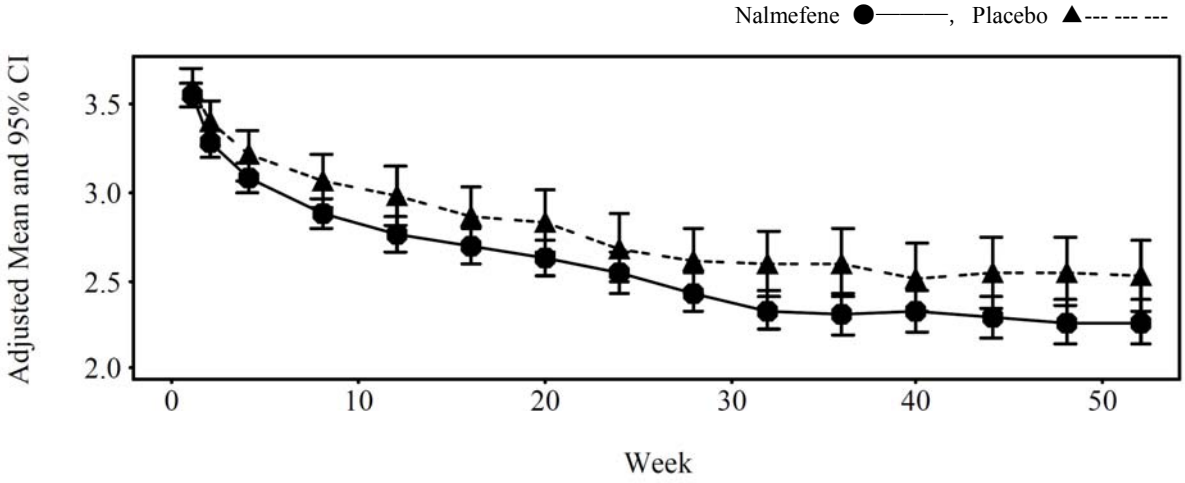
＜資料番号 5.3.5.1-04：Panel 39＞



Nalmefene(n)	404	391	383	361	339	326	320	306	302	287	281	265	260	253	258
Placebo(n)	133	131	131	123	117	112	106	104	104	102	99	96	95	95	95

図 2.7.6.5.4-4　　CGI-S スコアのベースライン I からの変化量の推移（MMRM；FAS，OC）

＜資料番号 5.3.5.1-04：Panel 40，Table 85 より作成＞



Nalmefene(n)	406	391	383	362	339	326	322	306	302	287	281	264	259	252	258
Placebo(n)	133	132	131	122	117	112	106	104	104	102	98	96	95	95	95

図 2.7.6.5.4-5　　CGI-I スコアの推移（MMRM；FAS，OC）

＜資料番号 5.3.5.1-04：Panel 41，Table 90 より作成＞

b)　TAC の有効率及び RLDRL

Month 6 でのレスポンダーの割合の解析結果を表 2.7.6.5.4-19 に示した。

TAC の基準（ベースラインからの 30%以上，50%以上，又は 70%以上の低下）に基づくレスポンダー解析で，Month 6 でのオッズ比は，ナルメフェン群でプラセボ群より良好であり（OR > 1），TAC がベースラインから 30%以上低下したレスポンダーの割合は，ナルメフェン群でプラセボ群より高かった（p = 0.048）。いずれの TAC の基準でも，すべての評価時点で，オッズ比はナルメフェン群でプラセボ群より良好であった（OR > 1）（資料番号 5.3.5.1-04：

Table 93，Table 95，Table 97 参照）。

RLDRL に基づくレスポンダー解析で，Month 6 を除くすべての評価時点でのオッズ比は，ナルメフェン群でプラセボ群より数値的に良好であった（資料番号 5.3.5.1-04：Table 99 参照）。

表 2.7.6.5.4-19　Month 6 でのレスポンダーの割合（%）及びオッズ比（LREG；FAS）

Response Criterion	Placebo		Nalmefene		OR for Response	95% CI	p-value
	N	%	N	%			
≥ 30% reduction in TAC	137	81	415	88	1.78	[1.01; 3.12]	0.048
≥ 50% reduction in TAC	137	72	415	75	1.13	[0.70; 1.80]	0.604
≥ 70% reduction in TAC	137	54	415	59	1.21	[0.79; 1.85]	0.368
Shift in DRL to low or below	137	73	415	73	0.96	[0.58; 1.56]	0.860
Subgroup Responder Analyses[a]							
≥ 30% reduction in TAC	88	78	252	88	2.15	[1.05; 4.39]	0.038
≥ 50% reduction in TAC	88	72	252	75	1.05	[0.57; 1.90]	0.861
≥ 70% reduction in TAC	88	53	252	60	1.24	[0.73; 2.10]	0.430
Shift in DRL to low or below	88	66	252	65	0.89	[0.49; 1.57]	0.685

[a]Patients with a high or very high DRL at baseline

＜資料番号 5.3.5.1-04：Panel 42＞

c)　NDD 数

NDD 数のベースラインから Month 6 の変化量で，ナルメフェン群のプラセボ群との差は −0.06 日であり，両投与群の変化量は同程度であった。その他の評価時点では，ナルメフェン群でプラセボ群より良好であった（Month 8，9，10，及び 11：$p < 0.05$）（資料番号 5.3.5.1-04：Panel 43，Table 105 参照）。

d)　DrInC-2R

DrInC-2R スコアのベースラインから Month 6 の変化量で，ナルメフェン群のプラセボ群との差は 0.75 であり，両投与群の変化量は同程度であった。Month 3 でも同様であったが，Month 9 及び 13 ではナルメフェン群でプラセボ群より数値的に良好であった（資料番号 5.3.5.1-04：Panel 43，Table 107 参照）。

e)　γ-GTP，ALT，MCV

Month 6 の γ-GTP，ALT，MCV を表 2.7.6.5.4-20 に示した。

Month 6 の γ-GTP，ALT，及び MCV は，両投与群で同程度であった。Month 9 及び 13 の γ-GTP，Month 13 の ALT，Month 9 の MCV は，ナルメフェン群でプラセボ群より低下した（$p < 0.05$）（資料番号 5.3.5.1-04：Table 109，Table 110，Table 111 参照）。

表 2.7.6.5.4-20　Month 6 の γ-GTP，ALT，MCV（MMRM；FAS，OC）

Efficacy Variable Treatment Group	Baseline		Adjusted Geometric Mean at Week 24		Ratio to Placebo		
	N	Mean ± SD	N	Mean	Ratio	95% CI	p-value
GGT (IU/L)							
Placebo	133	78.4 ± 126.2	108	34.5			
Nalmefene	408	70.6 ± 114.6	319	32.2	0.93	[0.83; 1.05]	0.273
ALAT (IU/L)							
Placebo	134	32.0 ± 20.1	108	25.8			
Nalmefene	409	34.1 ± 22.8	318	25.6	0.99	[0.90; 1.10]	0.916
MCV ($\times 10^{-15}$L)							
Placebo	126	96.4 ± 5.2	103	95.6			
Nalmefene	396	96.6 ± 5.7	296	95.5	1.00	[0.99; 1.01]	0.726

GGT; γ-GTP, ALAT: ALT
＜資料番号 5.3.5.1-04：Panel 44＞

f)　%CDT

Month 6 及び 9 での%CDT は，ナルメフェン群でプラセボ群より低下した（$p < 0.05$）（資料番号 5.3.5.1-04：Table 112 参照）。

ii)　薬剤経済学的項目

a)　SF-36

SF-36 サブスケール及びコンポーネント・サマリースコアのベースラインから Month 6 の変化量を表 2.7.6.5.4-21 に示した。

SF-36 サブスケール及びコンポーネント・サマリースコアは，いずれの投与群でも治療期を通して改善した。Month 6 での SF-36 サブスケールの群間差は小さく，多くが 1 未満であった（資料番号 5.3.5.1-04：Table 113～Table 134 参照）。

表 2.7.6.5.4-21　SF-36 サブスケール及びコンポーネント・サマリースコアのベースラインから Month 6 の変化量（MMRM；FAS，OC）

Efficacy Variable Treatment Group	Baseline		Adjusted Change Baseline to Week 24		Difference to Placebo		
	N	Mean ± SD	N	Mean ± SE	Mean ± SE	95% CI	p-value
Physical functioning							
Placebo	136	50.6 ± 8.4	108	0.8 ± 0.5			
Nalmefene	406	50.9 ± 7.3	314	0.9 ± 0.3	0.1 ± 0.6	[−1.1; 1.3]	0.851
Role-physical							
Placebo	137	45.1 ± 9.1	108	2.9 ± 0.7			
Nalmefene	413	44.5 ± 8.9	315	2.4 ± 0.5	−0.5 ± 0.8	[−2.1; 1.1]	0.528
Bodily pain							
Placebo	135	50.8 ± 10.2	106	0.9 ± 0.8			
Nalmefene	413	50.0 ± 10.6	317	1.3 ± 0.5	0.4 ± 0.9	[−1.4; 2.2]	0.648
General health							
Placebo	136	44.6 ± 9.8	108	1.2 ± 0.7			
Nalmefene	414	43.5 ± 9.5	314	1.3 ± 0.5	0.1 ± 0.8	[−1.5; 1.8]	0.863
Vitality							
Placebo	136	46.5 ± 10.3	108	4.2 ± 0.8			
Nalmefene	414	47.6 ± 9.7	315	3.2 ± 0.5	−1.0 ± 0.8	[−2.6; 0.7]	0.260
Social functioning							
Placebo	129	40.8 ± 11.3	106	3.5 ± 0.9			
Nalmefene	408	42.6 ± 11.0	315	3.4 ± 0.6	−0.1 ± 1.0	[−2.0; 1.9]	0.944
Role-emotional							
Placebo	137	40.9 ± 11.3	108	3.6 ± 0.9			
Nalmefene	414	40.9 ± 11.7	316	3.4 ± 0.6	−0.2 ± 1.0	[−2.2; 1.9]	0.867
Mental health							
Placebo	136	40.0 ± 12.0	108	4.4 ± 0.9			
Nalmefene	412	40.6 ± 10.8	313	3.2 ± 0.6	−1.2 ± 1.0	[−3.1; 0.8]	0.239
Physical Component Summary							
Placebo	137	51.3 ± 8.3	106	0.2 ± 0.6			
Nalmefene	413	50.6 ± 7.6	314	0.6 ± 0.4	0.4 ± 0.6	[−0.9; 1.6]	0.575
Mental Component Summary							
Placebo	137	38.5 ± 12.8	106	5.1 ± 0.9			
Nalmefene	413	39.5 ± 12.0	314	4.2 ± 0.6	−1.0 ± 1.0	[−3.0; 1.1]	0.360

＜資料番号 5.3.5.1-04：Panel 46＞

b)　EQ-5D

EQ-5D サブスケールスコアのベースラインから Month 6 の変化量を表 2.7.6.5.4-22 に示した。

EQ-5D の 5 項目による効用指標のスコアは，いずれの投与群でも治療期を通してベースラインとほぼ同様のスコアで推移した。EQ-5D の VAS による健康状態のスコアは，いずれの投与群でも治療期を通して数値的に改善した（資料番号 5.3.5.1-04 : Table 136，Table 138 参照）。

表 2.7.6.5.4-22　EQ-5D サブスケールスコアのベースラインから Month 6 の変化量（ANCOVA[a]；FAS，OC）

Efficacy Variable Treatment Group	Baseline		Adjusted Change from Baseline to Week 24		Difference to Placebo		
	N	Mean ± SD	N	Mean ± SE	Mean ± SE	95% CI	p-value
Utility index							
Placebo	136	0.8 ± 0.2	106	0.0 ± 0.0			
Nalmefene	416	0.8 ± 0.2	317	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	[−0.03; 0.04]	0.637
Health state							
Placebo	135	69.8 ± 17.5	103	1.9 ± 1.7			
Nalmefene	412	67.4 ± 19.0	314	3.1 ± 1.1	1.2 ± 1.8	[−2.3; 4.7]	0.500

Utility index：5 項目による効用指標のスコア，Health state：VAS による健康状態のスコア

[a]The planned MMRM analysis did not converge; therefore, no estimate could be obtained for the difference to placebo in the EQ-5D utility index or health state scores; a simple ANCOVA model was used instead to estimate the treatment differences.

＜資料番号 5.3.5.1-04：Panel 47＞

c)　RUMQ-ADP

ベースライン及び Month 6 での被験者の資源消費を表 2.7.6.5.4-23 に示した。

何らかの医療資源を使用した被験者の割合は，いずれの投与群でも治療期を通して同程度に低下した（資料番号 5.3.5.1-04：Table 142 参照）。

表 2.7.6.5.4-23　ベースライン及び Month 6 での被験者の資源消費（FAS，OC）

Resource Consumption	Placebo (%)		Nalmefene (%)	
	Baseline n = 137	Week 24 n = 108	Baseline n = 415	Week 24 n = 317
Used ≥1 health resource	55	24	54	20
No visits during the past 12 weeks to:				
General practitioners	80	83	78[a]	89
Psychiatrists	62	95	65	96
Other specialists	93	93	89	91
No visits during the past 12 weeks to:				
Psychologists	97	98	97[a]	97
Nurses	96	97	96	97
Social workers	100	100	100[a]	99
Self-help associations	99	100	100[a]	100
No in-patient hospitalisation during the past 12 weeks:				
Psychiatry admission	99	99	99	100
Emergency admission	100	100	100	100
General practitioner admission	100	100	99	100
Surgery	99	100	100	99
Other	99	100	99	100

Used ≥ 1 health resource：何らかの医療資源の使用

[a]n = 414

＜資料番号 5.3.5.1-04：Panel 49＞

d) BMRCQ

BMRCQ サブスケールスコアは，いずれの投与群でも治療期を通して同程度であった（資料番号 5.3.5.1-04：Panel 51，Table 156～Table 161 参照）。

(5) 安全性

(a) 治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.5.4-24 に，飲酒別の治験薬の曝露状況を表 2.7.6.5.4-25 に示した。

治験薬の服用日数の割合は，ナルメフェン群では 48.4%，プラセボ群では 52.8%であった。治験薬を服用して飲酒した日数，治験薬を服用せず飲酒した日数，治験薬を服用して飲酒しなかった日数，治験薬を服用せず飲酒しなかった日数の割合は，ナルメフェン群ではそれぞれ 25.4%，7.4%，22.9%，44.2%，プラセボ群ではそれぞれ 29.7%，4.6%，23.2%，42.5%であった。

表 2.7.6.5.4-24　治験薬の曝露状況（治験薬投与例）

Treatment Group	Patients N	Summary Statistics	TLFB days	IMP	
				Days	%
Placebo	163	Mean	297	152	52.8
		Min	7	0	0.0
		Max	448	373	100
		Median	364	118	49.6
		P10	61	24	14.0
		P25	248	53	26.0
		P75	369	240	79.4
		P90	374	344	96.4
Nalmefene	499	Mean	276	135	48.4
		Min	2	1	0.3
		Max	468	387	100
		Median	362	101	43.7
		P10	29	7	8.7
		P25	168	33	19.7
		P75	366	216	78.2
		P90	372	335	94.1

Only patients with TLFB IMP records are included.

＜資料番号 5.3.5.1-04：Panel 22＞

表 2.7.6.5.4-25　飲酒別の治験薬の曝露状況（治験薬投与例）

Treatment Group	Patients 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	163	Mean	297	83	29.7	12	4.6	70	23.2	132	42.5
		Min	7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		Max	448	362	100	291	75.6	369	98.4	357	100
		Median	364	55	23.5	1	0.5	18	8.8	105	40.4
		P10	61	6	2.4	0	0.0	0	0.0	2	1.4
		P25	248	19	10.2	0	0.0	1	0.5	15	13.1
		P75	369	106	43.1	8	5.2	112	38.1	245	72.4
		P90	374	199	72.5	29	11.8	235	69.5	295	84.6
Nalmefene	499	Mean	276	67	25.4	11	7.4	68	22.9	130	44.2
		Min	2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		Max	468	363	100	190	93.3	375	100	382	99.7
		Median	362	42	17.7	2	0.8	17	8.3	95	45.9
		P10	29	2	2.7	0	0.0	0	0.0	2	1.3
		P25	168	13	7.5	0	0.0	2	0.8	19	12.9
		P75	366	89	36.8	9	7.1	96	39.4	236	72.6
		P90	372	172	59.8	38	21.6	234	69.7	319	88.7

Only patients with TLFB IMP records are included.
＜資料番号 5.3.5.1-04：Panel 23＞

(b)　有害事象

いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の有害事象を表 2.7.6.5.4-26 に，すべての有害事象を表 2.7.6.5.4-33 に，重症度別有害事象を表 2.7.6.5.4-34 に示した。

有害事象の発現割合は，ナルメフェン群で 75.2%，プラセボ群で 62.8%であった。

いずれかの投与群で発現割合が 5%以上かつナルメフェン群でプラセボ群より発現割合が 2 倍以上高かった有害事象は，悪心（ナルメフェン群 22.4%，プラセボ群 5.5%，以下同順），不眠症（14.8%，6.7%），浮動性めまい（14.6%，3.7%），嘔吐（11.4%，1.2%），疲労（5.4%，1.8%），食欲減退（5.2%，1.2%）であった。治験薬初回投与後 1 日以内に発現した，いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の有害事象は，悪心，浮動性めまい，不眠症であり，すべてナルメフェン群でプラセボ群より発現割合が高かった（資料番号 5.3.5.1-04：Table 173 参照）。

表 2.7.6.5.4-26　いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の有害事象（治験薬投与例）

Preferred term	Placebo n (%)	Nalmefene n (%)
Number of Patients	164	501
Patients with Adverse Events	103 (62.8)	377 (75.2)
悪心	9 (5.5)	112 (22.4)
不眠症	11 (6.7)	74 (14.8)
浮動性めまい	6 (3.7)	73 (14.6)
頭痛	13 (7.9)	62 (12.4)
嘔吐	2 (1.2)	57 (11.4)
鼻咽頭炎	19 (11.6)	54 (10.8)
傾眠	8 (4.9)	42 (8.4)
疲労	3 (1.8)	27 (5.4)
食欲減退	2 (1.2)	26 (5.2)
偶発的過量投与	9 (5.5)	9 (1.8)
転倒	11 (6.7)	7 (1.4)

MedDRA/J Version 13.0
＜資料番号 5.3.5.1-04：Panel 54＞

(c)　治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

重症度別副作用を表 2.7.6.5.4-35 に示した。

プラセボ群では発現した有害事象の約半数が副作用と判断され，ナルメフェン群では発現した有害事象の多くが副作用と判断された。いずれかの投与群で発現割合が 1%を超えた高度な副作用は，傾眠（ナルメフェン群 1.4%，プラセボ群 1.2%，以下同順），不眠症（1.4%，0.0%），悪心（1.2%，0.0%），嘔吐（1.2%，0.0%），アルコールによる宿酔（0.6%，1.2%），不安（0.0%，1.2%）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 2.7.6.5.4-27 に示した。

治験期間中に 1 例の死亡が報告された。ナルメフェン群の [redacted] 歳[redacted]で，死亡に至った有害事象は自動車事故（被験者は乗客であった）による外傷性脳損傷であった。治験責任医師は，本事象の治験薬との関連性を「Not related」と判断した。

表 2.7.6.5.4-27　死亡例一覧表（無作為化例）

Site	Treatment group	Patient/Sex/Age/Race/ Weight at baseline	Days on IMP	Preferred term	Verbatim	AE start date	Days since first IMP	Days since last-IMP	Duration	Action taken	Causality	Intensity	Outcome
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	114	外傷性脳損傷	Open craniocerebral trauma	[redacted]20[redacted]	128	15	1 hour	3	NR	Severe	5

MedDRA/J Version 13.0

[redacted]

Action taken: 0 = No action taken, 1 = Change in concomitant medication, 2 = Change in IMP, 3 = Patient withdrawal

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

Outcome: 1 = Recovered, 2 = Recovering, 3 = Recovered with sequelae, 4 = Not recovered, 5 = Death

Days on IMP: Duration from the first dose to the last dose

＜資料番号 5.3.5.1-04：Listing 8＞

ii)　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.5.4-28 に，重篤な有害事象一覧表を表 2.7.6.5.4-36 に示した。

治療期で合計 42 例に重篤な有害事象が発現した。その内訳はナルメフェン群 34 例（6.8%，死亡例を含む），プラセボ群 8 例（4.9%）であった。いずれかの投与群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は，アルコール離脱症候群［ナルメフェン群で 8 例（1.6%），プラセボ群で 1 例（0.6%）］，心房細動［ナルメフェン群で 2 例（0.4%）］，転倒［ナルメフェン群で 2 例（0.4%）］，失見当識［ナルメフェン群で 2 例（0.4%）］であった。

表 2.7.6.5.4-28　　重篤な有害事象（治験薬投与例）

System organ class Preferred term	Placebo n (%)	Nalmefene n (%)
Number of Patients	164	501
Men	125 (76.2)	387 (77.2)
Women	39 (23.8)	114 (22.8)
Patients with Treatment-emergent SAEs	8 (4.9)	34 (6.8)
心臓障害		3 (0.6)
心房細動		2 (0.4)
心室性期外収縮		1 (0.2)
先天性、家族性および遺伝性障害		1 (0.2)
大腸腺腫性ポリポーシス		1 (0.2)
眼障害		1 (0.2)
複視		1 (0.2)
胃腸障害	1 (0.6)	2 (0.4)
クローン病	1 (0.6)	
腸憩室	1 (0.6)	
大腸穿孔		1 (0.2)
潰瘍性食道炎		1 (0.2)
全身障害および投与局所様態		1 (0.2)
非心臓性胸痛		1 (0.2)
肝胆道系障害	1 (0.6)	
肝障害	1 (0.6)	
感染症および寄生虫症	2 (1.2)	3 (0.6)
四肢膿瘍	1 (0.6)	
気管支肺炎		1 (0.2)
肺炎	1 (0.6)	1 (0.2)
肺結核		1 (0.2)
腎盂腎炎	1 (0.6)	
膿胸	1 (0.6)	

表 2.7.6.5.4-28　重篤な有害事象（治験薬投与例）（続き）

System organ class Preferred term	Placebo n (%)	Nalmefene n (%)
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.2)	5 (1.0)
アルコール中毒		1 (0.2)
転倒		2 (0.4)
腓骨骨折	1 (0.6)	
靭帯断裂		1 (0.2)
肋骨骨折	1 (0.6)	
脛骨骨折	1 (0.6)	
外傷性脳損傷		1 (0.2)
尺骨骨折		1 (0.2)
上肢骨折		1 (0.2)
代謝および栄養障害		1 (0.2)
食欲減退		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 (0.4)
食道癌		1 (0.2)
前立腺癌 {ss}		1 (0.3)
神経系障害		4 (0.8)
平衡障害		1 (0.2)
てんかん		1 (0.2)
頭痛		1 (0.2)
失神		1 (0.2)
精神障害	2 (1.2)	17 (3.4)
アルコール乱用	1 (0.6)	1 (0.2)
アルコール離脱症候群	1 (0.6)	8 (1.6)
アルコールによる宿酔		1 (0.2)
アルコール症		1 (0.2)
神経性無食欲症		1 (0.2)
不安		1 (0.2)
うつ病		1 (0.2)
失見当識		2 (0.4)
不眠症		1 (0.2)
悪夢		1 (0.2)
自殺行為		1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.6)	
気胸	1 (0.6)	
血管障害	1 (0.6)	1 (0.2)
動脈炎		1 (0.2)
高血圧	1 (0.6)	

MedDRA/J Version 13.0

Patients are only counted once for each SOC/Preferred Term

{ss} Sex specific

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 179＞

(e)　投与中止に至った有害事象

発現割合が 0.5%以上の投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.5.4-29 に，すべての投与中止に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象一覧表を表 2.7.6.5.4-37 及び表 2.7.6.5.4-38 に示

した。

投与中止に至った有害事象が 62 例に発現し，その内訳はナルメフェン群 57 例（11.4%），プラセボ群 5 例（3.0%）であった。いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の投与中止に至った有害事象は，浮動性めまい（ナルメフェン群 2.4%，プラセボ群 0.0%，以下同順），悪心（2.0%，0.0%）であった。ナルメフェン群では，投与中止に至った有害事象の半数以上（33/57 例）は，治療期の最初の 1 ヵ月間に発現したが，プラセボ群では，その割合（2/5 例）はナルメフェン群より低かった（資料番号 5.3.5.1-04：Table 187 参照）。

表 2.7.6.5.4-29　発現割合が 0.5%以上の投与中止に至った有害事象（治験薬投与例）

Preferred term	Placebo n (%)	Nalmefene n (%)
Number of Patients	164	501
Total Number of Patients with TEAEs Leading to Withdrawal	5 (3.0)	57 (11.4)
浮動性めまい	0 (0.0)	12 (2.4)
悪心	0 (0.0)	10 (2.0)
注意力障害	0 (0.0)	5 (1.0)
不眠症	0 (0.0)	5 (1.0)
アルコール離脱症候群	1 (0.6)	4 (0.8)
失見当識	0 (0.0)	4 (0.8)
疲労	0 (0.0)	4 (0.8)
上腹部痛	0 (0.0)	3 (0.6)
食欲減退	0 (0.0)	3 (0.6)
うつ病	1 (0.6)	3 (0.6)
頭痛	0 (0.0)	3 (0.6)
多汗症	0 (0.0)	3 (0.6)
リビドー減退	0 (0.0)	3 (0.6)
傾眠	0 (0.0)	3 (0.6)
嘔吐	0 (0.0)	3 (0.6)
企図的過量投与	1 (0.6)	1 (0.2)
妊娠 {SS}	1 (2.6)	1 (0.9)
抑うつ気分を伴う適応障害	1 (0.6)	0 (0.0)
吐血	1 (0.6)	0 (0.0)

MedDRA/J Version 13.0
{SS} Sex Specific
＜資料番号 5.3.5.1-04：Panel 57＞

(f)　自殺関連有害事象

自殺関連有害事象を表 2.7.6.5.4-30 に示した。

自殺関連有害事象は下位 SMQ の「自殺/自傷」に該当する事象とした。自殺関連有害事象は 8 例に発現し，その内訳はナルメフェン群 5 例（1.0%），プラセボ群 3 例（1.8%）であった。企図的過量投与が各投与群 3 例（ナルメフェン群 0.6%，プラセボ群 1.8%），故意の自傷行為 1 例（ナルメフェン群 0.2%），自殺行為 1 例（ナルメフェン群 0.2%）であった。過量投与の時期に一貫したパターンは認められなかった（資料番号 5.3.5.1-04：Listing 6 参照）。治験薬を 1 度

に 14 錠服用したナルメフェン群の被験者 1 例を除き，治験薬を 1 度に 3 錠以上服用した被験者はいなかった（資料番号 5.3.5.1-04：Listing 7 参照）。

表 2.7.6.5.4-30　　自殺関連有害事象（治験薬投与例）

System organ class Preferred term	Placebo n (%)	Nalmefene n (%)
Number of Patients	164	501
Men	125 (76.2)	387 (77.2)
Women	39 (23.8)	114 (22.8)
Patients with Suicide/Self Injury TEAEs	3 (1.8)	5 (1.0)
傷害、中毒および処置合併症	3 (1.8)	3 (0.6)
企図的過量投与	3 (1.8)	3 (0.6)
精神障害		2 (0.4)
故意の自傷行為		1 (0.2)
自殺行為		1 (0.2)

MedDRA/J Version 13.0

Patients are only counted once for each SOC/Preferred Term

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 182＞

(g)　精神系有害事象

精神系有害事象を表 2.7.6.5.4-31 に示した。

精神系有害事象が 18 例に発現し，その内訳はナルメフェン群 16 例（3.2%），プラセボ群 2 例（1.2%）であった。ナルメフェン群の 2 例（0.4%）で発現した失見当識は重篤と判断された。重篤な失見当識を発現した 1 例を含む 5 例（いずれもナルメフェン群）は，精神系有害事象が原因で投与を中止した（資料番号 5.3.5.1-04：Listing 10 参照）。精神系有害事象の重症度は，ナルメフェン群 2 例での高度の失見当識を除き，軽度又は中等度であった。ナルメフェン群のほとんどで，精神系有害事象の最初の事象は治験薬投与開始日（Day 0）又は翌日に発現し，持続期間は多くが 2，3 時間，又は 3 日未満であった。プラセボ群の 2 例では，事象は Day 0 及び Day 56 に発現し，持続時間は 1 日及び 2 日であった。ほとんどの被験者が治験薬の投与を継続し，再発はみられなかった（資料番号 5.3.5.1-04：Listing 6 参照）。

表 2.7.6.5.4-31　精神系有害事象（治験薬投与例）

System organ class Preferred term	Placebo n (%)	Nalmefene n (%)
Number of Patients	164	501
Men	125 (76.2)	387 (77.2)
Women	39 (23.8)	114 (22.8)
Patients with Selected Psychiatric TEAEs	2 (1.2)	16 (3.2)
精神障害	2 (1.2)	16 (3.2)
錯乱状態		4 (0.8)
現実感消失	1 (0.6)	1 (0.2)
失見当識		5 (1.0)
解離		3 (0.6)
幻覚		1 (0.2)
幻聴		1 (0.2)
触覚性幻覚		1 (0.2)
幻視	1 (0.6)	1 (0.2)
思考異常		1 (0.2)

MedDRA/J Version13.0

Patients are only counted once for each SOC/Preferred Term

＜資料番号 5.3.5.1-04：Panel 56＞

(h)　臨床検査

i)　治験期間を通しての臨床検査値

臨床検査項目のほとんどで，ベースラインから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臨床検査の平均値のほとんどは，基準範囲内であった。

ii)　個々の臨床的に重要な異常

肝機能検査値（ALT，AST，γ-GTP）を除き，臨床的に重要な臨床検査値の変動の発現に顕著な傾向は認められなかった。ALT 及び AST の臨床的に重要な高値の発現割合は，いずれもナルメフェン群でプラセボ群より高く，γ-GTP の臨床的に重要な高値の発現割合は，ナルメフェン群でプラセボ群より低かった（資料番号 5.3.5.1-04：Panel 58 参照）。

全般に，肝機能検査値が DILI 徴候の評価の基準に合致した被験者の割合は，いずれの投与群でも低かった（資料番号 5.3.5.1-04：Panel 59 参照）。基準に合致した被験者は合計 31 例，ナルメフェン群で 26 例（6%），プラセボ群で 5 例（3%）であった。肝機能検査値（AST，ALT，アルカリホスファターゼ，又は総ビリルビン）の上昇の多くは一過性であり，飲酒量が多いことに起因すると推測され，治験薬の継続又は反復投与との関連は低いと考えられた（資料番号 5.3.5.1-04：Listing 13 参照）。

(i)　バイタルサイン及び体重

バイタルサイン及び体重に，臨床的に重要な経時的変動又は群間差は認められなかった。

(j) 心電図検査

心電図検査では，臨床的に重要な経時的変動又は群間差は認められなかった。

(k) POMS

POMS 総スコアに，臨床的に重要な経時的変動又は群間差は認められなかった。

(6) 結論

- 有効性主要評価項目の解析の結果，アルコール依存症患者に対するナルメフェン塩酸塩 20 mg 頓用投与により，ナルメフェン群の Month 6 での HDD 数及び TAC は，統計学的有意差はないものの，プラセボ群と比較して減少した。Month 6～13 の HDD 数及び TAC は，ナルメフェン群で一貫して低く，1 年間の治療期で Month 13 を含むいくつかの評価時点では，ナルメフェン群のプラセボ群に対する優越性が認められた。全般に，ベースラインの DRL が「High」又は「Very high」の被験者で，HDD 数及び TAC に対するナルメフェンの治療効果が大きかった。
- 重要な副次的評価項目の RSDRL の解析では，Month 6 及び他の全評価時点で，反応のオッズ比はナルメフェン群でプラセボ群より数値的に良好であった。
- CGI-S 及び CGI-I スコアは，ほとんどの評価時点（CGI-S スコアでは Month 6 を含むが，CGI-I スコアでは Month 6 を含まない）で，ともにナルメフェン群でプラセボ群より改善した。飲酒量の消費データから直接測定されないこれらのスコアの改善によって，ナルメフェンの治療効果の臨床的意義が支持された。
- アルコール消費に関連する肝酵素である γ-GTP 及び ALT は，HDD 数及び TAC の減少に伴って低下した。両検査値は，いずれも Month 13 で，ナルメフェン群でプラセボ群より大きく低下した。
- Month 13 での NDD 数及び DrInC-2R スコアは，ナルメフェン群でプラセボ群より数値的な改善を示した。更にいくつかの薬剤経済学的項目も，投与群間で差はなかったものの，いずれの投与群でも改善した。
- 被験者の 39%は，スクリーニング時から無作為化時までに飲酒量が大幅に減少し，投与群にかかわらず治療期間を通して飲酒量は低く維持された。これは援助要請行動（help-seeking behaviour）及び被験者の改善への意欲（willingness to change）といった動機的要因が影響したものと考えられた。これに対して，スクリーニング時から無作為化時までに自ら飲酒量を減らせなかった被験者ではナルメフェンの投与期間に飲酒量が減少し，ナルメフェン群の治療効果はプラセボ群と比較して大きかった。
- 有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は，ナルメフェン群でプラセボ群より高かった。ナルメフェン群での有害事象は，主としてナルメフェンの薬理学的特性を反映している。
- ナルメフェン群で自殺リスクの上昇は認められなかった。また，アルコール離脱症候群（ナルメフェン群 1.6%，プラセボ群 0.6%）を除き，ナルメフェン群に特有な重篤な有害事象は

認められなかった。

- DILI の基準で評価した結果，ナルメフェンの投与は肝障害を誘発しなかった。臨床的に重要な肝機能検査値の上昇の発現割合は低く, ALT 及び AST ではナルメフェン群でプラセボ群より高く，γ-GTP ではナルメフェン群でプラセボ群より低かった。
- 全般に，アルコール依存症患者に対するナルメフェン塩酸塩 20 mg 頓用投与は，安全かつ忍容性良好であり，13 ヵ月間の本試験で安全性上の問題は認められなかった。
- 以上，本治験の対象集団全体でナルメフェンの長期の臨床的ベネフィットが確認された。また，ベースラインで DRL が「High」又は「Very high」患者集団でも同様であった。治験期間中，ナルメフェンの治療効果は持続していた。

2.7.6.5.4.4　付録

(1)　併用禁止薬/療法

表 2.7.6.5.4-32　　前治療禁止薬及び併用禁止薬

Drug Class	Disallowed Prior to Screening	Disallowed During the Study for		Comments or Exceptions
		Chronic Use	Episodic Use	
Agents used for treatment of alcohol-use disorders	Within 3 months	X	X	Including oral and injectable naltrexone, acamprosate, topiramate, disulfram, and carbimide
Any IMP	Within 30 days or 5 half-lives (whichever is longer)	X	X	
Analgesics	Within 1 week for opioid agonists and partial agonists	X	X	Non-opioids were allowed.
Anorexics		X	X	
Antianginal agents		X	X	
Antibiotics				Nitrofurantoin, metronidazole, and tinidazole were not allowed due to their interaction risks with alcohol.
Anticoagulants		X	X	
Anticonvulsants	X	X	X	Barbiturates were allowed in patients not taking oral contraceptives.
Antidepressants		X	X	Stable treatment with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), venlafaxine, duloxetine, and mirtazapine with no modification of dose for at least 1 month prior to screening was allowed. Dose modifications were allowed during the study.
Antidiarrhoeal agents				Opioids were not allowed.
Antifungal agents: Systemic Topical		X	X	Antifungal agents for topical use were allowed.
Antineoplastics	X	X	X	
Anxiolytics		X		This applied to benzodiazepines. See also antidepressants.
Cough/cold agents				Opioids were not allowed.
Insulin	X	X	X	
Muscle relaxants		X		
Psychotropic agents otherwise specified (including herbal agents)		X	X	
Sedatives/hypnotics		X		
Steroids: Systemic Topical Inhalant		X		Systemic corticosteroids were not allowed. Topical and inhalant use were allowed. Oral contraception and hormone replacement therapy were allowed.

＜資料番号 5.3.5.1-04：Panel 4＞

(2) 有害事象

表 2.7.6.5.4-33　すべての有害事象（治験薬投与例）

System organ class Preferred term	Placebo n (%)	Nalmefene n (%)
Number of Patients	164	501
Men	125 (76.2)	387 (77.2)
Women	39 (23.8)	114 (22.8)
Patients with TEAEs	103 (62.8)	377 (75.2)
血液およびリンパ系障害	1 (0.6)	3 (0.6)
貧血		1 (0.2)
凝固亢進		1 (0.2)
鉄欠乏性貧血	1 (0.6)	1 (0.2)
心臓障害	4 (2.4)	39 (7.8)
狭心症	1 (0.6)	2 (0.4)
不整脈	1 (0.6)	
心房細動		3 (0.6)
心房粗動		1 (0.2)
第一度房室ブロック		2 (0.4)
徐脈	1 (0.6)	
左脚ブロック	1 (0.6)	1 (0.2)
高血圧性心疾患		1 (0.2)
左室肥大		2 (0.4)
動悸		6 (1.2)
洞性不整脈		2 (0.4)
洞性徐脈		2 (0.4)
洞性頻脈	1 (0.6)	1 (0.2)
上室性期外収縮		1 (0.2)
頻脈	3 (1.8)	17 (3.4)
心室性期外収縮		1 (0.2)
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群		1 (0.2)
先天性、家族性および遺伝性障害		1 (0.2)
大腸腺腫性ポリポーシス		1 (0.2)
耳および迷路障害	3 (1.8)	4 (0.8)
耳痛	1 (0.6)	
聴力低下	1 (0.6)	
耳鳴		3 (0.6)
回転性めまい	1 (0.6)	1 (0.2)
眼障害	3 (1.8)	10 (2.0)
結膜炎	2 (1.2)	1 (0.2)
複視		2 (0.4)
眼乾燥		2 (0.4)
眼痛	1 (0.6)	1 (0.2)
眼瞼下垂		1 (0.2)
羞明		1 (0.2)
霧視		2 (0.4)
視力障害		1 (0.2)

表 2.7.6.5.4-33　すべての有害事象（治験薬投与例）（続き）

System organ class Preferred term	Placebo n (%)	Nalmefene n (%)
胃腸障害	29 (17.7)	179 (35.7)
腹部不快感		5 (1.0)
腹部膨満		1 (0.2)
腹痛	2 (1.2)	13 (2.6)
上腹部痛	2 (1.2)	14 (2.8)
肛門出血		1 (0.2)
結腸ポリープ	1 (0.6)	
便秘		4 (0.8)
クローン病	1 (0.6)	
下痢	5 (3.0)	20 (4.0)
腸憩室	1 (0.6)	
口内乾燥		11 (2.2)
十二指腸炎		1 (0.2)
消化不良	2 (1.2)	8 (1.6)
鼓腸		4 (0.8)
胃炎	1 (0.6)	1 (0.2)
アルコール性胃炎		1 (0.2)
びらん性胃炎		1 (0.2)
胃腸の炎症	1 (0.6)	
胃食道逆流性疾患	2 (1.2)	
吐血	1 (0.6)	
胃酸過多	1 (0.6)	
口の感覚鈍麻		2 (0.4)
大腸穿孔		1 (0.2)
悪心	9 (5.5)	112 (22.4)
潰瘍性食道炎		1 (0.2)
慢性膵炎	1 (0.6)	
口の錯感覚		1 (0.2)
流涎過多		1 (0.2)
歯痛	2 (1.2)	5 (1.0)
嘔吐	2 (1.2)	57 (11.4)

表 2.7.6.5.4-33　すべての有害事象（治験薬投与例）（続き）

System organ class Preferred term	Placebo n (%)	Nalmefene n (%)
全身障害および投与局所様態	11 (6.7)	88 (17.6)
無力症	1 (0.6)	20 (4.0)
胸痛	1 (0.6)	1 (0.2)
顔面痛	1 (0.6)	
疲労	3 (1.8)	27 (5.4)
異常感		8 (1.6)
酩酊感		3 (0.6)
熱感		4 (0.8)
体温変動感		1 (0.2)
歩行障害	1 (0.6)	3 (0.6)
宿酔		1 (0.2)
空腹		1 (0.2)
炎症		1 (0.2)
インフルエンザ様疾患		2 (0.4)
易刺激性	1 (0.6)	9 (1.8)
限局性浮腫		1 (0.2)
倦怠感	2 (1.2)	16 (3.2)
小結節		1 (0.2)
非心臓性胸痛		2 (0.4)
末梢性浮腫		1 (0.2)
疼痛		1 (0.2)
発熱		2 (0.4)
口渇	1 (0.6)	1 (0.2)
肝胆道系障害	1 (0.6)	5 (1.0)
アルコール性肝疾患		2 (0.4)
胆道ジスキネジー		1 (0.2)
肝臓痛		1 (0.2)
肝障害	1 (0.6)	
肝損傷		1 (0.2)
免疫系障害		3 (0.6)
節足動物咬傷アレルギー		2 (0.4)
食物アレルギー		1 (0.2)

表 2.7.6.5.4-33　すべての有害事象（治験薬投与例）（続き）

System organ class Preferred term	Placebo n (%)	Nalmefene n (%)
感染症および寄生虫症	46 (28.0)	105 (21.0)
四肢膿瘍	1 (0.6)	
急性扁桃炎		2 (0.4)
気管支炎	2 (1.2)	4 (0.8)
気管支肺炎		1 (0.2)
蜂巣炎	1 (0.6)	
細菌性結膜炎	1 (0.6)	
膀胱炎		1 (0.2)
エンテロウイルス感染		1 (0.2)
せつ		1 (0.2)
泌尿生殖器感染		1 (0.2)
単純ヘルペス		1 (0.2)
帯状疱疹		1 (0.2)
麦粒腫		1 (0.2)
膿痂疹		1 (0.2)
インフルエンザ	4 (2.4)	13 (2.6)
喉頭炎	1 (0.6)	3 (0.6)
下気道感染	3 (1.8)	
鼻咽頭炎	19 (11.6)	54 (10.8)
口腔真菌感染		1 (0.2)
中耳炎	1 (0.6)	
咽頭炎	1 (0.6)	4 (0.8)
肺炎	1 (0.6)	2 (0.4)
肺結核		1 (0.2)
歯髄炎		3 (0.6)
腎盂腎炎	1 (0.6)	
膿胸	1 (0.6)	
気道感染	1 (0.6)	3 (0.6)
ウイルス性気道感染	6 (3.7)	3 (0.6)
鼻炎	2 (1.2)	6 (1.2)
ロタウイルス感染		2 (0.4)
敗血症		1 (0.2)
副鼻腔炎	1 (0.6)	3 (0.6)
扁桃炎		2 (0.4)
上気道感染	4 (2.4)	1 (0.2)
尿路感染	2 (1.2)	5 (1.0)
細菌性尿路感染	1 (0.6)	
腟感染 {ss}		1 (0.9)
水痘	1 (0.6)	1 (0.2)
ウイルス感染	2 (1.2)	
ウイルス性上気道感染	2 (1.2)	3 (0.6)
外陰腟真菌感染 {ss}		1 (0.9)

表 2.7.6.5.4-33　すべての有害事象（治験薬投与例）（続き）

System organ class Preferred term	Placebo n (%)	Nalmefene n (%)
傷害、中毒および処置合併症	28 (17.1)	41 (8.2)
偶発的過量投与	9 (5.5)	9 (1.8)
アルコール中毒	1 (0.6)	2 (0.4)
足関節部骨折	1 (0.6)	1 (0.2)
挫傷	4 (2.4)	7 (1.4)
擦過傷		1 (0.2)
眼外傷	1 (0.6)	
転倒	11 (6.7)	7 (1.4)
腓骨骨折	1 (0.6)	
足骨折		2 (0.4)
手骨折	1 (0.6)	1 (0.2)
頭部損傷	1 (0.6)	1 (0.2)
損傷		2 (0.4)
企図的過量投与	3 (1.8)	3 (0.6)
関節捻挫		2 (0.4)
裂傷		2 (0.4)
靭帯断裂		1 (0.2)
四肢損傷	2 (1.2)	1 (0.2)
下肢骨折	1 (0.6)	1 (0.2)
眼窩周囲血腫		1 (0.2)
中毒		1 (0.2)
処置による疼痛		2 (0.4)
橈骨骨折		2 (0.4)
肋骨骨折	1 (0.6)	1 (0.2)
交通事故		2 (0.4)
引っかき傷	1 (0.6)	
硬膜下出血		1 (0.2)
熱傷	1 (0.6)	1 (0.2)
脛骨骨折	1 (0.6)	
外傷性脳損傷		1 (0.2)
外傷性血腫	1 (0.6)	
尺骨骨折		1 (0.2)
上肢骨折		1 (0.2)
創傷	1 (0.6)	1 (0.2)

表 2.7.6.5.4-33　すべての有害事象（治験薬投与例）（続き）

System organ class Preferred term	Placebo n (%)	Nalmefene n (%)
臨床検査	19 (11.6)	55 (11.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.8)	10 (2.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.8)	4 (0.8)
血中重炭酸塩減少		1 (0.2)
血中コレステロール増加		4 (0.8)
血中ブドウ糖増加		1 (0.2)
血圧上昇	4 (2.4)	8 (1.6)
収縮期血圧低下	1 (0.6)	
血中プロラクチン増加		1 (0.2)
血中ナトリウム増加		1 (0.2)
血中トリグリセリド増加		1 (0.2)
C－反応性蛋白増加	2 (1.2)	1 (0.2)
心電図異常		1 (0.2)
心電図QT延長		1 (0.2)
心電図T波振幅減少		2 (0.4)
心電図2相性T波		1 (0.2)
心電図T波逆転		1 (0.2)
好酸球数増加		1 (0.2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (4.3)	8 (1.6)
心拍数増加		1 (0.2)
肝酵素上昇		1 (0.2)
INR増加		2 (0.4)
脂質増加	1 (0.6)	
平均赤血球容積増加		1 (0.2)
単球数減少		1 (0.2)
血小板数減少		1 (0.2)
血小板数増加	1 (0.6)	1 (0.2)
プロトロンビン時間延長		2 (0.4)
QRS軸異常	1 (0.6)	2 (0.4)
トランスフェリン増加	1 (0.6)	2 (0.4)
体重減少	1 (0.6)	11 (2.2)
体重増加	1 (0.6)	9 (1.8)
白血球数減少	1 (0.6)	

表 2.7.6.5.4-33　すべての有害事象（治験薬投与例）（続き）

System organ class Preferred term	Placebo n (%)	Nalmefene n (%)
代謝および栄養障害	8 (4.9)	42 (8.4)
アルコール不耐性		4 (0.8)
食欲減退	2 (1.2)	26 (5.2)
糖尿病	1 (0.6)	
脂質異常症		2 (0.4)
耐糖能障害		1 (0.2)
痛風		2 (0.4)
高コレステロール血症	1 (0.6)	
高血糖	2 (1.2)	2 (0.4)
高脂血症	1 (0.6)	1 (0.2)
過食	1 (0.6)	
高トリグリセリド血症		1 (0.2)
低アルブミン血症		1 (0.2)
低カリウム血症		1 (0.2)
食欲亢進		2 (0.4)
肥満		1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	10 (6.1)	58 (11.6)
関節痛		7 (1.4)
関節炎		1 (0.2)
背部痛	4 (2.4)	15 (3.0)
骨痛		1 (0.2)
椎間板変性症		1 (0.2)
椎間板障害		1 (0.2)
関節腫脹	1 (0.6)	
筋痙縮		6 (1.2)
筋緊張		7 (1.4)
筋力低下		3 (0.6)
筋骨格痛	1 (0.6)	4 (0.8)
筋骨格硬直		1 (0.2)
筋肉痛	1 (0.6)	7 (1.4)
変形性関節症	1 (0.6)	4 (0.8)
骨端症		2 (0.4)
四肢痛	2 (1.2)	4 (0.8)
顎痛	1 (0.6)	
骨膜炎		1 (0.2)
重感		2 (0.4)
変形性脊椎症		1 (0.2)
脊椎炎		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 (0.4)
食道癌		1 (0.2)
前立腺癌 {ss}		1 (0.3)

表 2.7.6.5.4-33　すべての有害事象（治験薬投与例）（続き）

System organ class Preferred term	Placebo n (%)	Nalmefene n (%)
神経系障害	31 (18.9)	183 (36.5)
アルコール性痙攣	1 (0.6)	1 (0.2)
健忘	1 (0.6)	
平衡障害		1 (0.2)
協調運動異常		6 (1.2)
意識レベルの低下		2 (0.4)
注意力障害		19 (3.8)
浮動性めまい	6 (3.7)	73 (14.6)
味覚異常	3 (1.8)	6 (1.2)
てんかん		1 (0.2)
頭痛	13 (7.9)	62 (12.4)
知覚過敏		1 (0.2)
過眠症		3 (0.6)
感覚鈍麻		4 (0.8)
運動低下		1 (0.2)
筋緊張低下		1 (0.2)
肋間神経痛		1 (0.2)
嗜眠		3 (0.6)
記憶障害		1 (0.2)
片頭痛		2 (0.4)
神経炎		1 (0.2)
末梢性ニューロパチー	1 (0.6)	
錯感覚		6 (1.2)
嗅覚錯誤		1 (0.2)
精神運動亢進	1 (0.6)	
神経根炎		1 (0.2)
鎮静	1 (0.6)	1 (0.2)
睡眠期リズム障害		1 (0.2)
傾眠	8 (4.9)	42 (8.4)
会話障害		1 (0.2)
失神		1 (0.2)
緊張性頭痛		2 (0.4)
振戦	1 (0.6)	19 (3.8)

表 2.7.6.5.4-33　すべての有害事象（治験薬投与例）（続き）

System organ class Preferred term	Placebo n (%)	Nalmefene n (%)
妊娠、産褥および周産期の状態 {SS}	1 (2.6)	1 (0.9)
妊娠 {ss}	1 (2.6)	1 (0.9)
精神障害	32 (19.5)	153 (30.5)
異常な夢		4 (0.8)
抑うつ気分を伴う適応障害	1 (0.6)	
感情不安定		1 (0.2)
攻撃性	1 (0.6)	2 (0.4)
激越	1 (0.6)	4 (0.8)
アルコール乱用	1 (0.6)	5 (1.0)
アルコール離脱症候群	4 (2.4)	15 (3.0)
アルコールによる宿酔	4 (2.4)	13 (2.6)
アルコール症		1 (0.2)
快感消失		3 (0.6)
神経性無食欲症		1 (0.2)
不安	8 (4.9)	24 (4.8)
無感情		3 (0.6)
精神緩慢		1 (0.2)
錯乱状態		4 (0.8)
抑うつ気分	3 (1.8)	6 (1.2)
うつ病	3 (1.8)	12 (2.4)
現実感消失	1 (0.6)	1 (0.2)
失見当識		5 (1.0)
解離		3 (0.6)
ディスフェミア	1 (0.6)	
不快気分		6 (1.2)
睡眠異常		1 (0.2)
多幸気分		3 (0.6)
恐怖		2 (0.4)
自己否定気分		1 (0.2)
感情の平板化		2 (0.4)
幻覚		1 (0.2)
幻聴		1 (0.2)
触覚性幻覚		1 (0.2)
幻視	1 (0.6)	1 (0.2)
初期不眠症		6 (1.2)
不眠症	11 (6.7)	74 (14.8)
故意の自傷行為		1 (0.2)
リビドー減退		5 (1.0)
気力低下		2 (0.4)
リビド消失		1 (0.2)
中期不眠症		4 (0.8)
気分動揺	1 (0.6)	
神経過敏		3 (0.6)
悪夢	1 (0.6)	4 (0.8)

表 2.7.6.5.4-33　すべての有害事象（治験薬投与例）（続き）

System organ class Preferred term	Placebo n (%)	Nalmefene n (%)
精神障害		
パニック障害		1 (0.2)
パニック反応		1 (0.2)
落ち着きのなさ		2 (0.4)
睡眠障害	2 (1.2)	4 (0.8)
昏眠	1 (0.6)	7 (1.4)
自殺行為		1 (0.2)
緊張	1 (0.6)	1 (0.2)
思考異常		1 (0.2)
腎および尿路障害	3 (1.8)	13 (2.6)
膀胱痙縮		1 (0.2)
排尿困難		1 (0.2)
糖尿	1 (0.6)	
頻尿		4 (0.8)
多尿		4 (0.8)
腎嚢胞		1 (0.2)
腎不全	1 (0.6)	
腎臓痛	1 (0.6)	
尿失禁		1 (0.2)
尿閉		1 (0.2)
尿路の炎症		1 (0.2)
生殖系および乳房障害	3 (1.8)	9 (1.8)
良性前立腺肥大症 {ss}		2 (0.5)
子宮頚部の炎症 {ss}	1 (2.6)	
勃起不全 {ss}	2 (1.6)	2 (0.5)
勃起増強 {ss}		2 (0.5)
閉経期症状 {ss}		1 (0.9)
不正子宮出血 {ss}		1 (0.9)
自発陰茎勃起 {ss}		1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1.8)	12 (2.4)
喘息		1 (0.2)
咳嗽	1 (0.6)	4 (0.8)
咽喉乾燥		1 (0.2)
発声障害		1 (0.2)
呼吸困難		1 (0.2)
鼻閉	1 (0.6)	
口腔咽頭痛		4 (0.8)
咽頭浮腫		1 (0.2)
気胸	1 (0.6)	

表 2.7.6.5.4-33　すべての有害事象（治験薬投与例）（続き）

System organ class Preferred term	Placebo n (%)	Nalmefene n (%)
皮膚および皮下組織障害	7 (4.3)	30 (6.0)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.6)	1 (0.2)
湿疹	1 (0.6)	
多汗症	2 (1.2)	18 (3.6)
寝汗		3 (0.6)
そう痒症	1 (0.6)	
全身性そう痒症		1 (0.2)
発疹	2 (1.2)	3 (0.6)
全身性皮疹		1 (0.2)
斑状皮疹		1 (0.2)
丘疹		1 (0.2)
そう痒性皮疹		2 (0.4)
顔面腫脹		1 (0.2)
社会環境	1 (0.6)	1 (0.2)
アルコール摂取		1 (0.2)
職場でのストレス	1 (0.6)	
外科および内科処置		1 (0.2)
鎮痛療法		1 (0.2)
血管障害	9 (5.5)	26 (5.2)
動脈炎		1 (0.2)
本態性高血圧症	1 (0.6)	1 (0.2)
潮紅		1 (0.2)
血腫		1 (0.2)
ほてり		2 (0.4)
高血圧	8 (4.9)	19 (3.8)
高血圧クリーゼ		1 (0.2)
蒼白		1 (0.2)

MedDRA/J Version13.0

Patients are only counted once for each SOC/Preferred Term.

{ss} Sex specific

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 166＞

(3) 重症度別有害事象

表 2.7.6.5.4-34　重症度別有害事象（治験薬投与例）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
Placebo, Number of Patients = 164, Men = 125, Women = 39	46 (28.0)	44 (26.8)	13 (7.9)
血液およびリンパ系障害		1 (0.6)	
鉄欠乏性貧血		1 (0.6)	
心臓障害	3 (1.8)		1 (0.6)
狭心症	1 (0.6)		
不整脈			1 (0.6)
徐脈	1 (0.6)		
左脚ブロック	1 (0.6)		
洞性頻脈	1 (0.6)		
頻脈	2 (1.2)		1 (0.6)
耳および迷路障害	2 (1.2)	1 (0.6)	
耳痛		1 (0.6)	
聴力低下	1 (0.6)		
回転性めまい	1 (0.6)		
眼障害	3 (1.8)		
結膜炎	2 (1.2)		
眼痛	1 (0.6)		
胃腸障害	13 (7.9)	13 (7.9)	3 (1.8)
腹痛		1 (0.6)	1 (0.6)
上腹部痛	1 (0.6)	1 (0.6)	
結腸ポリープ		1 (0.6)	
クローン病	1 (0.6)		
下痢	4 (2.4)	1 (0.6)	
腸憩室		1 (0.6)	
消化不良	2 (1.2)		
胃炎	1 (0.6)		
胃腸の炎症		1 (0.6)	
胃食道逆流性疾患		2 (1.2)	
吐血			1 (0.6)
胃酸過多	1 (0.6)		
悪心	6 (3.7)	3 (1.8)	
慢性膵炎		1 (0.6)	
歯痛		1 (0.6)	1 (0.6)
嘔吐		2 (1.2)	
全身障害および投与局所様態	9 (5.5)	2 (1.2)	
無力症	1 (0.6)		
胸痛		1 (0.6)	
顔面痛		1 (0.6)	
疲労	3 (1.8)		
歩行障害	1 (0.6)		
易刺激性	1 (0.6)		
倦怠感	2 (1.2)		
口渇	1 (0.6)		

表 2.7.6.5.4-34　重症度別有害事象（治験薬投与例）（続き）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
肝胆道系障害	1 (0.6)		
肝障害	1 (0.6)		
感染症および寄生虫症	25 (15.2)	19 (11.6)	2 (1.2)
四肢膿瘍			1 (0.6)
気管支炎		2 (1.2)	
蜂巣炎	1 (0.6)		
細菌性結膜炎		1 (0.6)	
インフルエンザ	2 (1.2)	2 (1.2)	
喉頭炎		1 (0.6)	
下気道感染	2 (1.2)	1 (0.6)	
鼻咽頭炎	8 (4.9)	10 (6.1)	1 (0.6)
中耳炎		1 (0.6)	
咽頭炎		1 (0.6)	
肺炎			1 (0.6)
腎盂腎炎		1 (0.6)	
膿胸			1 (0.6)
気道感染		1 (0.6)	
ウイルス性気道感染	4 (2.4)	2 (1.2)	
鼻炎	1 (0.6)	1 (0.6)	
副鼻腔炎		1 (0.6)	
上気道感染	3 (1.8)	1 (0.6)	
尿路感染	2 (1.2)		
細菌性尿路感染	1 (0.6)		
水痘	1 (0.6)		
ウイルス感染	2 (1.2)		
ウイルス性上気道感染	2 (1.2)		
傷害、中毒および処置合併症	16 (9.8)	9 (5.5)	3 (1.8)
偶発的過量投与	9 (5.5)		
アルコール中毒		1 (0.6)	
足関節部骨折	1 (0.6)		
挫傷	1 (0.6)	3 (1.8)	
眼外傷	1 (0.6)		
転倒	4 (2.4)	5 (3.0)	2 (1.2)
腓骨骨折			1 (0.6)
手骨折		1 (0.6)	
頭部損傷	1 (0.6)		
企図的過量投与	3 (1.8)		
四肢損傷	2 (1.2)		
下肢骨折		1 (0.6)	
肋骨骨折			1 (0.6)
引っかき傷		1 (0.6)	
熱傷		1 (0.6)	
脛骨骨折			1 (0.6)
外傷性血腫			1 (0.6)
創傷	1 (0.6)		

表 2.7.6.5.4-34　重症度別有害事象（治験薬投与例）（続き）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
臨床検査	10 (6.1)	9 (5.5)	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	2 (1.2)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	2 (1.2)	
血圧上昇	1 (0.6)	3 (1.8)	
収縮期血圧低下	1 (0.6)		
C－反応性蛋白増加	1 (0.6)	1 (0.6)	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.2)	5 (3.0)	
脂質増加	1 (0.6)		
血小板数増加		1 (0.6)	
QRS軸異常	1 (0.6)		
トランスフェリン増加	1 (0.6)		
体重減少	1 (0.6)		
体重増加		1 (0.6)	
白血球数減少		1 (0.6)	
代謝および栄養障害	6 (3.7)	2 (1.2)	
食欲減退	2 (1.2)		
糖尿病	1 (0.6)		
高コレステロール血症		1 (0.6)	
高血糖	1 (0.6)	1 (0.6)	
高脂血症	1 (0.6)		
過食	1 (0.6)		
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.8)	7 (4.3)	
背部痛	3 (1.8)	1 (0.6)	
関節腫脹		1 (0.6)	
筋骨格痛	1 (0.6)		
筋肉痛		1 (0.6)	
変形性関節症		1 (0.6)	
四肢痛		2 (1.2)	
顎痛		1 (0.6)	
神経系障害	16 (9.8)	11 (6.7)	4 (2.4)
アルコール性痙攣		1 (0.6)	
健忘			1 (0.6)
浮動性めまい	3 (1.8)	2 (1.2)	1 (0.6)
味覚異常	3 (1.8)		
頭痛	6 (3.7)	7 (4.3)	
末梢性ニューロパチー			1 (0.6)
精神運動亢進	1 (0.6)		
鎮静	1 (0.6)		
傾眠	4 (2.4)	2 (1.2)	2 (1.2)
振戦	1 (0.6)		
妊娠、産褥および周産期の状態 {ss}	1 (2.6)		
妊娠 {ss}	1 (2.6)		

表 2.7.6.5.4-34　重症度別有害事象（治験薬投与例）（続き）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
精神障害	12 (7.3)	13 (7.9)	7 (4.3)
抑うつ気分を伴う適応障害		1 (0.6)	
攻撃性			1 (0.6)
激越	1 (0.6)		
アルコール乱用			1 (0.6)
アルコール離脱症候群	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.2)
アルコールによる宿酔		2 (1.2)	2 (1.2)
不安	4 (2.4)	2 (1.2)	2 (1.2)
抑うつ気分		3 (1.8)	
うつ病	2 (1.2)	1 (0.6)	
現実感消失		1 (0.6)	
ディスフェミア	1 (0.6)		
幻視	1 (0.6)		
不眠症	5 (3.0)	5 (3.0)	1 (0.6)
気分動揺	1 (0.6)		
悪夢		1 (0.6)	
睡眠障害	1 (0.6)	1 (0.6)	
昏眠	1 (0.6)		
緊張		1 (0.6)	
腎および尿路障害	3 (1.8)		
糖尿	1 (0.6)		
腎不全	1 (0.6)		
腎臓痛	1 (0.6)		
生殖系および乳房障害	1 (0.6)	2 (1.2)	
子宮頚部の炎症 {ss}		1 (2.6)	
勃起不全 {ss}	1 (0.8)	1 (0.8)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.2)		1 (0.6)
咳嗽	1 (0.6)		
鼻閉	1 (0.6)		
気胸			1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	4 (2.4)	2 (1.2)	1 (0.6)
アレルギー性皮膚炎		1 (0.6)	
湿疹	1 (0.6)		
多汗症	1 (0.6)		1 (0.6)
そう痒症		1 (0.6)	
発疹	2 (1.2)		
社会環境		1 (0.6)	
職場でのストレス		1 (0.6)	
血管障害	5 (3.0)	4 (2.4)	
本態性高血圧症	1 (0.6)		
高血圧	4 (2.4)	4 (2.4)	

表 2.7.6.5.4-34　重症度別有害事象（治験薬投与例）（続き）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
Nalmefene, Number of Patients = 501, Men = 387, Women = 114	99 (19.8)	220 (43.9)	58 (11.6)
血液およびリンパ系障害	1 (0.2)	2 (0.4)	
貧血		1 (0.2)	
凝固亢進		1 (0.2)	
鉄欠乏性貧血	1 (0.2)		
心臓障害	31 (6.2)	8 (1.6)	
狭心症	2 (0.4)		
心房細動		3 (0.6)	
心房粗動		1 (0.2)	
第一度房室ブロック	2 (0.4)		
左脚ブロック	1 (0.2)		
高血圧性心疾患	1 (0.2)		
左室肥大	1 (0.2)	1 (0.2)	
動悸	5 (1.0)	1 (0.2)	
洞性不整脈	2 (0.4)		
洞性徐脈	2 (0.4)		
洞性頻脈	1 (0.2)		
上室性期外収縮		1 (0.2)	
頻脈	13 (2.6)	4 (0.8)	
心室性期外収縮	1 (0.2)		
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	1 (0.2)		
先天性、家族性および遺伝性障害		1 (0.2)	
大腸腺腫性ポリポーシス		1 (0.2)	
耳および迷路障害	2 (0.4)	2 (0.4)	
耳鳴	2 (0.4)	1 (0.2)	
回転性めまい		1 (0.2)	
眼障害	6 (1.2)	3 (0.6)	1 (0.2)
結膜炎	1 (0.2)		
複視	1 (0.2)		1 (0.2)
眼乾燥	1 (0.2)	1 (0.2)	
眼痛		1 (0.2)	
眼瞼下垂		1 (0.2)	
羞明	1 (0.2)		
霧視	2 (0.4)		
視力障害	1 (0.2)		

表 2.7.6.5.4-34　重症度別有害事象（治験薬投与例）（続き）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
胃腸障害	72 (14.4)	95 (19.0)	12 (2.4)
腹部不快感	3 (0.6)	2 (0.4)	
腹部膨満	1 (0.2)		
腹痛	6 (1.2)	7 (1.4)	
上腹部痛	6 (1.2)	8 (1.6)	
肛門出血	1 (0.2)		
便秘	3 (0.6)	1 (0.2)	
下痢	9 (1.8)	11 (2.2)	
口内乾燥	9 (1.8)	2 (0.4)	
十二指腸炎		1 (0.2)	
消化不良	3 (0.6)	4 (0.8)	1 (0.2)
鼓腸	3 (0.6)	1 (0.2)	
胃炎		1 (0.2)	
アルコール性胃炎	1 (0.2)		
びらん性胃炎		1 (0.2)	
口の感覚鈍麻	1 (0.2)	1 (0.2)	
大腸穿孔			1 (0.2)
悪心	51 (10.2)	55 (11.0)	6 (1.2)
潰瘍性食道炎		1 (0.2)	
口の錯感覚	1 (0.2)		
流涎過多		1 (0.2)	
歯痛	4 (0.8)	1 (0.2)	
嘔吐	23 (4.6)	28 (5.6)	6 (1.2)
全身障害および投与局所様態	45 (9.0)	39 (7.8)	4 (0.8)
無力症	18 (3.6)	1 (0.2)	1 (0.2)
胸痛		1 (0.2)	
疲労	12 (2.4)	15 (3.0)	
異常感	5 (1.0)	2 (0.4)	1 (0.2)
酩酊感	2 (0.4)	1 (0.2)	
熱感	2 (0.4)	2 (0.4)	
体温変動感		1 (0.2)	
歩行障害	1 (0.2)	2 (0.4)	
宿酔		1 (0.2)	
空腹		1 (0.2)	
炎症		1 (0.2)	
インフルエンザ様疾患		2 (0.4)	
易刺激性	3 (0.6)	6 (1.2)	
限局性浮腫	1 (0.2)		
倦怠感	5 (1.0)	10 (2.0)	1 (0.2)
小結節		1 (0.2)	
非心臓性胸痛	1 (0.2)		1 (0.2)
末梢性浮腫		1 (0.2)	
疼痛	1 (0.2)		
発熱	2 (0.4)		
口渇	1 (0.2)		

表 2.7.6.5.4-34　重症度別有害事象（治験薬投与例）（続き）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
肝胆道系障害	2 (0.4)	3 (0.6)	
アルコール性肝疾患		2 (0.4)	
胆道ジスキネジー	1 (0.2)		
肝臓痛		1 (0.2)	
肝損傷	1 (0.2)		
免疫系障害	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
節足動物咬傷アレルギー	1 (0.2)		1 (0.2)
食物アレルギー		1 (0.2)	
感染症および寄生虫症	52 (10.4)	50 (10.0)	3 (0.6)
急性扁桃炎	1 (0.2)	1 (0.2)	
気管支炎		4 (0.8)	
気管支肺炎		1 (0.2)	
膀胱炎	1 (0.2)		
エンテロウイルス感染		1 (0.2)	
せつ		1 (0.2)	
泌尿生殖器感染		1 (0.2)	
単純ヘルペス			1 (0.2)
帯状疱疹	1 (0.2)		
麦粒腫	1 (0.2)		
膿痂疹	1 (0.2)		
インフルエンザ	5 (1.0)	8 (1.6)	
喉頭炎	1 (0.2)	2 (0.4)	
鼻咽頭炎	32 (6.4)	21 (4.2)	1 (0.2)
口腔真菌感染	1 (0.2)		
咽頭炎	3 (0.6)	1 (0.2)	
肺炎		2 (0.4)	
肺結核		1 (0.2)	
歯髄炎	2 (0.4)	1 (0.2)	
気道感染	2 (0.4)	1 (0.2)	
ウイルス性気道感染	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
鼻炎	4 (0.8)	2 (0.4)	
ロタウイルス感染		2 (0.4)	
敗血症		1 (0.2)	
副鼻腔炎		3 (0.6)	
扁桃炎	1 (0.2)		1 (0.2)
上気道感染	1 (0.2)		
尿路感染	4 (0.8)	1 (0.2)	

表 2.7.6.5.4-34　重症度別有害事象（治験薬投与例）（続き）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
感染症および寄生虫症			
腟感染 {ss}	1 (0.9)		
水痘	1 (0.2)		
ウイルス性上気道感染		3 (0.6)	
外陰腟真菌感染 {ss}	1 (0.9)		
傷害、中毒および処置合併症	15 (3.0)	18 (3.6)	8 (1.6)
偶発的過量投与	8 (1.6)		1 (0.2)
アルコール中毒		2 (0.4)	
足関節部骨折		1 (0.2)	
挫傷	2 (0.4)	4 (0.8)	1 (0.2)
擦過傷	1 (0.2)		
転倒	3 (0.6)	3 (0.6)	1 (0.2)
足骨折	1 (0.2)	1 (0.2)	
手骨折	1 (0.2)		
頭部損傷			1 (0.2)
損傷		2 (0.4)	
企図的過量投与	2 (0.4)		1 (0.2)
関節捻挫		2 (0.4)	
裂傷	1 (0.2)	1 (0.2)	
靭帯断裂			1 (0.2)
四肢損傷		1 (0.2)	
下肢骨折	1 (0.2)		
眼窩周囲血腫		1 (0.2)	
中毒	1 (0.2)		
処置による疼痛	1 (0.2)	1 (0.2)	
橈骨骨折		1 (0.2)	1 (0.2)
肋骨骨折		1 (0.2)	
交通事故	1 (0.2)	1 (0.2)	
硬膜下出血		1 (0.2)	
熱傷	1 (0.2)		
外傷性脳損傷			1 (0.2)
尺骨骨折		1 (0.2)	
上肢骨折		1 (0.2)	
創傷	1 (0.2)		

表 2.7.6.5.4-34　重症度別有害事象（治験薬投与例）（続き）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
臨床検査	31 (6.2)	22 (4.4)	2 (0.4)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.8)	6 (1.2)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	3 (0.6)	
血中重炭酸塩減少		1 (0.2)	
血中コレステロール増加	3 (0.6)	1 (0.2)	
血中ブドウ糖増加	1 (0.2)		
血圧上昇	4 (0.8)	4 (0.8)	
血中プロラクチン増加	1 (0.2)		
血中ナトリウム増加	1 (0.2)		
血中トリグリセリド増加	1 (0.2)		
C－反応性蛋白増加	1 (0.2)		
心電図異常		1 (0.2)	
心電図QT延長	1 (0.2)		
心電図T波振幅減少	2 (0.4)		
心電図2相性T波	1 (0.2)		
心電図T波逆転	1 (0.2)		
好酸球数増加		1 (0.2)	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (1.0)	3 (0.6)	
心拍数増加		1 (0.2)	
肝酵素上昇			1 (0.2)
INR増加	2 (0.4)		
平均赤血球容積増加	1 (0.2)		
単球数減少	1 (0.2)		
血小板数減少		1 (0.2)	
血小板数増加	1 (0.2)		
プロトロンビン時間延長	2 (0.4)		
QRS軸異常	2 (0.4)		
トランスフェリン増加	1 (0.2)	1 (0.2)	
体重減少	9 (1.8)	1 (0.2)	1 (0.2)
体重増加	5 (1.0)	4 (0.8)	

表 2.7.6.5.4-34　重症度別有害事象（治験薬投与例）（続き）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
代謝および栄養障害	18 (3.6)	22 (4.4)	2 (0.4)
アルコール不耐性	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)
食欲減退	10 (2.0)	15 (3.0)	1 (0.2)
脂質異常症	2 (0.4)		
耐糖能障害	1 (0.2)		
痛風		2 (0.4)	
高血糖	1 (0.2)	1 (0.2)	
高脂血症	1 (0.2)		
高トリグリセリド血症	1 (0.2)		
低アルブミン血症		1 (0.2)	
低カリウム血症		1 (0.2)	
食欲亢進	1 (0.2)	1 (0.2)	
肥満	1 (0.2)		
筋骨格系および結合組織障害	24 (4.8)	28 (5.6)	6 (1.2)
関節痛	2 (0.4)	5 (1.0)	
関節炎		1 (0.2)	
背部痛	4 (0.8)	10 (2.0)	1 (0.2)
骨痛		1 (0.2)	
椎間板変性症		1 (0.2)	
椎間板障害			1 (0.2)
筋痙縮	5 (1.0)		1 (0.2)
筋緊張	1 (0.2)	5 (1.0)	1 (0.2)
筋力低下	3 (0.6)		
筋骨格痛	2 (0.4)	2 (0.4)	
筋骨格硬直		1 (0.2)	
筋肉痛	3 (0.6)	4 (0.8)	
変形性関節症		3 (0.6)	1 (0.2)
骨端症	1 (0.2)	1 (0.2)	
四肢痛	3 (0.6)	1 (0.2)	
骨膜炎		1 (0.2)	
重感	1 (0.2)	1 (0.2)	
変形性脊椎症		1 (0.2)	
脊椎炎			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）	1 (0.2)		1 (0.2)
食道癌			1 (0.2)
前立腺癌 {ss}	1 (0.3)		

表 2.7.6.5.4-34　重症度別有害事象（治験薬投与例）（続き）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
神経系障害	69 (13.8)	97 (19.4)	17 (3.4)
アルコール性痙攣	1 (0.2)		
平衡障害		1 (0.2)	
協調運動異常	1 (0.2)	4 (0.8)	1 (0.2)
意識レベルの低下	1 (0.2)	1 (0.2)	
注意力障害	6 (1.2)	12 (2.4)	1 (0.2)
浮動性めまい	27 (5.4)	45 (9.0)	1 (0.2)
味覚異常	4 (0.8)	1 (0.2)	1 (0.2)
てんかん			1 (0.2)
頭痛	27 (5.4)	31 (6.2)	4 (0.8)
知覚過敏		1 (0.2)	
過眠症	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
感覚鈍麻	4 (0.8)		
運動低下	1 (0.2)		
筋緊張低下		1 (0.2)	
肋間神経痛		1 (0.2)	
嗜眠		3 (0.6)	
記憶障害		1 (0.2)	
片頭痛		2 (0.4)	
神経炎	1 (0.2)		
錯感覚	3 (0.6)	3 (0.6)	
嗅覚錯誤	1 (0.2)		
神経根炎		1 (0.2)	
鎮静	1 (0.2)		
睡眠期リズム障害	1 (0.2)		
傾眠	19 (3.8)	16 (3.2)	7 (1.4)
会話障害	1 (0.2)		
失神	1 (0.2)		
緊張性頭痛	1 (0.2)	1 (0.2)	
振戦	12 (2.4)	7 (1.4)	
妊娠、産褥および周産期の状態 {ss}			1 (0.9)
妊娠 {ss}			1 (0.9)

表 2.7.6.5.4-34　重症度別有害事象（治験薬投与例）（続き）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
精神障害	46 (9.2)	85 (17.0)	22 (4.4)
異常な夢	2 (0.4)	2 (0.4)	
感情不安定		1 (0.2)	
攻撃性		1 (0.2)	1 (0.2)
激越	2 (0.4)	2 (0.4)	
アルコール乱用		5 (1.0)	
アルコール離脱症候群	3 (0.6)	10 (2.0)	2 (0.4)
アルコールによる宿酔		10 (2.0)	3 (0.6)
アルコール症		1 (0.2)	
快感消失		3 (0.6)	
神経性無食欲症		1 (0.2)	
不安	13 (2.6)	11 (2.2)	
無感情	2 (0.4)	1 (0.2)	
精神緩慢	1 (0.2)		
錯乱状態		4 (0.8)	
抑うつ気分	4 (0.8)	2 (0.4)	
うつ病	4 (0.8)	7 (1.4)	1 (0.2)
現実感消失		1 (0.2)	
失見当識		3 (0.6)	2 (0.4)
解離	1 (0.2)	2 (0.4)	
不快気分	2 (0.4)	3 (0.6)	1 (0.2)
睡眠異常	1 (0.2)		
多幸気分	2 (0.4)	1 (0.2)	
恐怖	2 (0.4)		
自己否定気分		1 (0.2)	
感情の平板化		2 (0.4)	
幻覚		1 (0.2)	
幻聴		1 (0.2)	
触覚性幻覚		1 (0.2)	
幻視		1 (0.2)	
初期不眠症	5 (1.0)	1 (0.2)	
不眠症	29 (5.8)	38 (7.6)	7 (1.4)
故意の自傷行為	1 (0.2)		
リビドー減退	1 (0.2)	3 (0.6)	1 (0.2)
気力低下	1 (0.2)	1 (0.2)	
リビド消失		1 (0.2)	
中期不眠症	4 (0.8)		
神経過敏	1 (0.2)	2 (0.4)	
悪夢		2 (0.4)	2 (0.4)
パニック障害	1 (0.2)		
パニック反応		1 (0.2)	
落ち着きのなさ		2 (0.4)	
睡眠障害		3 (0.6)	1 (0.2)
昏眠	6 (1.2)	1 (0.2)	
自殺行為			1 (0.2)
緊張	1 (0.2)		
思考異常		1 (0.2)	

表 2.7.6.5.4-34　重症度別有害事象（治験薬投与例）（続き）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
腎および尿路障害	8 (1.6)	5 (1.0)	
膀胱痙縮	1 (0.2)		
排尿困難		1 (0.2)	
頻尿	3 (0.6)	1 (0.2)	
多尿	2 (0.4)	2 (0.4)	
腎嚢胞	1 (0.2)		
尿失禁	1 (0.2)		
尿閉		1 (0.2)	
尿路の炎症	1 (0.2)		
生殖系および乳房障害	6 (1.2)	2 (0.4)	1 (0.2)
良性前立腺肥大症 {ss}	2 (0.5)		
勃起不全 {ss}	2 (0.5)		
勃起増強 {ss}	1 (0.3)	1 (0.3)	
閉経期症状 {ss}	1 (0.9)		
不正子宮出血 {ss}			1 (0.9)
自発陰茎勃起 {ss}		1 (0.3)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (0.6)	8 (1.6)	1 (0.2)
喘息		1 (0.2)	
咳嗽	1 (0.2)	3 (0.6)	
咽喉乾燥		1 (0.2)	
発声障害	1 (0.2)		
呼吸困難			1 (0.2)
口腔咽頭痛	2 (0.4)	2 (0.4)	
咽頭浮腫		1 (0.2)	
皮膚および皮下組織障害	11 (2.2)	17 (3.4)	2 (0.4)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.2)		
多汗症	7 (1.4)	10 (2.0)	1 (0.2)
寝汗		3 (0.6)	
全身性そう痒症		1 (0.2)	
発疹	1 (0.2)	2 (0.4)	
全身性皮疹			1 (0.2)
斑状皮疹	1 (0.2)		
丘疹	1 (0.2)		
そう痒性皮疹	2 (0.4)		
顔面腫脹		1 (0.2)	
社会環境			1 (0.2)
アルコール摂取			1 (0.2)
外科および内科処置		1 (0.2)	
鎮痛療法		1 (0.2)	

表 2.7.6.5.4-34　　重症度別有害事象（治験薬投与例）（続き）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
血管障害	11 (2.2)	14 (2.8)	1 (0.2)
動脈炎		1 (0.2)	
本態性高血圧症	1 (0.2)		
潮紅	1 (0.2)		
血腫	1 (0.2)		
ほてり		2 (0.4)	
高血圧	8 (1.6)	10 (2.0)	1 (0.2)
高血圧クリーゼ		1 (0.2)	
蒼白	1 (0.2)		

MedDRA/J Version 13.0

For patients with more than one occurence of the same adverse event the most severe assessment is used.

Adverse events with empty severity values are treated as severe.

{ss} Sex specific

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 175＞

(4) 重症度別副作用

表 2.7.6.5.4-35 重症度別副作用（治験薬投与例）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
Placebo, Number of Patients = 164, Men = 125, Women = 39	22 (13.4)	19 (11.6)	8 (4.9)
心臓障害	2 (1.2)		1 (0.6)
狭心症	1 (0.6)		
不整脈			1 (0.6)
頻脈	1 (0.6)		1 (0.6)
眼障害	1 (0.6)		
眼痛	1 (0.6)		
胃腸障害	9 (5.5)	9 (5.5)	1 (0.6)
腹痛			1 (0.6)
上腹部痛	1 (0.6)	1 (0.6)	
下痢	1 (0.6)	1 (0.6)	
消化不良	2 (1.2)		
胃炎	1 (0.6)		
胃食道逆流性疾患		2 (1.2)	
胃酸過多	1 (0.6)		
悪心	4 (2.4)	3 (1.8)	
慢性膵炎		1 (0.6)	
歯痛		1 (0.6)	
嘔吐	1 (0.6)	1 (0.6)	
全身障害および投与局所様態	8 (4.9)		
無力症	1 (0.6)		
疲労	2 (1.2)		
歩行障害	1 (0.6)		
易刺激性	1 (0.6)		
倦怠感	2 (1.2)		
口渇	1 (0.6)		
感染症および寄生虫症		1 (0.6)	
上気道感染		1 (0.6)	
傷害、中毒および処置合併症	7 (4.3)	1 (0.6)	
偶発的過量投与	4 (2.4)		
アルコール中毒		1 (0.6)	
企図的過量投与	3 (1.8)		
臨床検査	5 (3.0)	6 (3.7)	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	1 (0.6)	
血圧上昇		2 (1.2)	
C－反応性蛋白増加	1 (0.6)	1 (0.6)	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)		
血小板数増加		1 (0.6)	
トランスフェリン増加	1 (0.6)		
体重減少	1 (0.6)		
体重増加		1 (0.6)	
白血球数減少		1 (0.6)	

表 2.7.6.5.4-35　重症度別副作用（治験薬投与例）（続き）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
代謝および栄養障害	3 (1.8)	1 (0.6)	
食欲減退	2 (1.2)		
高血糖		1 (0.6)	
高脂血症	1 (0.6)		
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.8)		
背部痛	3 (1.8)		
筋骨格痛	1 (0.6)		
神経系障害	10 (6.1)	7 (4.3)	3 (1.8)
健忘			1 (0.6)
浮動性めまい	2 (1.2)	2 (1.2)	1 (0.6)
味覚異常	3 (1.8)		
頭痛	1 (0.6)	4 (2.4)	
精神運動亢進	1 (0.6)		
鎮静	1 (0.6)		
傾眠	3 (1.8)	2 (1.2)	2 (1.2)
精神障害	5 (3.0)	4 (2.4)	5 (3.0)
攻撃性			1 (0.6)
激越	1 (0.6)		
アルコール乱用			1 (0.6)
アルコール離脱症候群		1 (0.6)	
アルコールによる宿酔		1 (0.6)	2 (1.2)
不安	2 (1.2)		2 (1.2)
うつ病	1 (0.6)	1 (0.6)	
現実感消失		1 (0.6)	
ディスフェミア	1 (0.6)		
幻視	1 (0.6)		
不眠症	1 (0.6)	2 (1.2)	
気分動揺	1 (0.6)		
悪夢		1 (0.6)	
睡眠障害	1 (0.6)		
昏眠	1 (0.6)		
腎および尿路障害	1 (0.6)		
腎臓痛	1 (0.6)		
生殖系および乳房障害	1 (0.6)	1 (0.6)	
勃起不全 {ss}	1 (0.8)	1 (0.8)	
皮膚および皮下組織障害	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.6)
多汗症	1 (0.6)		1 (0.6)
そう痒症		1 (0.6)	
発疹	1 (0.6)		

表 2.7.6.5.4-35　重症度別副作用（治験薬投与例）（続き）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
Nalmefene, Number of Patients = 501, Men = 387, Women = 114	90 (18.0)	162 (32.3)	43 (8.6)
血液およびリンパ系障害		1 (0.2)	
凝固亢進		1 (0.2)	
心臓障害	17 (3.4)	6 (1.2)	
狭心症	1 (0.2)		
心房細動		1 (0.2)	
心房粗動		1 (0.2)	
第一度房室ブロック	2 (0.4)		
左脚ブロック	1 (0.2)		
左室肥大	1 (0.2)	1 (0.2)	
動悸	3 (0.6)	1 (0.2)	
洞性不整脈	2 (0.4)		
洞性徐脈	2 (0.4)		
洞性頻脈	1 (0.2)		
頻脈	3 (0.6)	3 (0.6)	
心室性期外収縮	1 (0.2)		
耳および迷路障害	2 (0.4)	2 (0.4)	
耳鳴	2 (0.4)	1 (0.2)	
回転性めまい		1 (0.2)	
眼障害	4 (0.8)	2 (0.4)	1 (0.2)
複視	1 (0.2)		1 (0.2)
眼乾燥	1 (0.2)	1 (0.2)	
眼痛		1 (0.2)	
羞明	1 (0.2)		
霧視	1 (0.2)		
視力障害	1 (0.2)		
胃腸障害	58 (11.6)	80 (16.0)	11 (2.2)
腹部不快感	3 (0.6)	1 (0.2)	
腹痛	4 (0.8)	5 (1.0)	
上腹部痛	2 (0.4)	7 (1.4)	
便秘	3 (0.6)	1 (0.2)	
下痢	4 (0.8)	5 (1.0)	
口内乾燥	9 (1.8)	2 (0.4)	
消化不良	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.2)
鼓腸	2 (0.4)	1 (0.2)	
口の感覚鈍麻	1 (0.2)	1 (0.2)	
悪心	50 (10.0)	52 (10.4)	6 (1.2)
口の錯感覚	1 (0.2)		
流涎過多		1 (0.2)	
嘔吐	18 (3.6)	26 (5.2)	6 (1.2)

表 2.7.6.5.4-35　重症度別副作用（治験薬投与例）（続き）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
全身障害および投与局所様態	39 (7.8)	36 (7.2)	3 (0.6)
無力症	17 (3.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
胸痛		1 (0.2)	
疲労	11 (2.2)	14 (2.8)	
異常感	5 (1.0)	2 (0.4)	1 (0.2)
酩酊感	2 (0.4)	1 (0.2)	
熱感	2 (0.4)	2 (0.4)	
体温変動感		1 (0.2)	
歩行障害	1 (0.2)	2 (0.4)	
宿酔		1 (0.2)	
空腹		1 (0.2)	
易刺激性	3 (0.6)	5 (1.0)	
限局性浮腫	1 (0.2)		
倦怠感	4 (0.8)	10 (2.0)	1 (0.2)
小結節		1 (0.2)	
末梢性浮腫		1 (0.2)	
口渇	1 (0.2)		
肝胆道系障害		2 (0.4)	
アルコール性肝疾患		1 (0.2)	
肝臓痛		1 (0.2)	
感染症および寄生虫症	5 (1.0)	3 (0.6)	
気管支炎		1 (0.2)	
インフルエンザ	1 (0.2)		
鼻咽頭炎	4 (0.8)	1 (0.2)	
肺炎		1 (0.2)	
鼻炎		1 (0.2)	
扁桃炎	1 (0.2)		
傷害、中毒および処置合併症	8 (1.6)	4 (0.8)	3 (0.6)
偶発的過量投与	6 (1.2)		1 (0.2)
アルコール中毒		1 (0.2)	
足関節部骨折		1 (0.2)	
挫傷	1 (0.2)	1 (0.2)	
擦過傷	1 (0.2)		
転倒	1 (0.2)	1 (0.2)	
頭部損傷			1 (0.2)
企図的過量投与	2 (0.4)		
裂傷	1 (0.2)		
処置による疼痛	1 (0.2)		
橈骨骨折			1 (0.2)

表 2.7.6.5.4-35　重症度別副作用（治験薬投与例）（続き）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
臨床検査	20 (4.0)	18 (3.6)	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.8)	3 (0.6)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	3 (0.6)	
血中重炭酸塩減少		1 (0.2)	
血中コレステロール増加	2 (0.4)	1 (0.2)	
血中ブドウ糖増加	1 (0.2)		
血圧上昇	3 (0.6)	4 (0.8)	
血中プロラクチン増加	1 (0.2)		
血中ナトリウム増加	1 (0.2)		
血中トリグリセリド増加	1 (0.2)		
C－反応性蛋白増加	1 (0.2)		
心電図異常		1 (0.2)	
心電図QT延長	1 (0.2)		
心電図T波振幅減少	1 (0.2)		
心電図T波逆転	1 (0.2)		
好酸球数増加		1 (0.2)	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (0.8)	2 (0.4)	
心拍数増加		1 (0.2)	
INR増加	1 (0.2)		
平均赤血球容積増加	1 (0.2)		
単球数減少	1 (0.2)		
血小板数減少		1 (0.2)	
プロトロンビン時間延長	1 (0.2)		
QRS軸異常	1 (0.2)		
トランスフェリン増加		1 (0.2)	
体重減少	6 (1.2)	1 (0.2)	
体重増加	5 (1.0)	3 (0.6)	
代謝および栄養障害	12 (2.4)	21 (4.2)	2 (0.4)
アルコール不耐性	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)
食欲減退	8 (1.6)	15 (3.0)	1 (0.2)
耐糖能障害	1 (0.2)		
痛風		2 (0.4)	
高血糖	1 (0.2)	1 (0.2)	
高トリグリセリド血症	1 (0.2)		
食欲亢進	1 (0.2)	1 (0.2)	

表 2.7.6.5.4-35　重症度別副作用（治験薬投与例）（続き）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
筋骨格系および結合組織障害	15 (3.0)	11 (2.2)	3 (0.6)
関節痛		2 (0.4)	
背部痛			1 (0.2)
筋痙縮	4 (0.8)		1 (0.2)
筋緊張	1 (0.2)	5 (1.0)	1 (0.2)
筋力低下	3 (0.6)		
筋骨格痛	2 (0.4)		
筋骨格硬直		1 (0.2)	
筋肉痛	2 (0.4)	4 (0.8)	
変形性関節症		1 (0.2)	
四肢痛	2 (0.4)	1 (0.2)	
重感	1 (0.2)	1 (0.2)	
神経系障害	57 (11.4)	88 (17.6)	15 (3.0)
平衡障害		1 (0.2)	
協調運動異常	1 (0.2)	4 (0.8)	1 (0.2)
意識レベルの低下	1 (0.2)	1 (0.2)	
注意力障害	5 (1.0)	12 (2.4)	1 (0.2)
浮動性めまい	25 (5.0)	45 (9.0)	1 (0.2)
味覚異常	4 (0.8)	1 (0.2)	1 (0.2)
頭痛	18 (3.6)	27 (5.4)	3 (0.6)
知覚過敏		1 (0.2)	
過眠症	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
感覚鈍麻	2 (0.4)		
運動低下	1 (0.2)		
筋緊張低下		1 (0.2)	
嗜眠		3 (0.6)	
記憶障害		1 (0.2)	
片頭痛		1 (0.2)	
神経炎	1 (0.2)		
錯感覚	3 (0.6)	3 (0.6)	
嗅覚錯誤	1 (0.2)		
鎮静	1 (0.2)		
睡眠期リズム障害	1 (0.2)		
傾眠	18 (3.6)	16 (3.2)	7 (1.4)
会話障害	1 (0.2)		
緊張性頭痛	1 (0.2)	1 (0.2)	
振戦	11 (2.2)	3 (0.6)	

表 2.7.6.5.4-35　重症度別副作用（治験薬投与例）（続き）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
精神障害	38 (7.6)	62 (12.4)	19 (3.8)
異常な夢	1 (0.2)	2 (0.4)	
感情不安定		1 (0.2)	
攻撃性		1 (0.2)	1 (0.2)
激越	1 (0.2)	2 (0.4)	
アルコール乱用		1 (0.2)	
アルコール離脱症候群		2 (0.4)	
アルコールによる宿酔		7 (1.4)	3 (0.6)
快感消失		3 (0.6)	
不安	9 (1.8)	7 (1.4)	
無感情	2 (0.4)	1 (0.2)	
精神緩慢	1 (0.2)		
錯乱状態		4 (0.8)	
抑うつ気分	3 (0.6)	1 (0.2)	
うつ病	2 (0.4)	4 (0.8)	1 (0.2)
現実感消失		1 (0.2)	
失見当識		3 (0.6)	2 (0.4)
解離	1 (0.2)	2 (0.4)	
不快気分	2 (0.4)	3 (0.6)	1 (0.2)
睡眠異常	1 (0.2)		
多幸気分	2 (0.4)	1 (0.2)	
恐怖	2 (0.4)		
感情の平板化		2 (0.4)	
幻覚		1 (0.2)	
幻聴		1 (0.2)	
触覚性幻覚		1 (0.2)	
幻視		1 (0.2)	
初期不眠症	3 (0.6)		
不眠症	20 (4.0)	31 (6.2)	7 (1.4)
故意の自傷行為	1 (0.2)		
リビドー減退	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)
気力低下	1 (0.2)	1 (0.2)	
リビド消失		1 (0.2)	
中期不眠症	3 (0.6)		
神経過敏	1 (0.2)	2 (0.4)	
悪夢		2 (0.4)	2 (0.4)
パニック障害	1 (0.2)		
パニック反応		1 (0.2)	
落ち着きのなさ		1 (0.2)	
睡眠障害		3 (0.6)	1 (0.2)
昏眠	6 (1.2)	1 (0.2)	
緊張	1 (0.2)		
思考異常		1 (0.2)	

表 2.7.6.5.4-35　重症度別副作用（治験薬投与例）（続き）

System organ class and preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
腎および尿路障害	7 (1.4)	4 (0.8)	
膀胱痙縮	1 (0.2)		
頻尿	3 (0.6)	1 (0.2)	
多尿	2 (0.4)	2 (0.4)	
腎嚢胞	1 (0.2)		
尿失禁	1 (0.2)		
尿閉		1 (0.2)	
生殖系および乳房障害	3 (0.6)	2 (0.4)	
勃起不全 {ss}	2 (0.5)		
勃起増強 {ss}	1 (0.3)	1 (0.3)	
自発陰茎勃起 {ss}		1 (0.3)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.2)	1 (0.2)	
口腔咽頭痛	1 (0.2)		
咽頭浮腫		1 (0.2)	
皮膚および皮下組織障害	8 (1.6)	15 (3.0)	2 (0.4)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.2)		
多汗症	5 (1.0)	9 (1.8)	1 (0.2)
寝汗		3 (0.6)	
全身性そう痒症		1 (0.2)	
発疹	1 (0.2)	1 (0.2)	
全身性皮疹			1 (0.2)
丘疹	1 (0.2)		
そう痒性皮疹	2 (0.4)		
顔面腫脹		1 (0.2)	
社会環境			1 (0.2)
アルコール摂取			1 (0.2)
外科および内科処置		1 (0.2)	
鎮痛療法		1 (0.2)	
血管障害	6 (1.2)	6 (1.2)	
本態性高血圧症	1 (0.2)		
潮紅	1 (0.2)		
ほてり		1 (0.2)	
高血圧	4 (0.8)	5 (1.0)	

MedDRA/J Version 13.0

For patients with more than one occurence of the same adverse event the most severe assessment is used.

Adverse events with empty severity values are treated as severe.

{ss} Sex specific

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 176＞

(5) 重篤な有害事象一覧表

表 2.7.6.5.4-36 有害事象一覧表（無作為化例）

Site	Treatment group	Patient/Sex/Age/Race/ Weight at baseline	Days on IMP	Preferred term	Verbatim	AE start date	Days since first IMP	Days since last-IMP	Duration	Action taken	Causality	Intensity	Outcome
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	72	頭痛	Headache	[redacted]20[redacted]	28	1	5 days	0	NR	Severe	1
		[redacted]	110	食道癌	Carcinoma oesophagi	[redacted]20[redacted]	123	14		3	NR	Severe	4
		[redacted]	282	靭帯断裂	Shoulder surgery due to the shoulder ligament rupture	[redacted]20[redacted]	343	62	2 hours	0	NR	Severe	1
		[redacted]	316	転倒	Fall from stairs	[redacted]20[redacted]	97	2	5 days	0	NR	Moderate	1
			316	尺骨骨折	Fracture of right olecranon	[redacted]20[redacted]	97	2	5 days	0	NR	Moderate	1
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	340	動脈炎	Endarteritis of left femoral arteria	[redacted]20[redacted]	35	0	102 days	0	NR	Moderate	1
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	45	アルコール離脱症候群	Alkohol withdrawal syndrome	[redacted]20[redacted]	64	20	19 hours 35 minutes	1,3	NR	Moderate	1

表 2.7.6.5.4-36　有害事象一覧表（無作為化例）（続き）

Site	Treatment group	Patient/Sex/Age/Race/ Weight at baseline	Days on IMP	Preferred term	Verbatim	AE start date	Days since first IMP	Days since last-IMP	Duration	Action taken	Causality	Intensity	Outcome
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	11	悪夢	Nightmare	[redacted]20[redacted]	2	0	20 days	3	POS	Severe	1
			11	失見当識	Disorientation	[redacted]20[redacted]	3	0	19 days	3	POS	Moderate	1
			11	食欲減退	Loss of apettite	[redacted]20[redacted]	3	0	19 days	3	POS	Moderate	1
		[redacted]	2	複視	Double vision	[redacted]20[redacted]	0	0	3 days	3	PRO	Severe	1
			2	不眠症	Insomnia	[redacted]20[redacted]	0	0	3 days	3	PRO	Severe	1
			2	平衡障害	Loss of balance	[redacted]20[redacted]	0	0	3 days	3	PRO	Moderate	1
		[redacted]	367	転倒	Fall	[redacted]20[redacted]	299	1	15 minutes	1	NR	Severe	1
			367	上肢骨折	Fracture right arm	[redacted]20[redacted]	299	1		1	NR	Moderate	4
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	321	前立腺癌	Carcinoma of prostate	[redacted]20[redacted]	298	89		0	NR	Mild	4
		[redacted]	195	非心臓性胸痛	Chest pain unspecified non cardial	[redacted]20[redacted]	258	64	3 days	1	NR	Severe	1
		[redacted]	145	失見当識	Disorientation	[redacted]20[redacted]	0	0	3 days	0	PRO	Severe	1
	Placebo	[redacted]	341	肋骨骨折	3 fractured ribs	[redacted]20[redacted]	138	0	79 days	1	NR	Severe	1
			341	気胸	Pneumothorax	[redacted]20[redacted]	138	0	1 day	0	NR	Severe	1
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	209	うつ病	Depression episodes	[redacted]20[redacted]	204	0	30 days	3	NR	Moderate	1

表 2.7.6.5.4-36　有害事象一覧表（無作為化例）（続き）

Site	Treatment group	Patient/Sex/Age/Race/ Weight at baseline	Days on IMP	Preferred term	Verbatim	AE start date	Days since first IMP	Days since last-IMP	Duration	Action taken	Causality	Intensity	Outcome
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	366	潰瘍性食道炎	Oesophagitis ulcerosa	[redacted]20[redacted]	306	1	42 days	1	NR	Moderate	1
			366	肺炎	Pneumonia of the right lung	[redacted]20[redacted]	369	4	39 days	1	NR	Moderate	1
		[redacted]	233	アルコール離脱症候群	Sings of alcohol withdrawal: nervous, anxious, sweaty	[redacted]20[redacted]	5	0	6 days	0	NR	Moderate	1
			233	アルコール乱用	Compulsive drinking episode	[redacted]20[redacted]	30	3	6 days	1	NR	Moderate	1
			233	てんかん	Epileptic seizure	[redacted]20[redacted]	256	24	15 minutes	1,3	NR	Severe	1
		[redacted]	117	アルコール離脱症候群	Alcohol withdrawal syndrome	[redacted]20[redacted]	167	51	23 hours 58 minutes	1,3	NR	Mild	1
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	349	アルコール離脱症候群	Alcohol withdrawal syndrome with delirium	[redacted]20[redacted]	68	0	6 days	1	NR	Moderate	1
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	365	神経性無食欲症	Atypical anorexia nervosa	[redacted]20[redacted]	288	0		1	NR	Moderate	2
	Placebo	[redacted]	362	腎盂腎炎	Pyelonephritis	[redacted]20[redacted]	227	2	14 days	1	NR	Moderate	1

表 2.7.6.5.4-36　有害事象一覧表（無作為化例）（続き）

Site	Treatment group	Patient/Sex/Age/Race/ Weight at baseline	Days on IMP	Preferred term	Verbatim	AE start date	Days since first IMP	Days since last-IMP	Duration	Action taken	Causality	Intensity	Outcome
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	333	気管支肺炎	Bronchopneumonia	[redacted]20[redacted]	170	0	24 days	1	NR	Moderate	1
		[redacted]	1	アルコールによる宿酔	Alcohol hangover	[redacted]20[redacted]	5	5	11 days	1	NR	Moderate	1
	Placebo	[redacted]	353	脛骨骨折	Helical fracture of right tibia	[redacted]20[redacted]	229	0	106 days	1	NR	Severe	1
			353	腓骨骨折	Dislocation fracture of right fibula	[redacted]20[redacted]	229	0	106 days	1	NR	Severe	1
		[redacted]	111	肺炎	Pneumonia septic	[redacted]20[redacted]	147	37	121 days	1	NR	Severe	1
			111	四肢膿瘍	Right leg abscess	[redacted]20[redacted]	147	37	9 days	0	NR	Severe	1
			111	膿胸	empyema of the right pleura	[redacted]20[redacted]	173	63	4 days	1	NR	Severe	1
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	324	アルコール離脱症候群	Alcohol withdrawal syndrom after continuously alkohol use	[redacted]20[redacted]	354	31	9 days	1	NR	Severe	1
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	201	アルコール離脱症候群	Alcohol withdrawal symptomps.	[redacted]20[redacted]	333	133	9 days	0	NR	Moderate	1
		[redacted]	36	アルコール症	Hospitalization on the detox ward for patients request. medical reason - alcoholic dependence.	[redacted]20[redacted]	36	1	9 days	0	NR	Moderate	1

表 2.7.6.5.4-36　有害事象一覧表（無作為化例）（続き）

Site	Treatment group	Patient/Sex/Age/Race/ Weight at baseline	Days on IMP	Preferred term	Verbatim	AE start date	Days since first IMP	Days since last-IMP	Duration	Action taken	Causality	Intensity	Outcome
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	323	大腸腺腫性ポリポーシス	Polyposis of colon	[redacted]20[redacted]	66	14	4 days	0	NR	Moderate	1
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	354	アルコール離脱症候群	Alcohol withdrawal syndrome and hospitalisation	[redacted]20[redacted]	342	1	10 days	3	NR	Severe	1
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	355	心房細動	Atrial fibrillation with rapid ventricular response	[redacted]20[redacted]	273	9	91 days	1	NR	Moderate	1
	Placebo	[redacted]	377	高血圧	Aggravated hypertension	[redacted]20[redacted]	56	3	6 days	1	NR	Moderate	1
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	200	心房細動	Atrial fibrillation	[redacted]20[redacted]	200	1	19 hours 19 minutes	3	NR	Moderate	1
			200	アルコール離脱症候群	Admission to psychiatric ward due to withdrawal alcohol syndrome	[redacted]20[redacted]	201	2	9 days 2 hours 40 mi	3	NR	Moderate	1
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	384	失神	Syncope	[redacted]20[redacted]	306	0	1 day	0	NR	Mild	1

表 2.7.6.5.4-36　有害事象一覧表（無作為化例）（続き）

Site	Treatment group	Patient/Sex/Age/Race/ Weight at baseline	Days on IMP	Preferred term	Verbatim	AE start date	Days since first IMP	Days since last-IMP	Duration	Action taken	Causality	Intensity	Outcome
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	364	アルコール離脱症候群	Alcohol withdrawal syndrome symptoms with: tremor, anxiety, agitation, insomnia	[redacted]20[redacted]	167	0	11 days	1	POS	Moderate	1
			364	心室性期外収縮	Ventricular premature complexes	[redacted]20[redacted]	168	1		0	PRO	Mild	1
		[redacted]	96	自殺行為	Suicidal behavior reported by the patient's wife, denied by the patient	[redacted]20[redacted]	93	3	1 hour	3	NR	Severe	1
	Placebo	[redacted]	349	アルコール離脱症候群	Abstinent syndroms: nausea, sweating, tremor, anxiety and consience problems. no psychotic symptoms.	[redacted]20[redacted]	9	8	14 days	0	NR	Severe	1

表 2.7.6.5.4-36　有害事象一覧表（無作為化例）（続き）

Site	Treatment group	Patient/Sex/Age/Race/ Weight at baseline	Days on IMP	Preferred term	Verbatim	AE start date	Days since first IMP	Days since last-IMP	Duration	Action taken	Causality	Intensity	Outcome
[redacted]	Placebo	[redacted]	99	痔核	Haemorrhoids worsening	[redacted]20[redacted]	-213		5 days	0	NR	Moderate	1
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	371	アルコール中毒	Pathological intoxication(alcohol induced psyhotic disorder, with hallucinations, with onset during intoxication (dsmiv-tr :291.3)	[redacted]20[redacted]	325	0	2 days	1	POS	Moderate	1
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	366	大腸穿孔	Sigmoideus diverticulum, complecated with perforation and diffusive serousfibrinous peritonitis.	[redacted]20[redacted]	277	0		1	NR	Severe	2
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	230	肺結核	newly diagnosed focal tuberculosis of the upper lobe of right lung, mycobacterium tuberculosis (+)	[redacted]20[redacted]	358	129		1	NR	Moderate	4

表 2.7.6.5.4-36　有害事象一覧表（無作為化例）（続き）

Site	Treatment group	Patient/Sex/Age/Race/ Weight at baseline	Days on IMP	Preferred term	Verbatim	AE start date	Days since first IMP	Days since last-IMP	Duration	Action taken	Causality	Intensity	Outcome
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	335	不安	Anxiety	[redacted]20[redacted]	77	0	3 days	1	POS	Moderate	1
		[redacted]	114	外傷性脳損傷	Open craniocerebral trauma	[redacted]20[redacted]	128	15	1 hour	3	NR	Severe	5
	Placebo	[redacted]	363	アルコール乱用	Drinking bout	[redacted]20[redacted]	157	0	10 days	1	POS	Severe	1
			363	アルコール乱用	Drinking bout	[redacted]20[redacted]	281	0	23 days	1	POS	Severe	1
		[redacted]	365	腸憩室	Enteric diverticulum	[redacted]20[redacted]	87	23		0	NR	Moderate	4
			365	クローン病	Crohn`s disease	[redacted]20[redacted]	99	0		1	NR	Mild	4
			365	肝障害	Hepatosis	[redacted]20[redacted]	99	0		1	NR	Mild	2

MedDRA/J Version 13.0

[redacted]

Action taken: 0 = No action taken, 1 = Change in concomitant medication, 2 = Change in IMP, 3 = Patient withdrawal

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

Outcome: 1 = Recovered, 2 = Recovering, 3 = Recovered with sequelae, 4 = Not recovered, 5 = Death

Days on IMP: Duration from the first dose to the last dose

＜資料番号 5.3.5.1-04：Listing 9＞

(6) 投与中止に至った有害事象

表 2.7.6.5.4-37 投与中止に至った有害事象（治験薬投与例）

System organ class Preferred term	Placebo n (%)	Nalmefene n (%)
Number of Patients	164	501
Men	125 (76.2)	387 (77.2)
Women	39 (23.8)	114 (22.8)
Patients with TEAEs Leading to Withdrawal	5 (3.0)	57 (11.4)
心臓障害		1 (0.2)
心房細動		1 (0.2)
上室性期外収縮		1 (0.2)
眼障害		4 (0.8)
複視		1 (0.2)
眼乾燥		1 (0.2)
眼痛		1 (0.2)
視力障害		1 (0.2)
胃腸障害	1 (0.6)	15 (3.0)
腹部不快感		1 (0.2)
腹痛		1 (0.2)
上腹部痛		3 (0.6)
下痢		1 (0.2)
口内乾燥		1 (0.2)
吐血	1 (0.6)	
悪心		10 (2.0)
嘔吐		3 (0.6)
全身障害および投与局所様態		8 (1.6)
疲労		4 (0.8)
酩酊感		1 (0.2)
歩行障害		1 (0.2)
易刺激性		1 (0.2)
倦怠感		1 (0.2)
肝胆道系障害		1 (0.2)
肝損傷		1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.6)	2 (0.4)
企図的過量投与	1 (0.6)	1 (0.2)
外傷性脳損傷		1 (0.2)
臨床検査		1 (0.2)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加		1 (0.2)
代謝および栄養障害		4 (0.8)
食欲減退		3 (0.6)
耐糖能障害		1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害		4 (0.8)
筋緊張		2 (0.4)
重感		1 (0.2)
脊椎炎		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）		1 (0.2)
食道癌		1 (0.2)

表 2.7.6.5.4-37　投与中止に至った有害事象（治験薬投与例）（続き）

System organ class Preferred term	Placebo n (%)	Nalmefene n (%)
神経系障害		24 (4.8)
平衡障害		1 (0.2)
意識レベルの低下		1 (0.2)
注意力障害		5 (1.0)
浮動性めまい		12 (2.4)
味覚異常		1 (0.2)
てんかん		1 (0.2)
頭痛		3 (0.6)
片頭痛		1 (0.2)
錯感覚		1 (0.2)
傾眠		3 (0.6)
振戦		1 (0.2)
妊娠、産褥および周産期の状態 {SS}	1 (2.6)	1 (0.9)
妊娠 {ss}	1 (2.6)	1 (0.9)
精神障害	3 (1.8)	21 (4.2)
抑うつ気分を伴う適応障害	1 (0.6)	
攻撃性		1 (0.2)
激越		1 (0.2)
アルコール乱用		2 (0.4)
アルコール離脱症候群	1 (0.6)	4 (0.8)
不安		1 (0.2)
うつ病	1 (0.6)	3 (0.6)
失見当識		4 (0.8)
幻覚		1 (0.2)
不眠症		5 (1.0)
リビドー減退		3 (0.6)
悪夢		1 (0.2)
落ち着きのなさ		2 (0.4)
自殺行為		1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1 (0.2)
咽頭浮腫		1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害		5 (1.0)
多汗症		3 (0.6)
全身性そう痒症		1 (0.2)
そう痒性皮疹		1 (0.2)
顔面腫脹		1 (0.2)
血管障害		1 (0.2)
潮紅		1 (0.2)

MedDRA/J Version 13.0

Patients are only counted once for each SOC/Preferred Term.

{ss} Sex specific

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 184＞

(7) 投与中止に至った有害事象一覧表

表 2.7.6.5.4-38 投与中止に至った有害事象一覧表（無作為化例）

Site	Treatment group	Patient/Sex/Age/Race/ Weight at baseline	Days on IMP	Preferred term	Verbatim	AE start date	Days since first IMP	Days since last-IMP	Duration	Action taken	Causality	Intensity	SAE	Outcome
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	18	注意力障害	Disturbance of concentration	[redacted]20[redacted]	0	0	18 days	3	PRO	Mild	N	1
			18	疲労	Fatique	[redacted]20[redacted]	0	0	18 days	3	PRO	Mild	N	1
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	6	咽頭浮腫	Edema throat	[redacted]20[redacted]	2	0	1 hour	3	PRO	Moderate	N	1
		[redacted]	118	妊娠	Pregnancy	[redacted]20[redacted]	79	8	271 days	3	NR	Severe	N	1
	Placebo	[redacted]	74	うつ病	Worsening of depressive syndrome	[redacted]20[redacted]	29	0	91 days	1,3	POS	Moderate	N	1
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	72	肝損傷	Clinically sicnificant lab abnormality, indicating liver damage	[redacted]20[redacted]	88	17	18 days	3	NR	Mild	N	1
		[redacted]	110	食道癌	Carcinoma oesophagi	[redacted]20[redacted]	123	14		3	NR	Severe	Y	4
[redacted]	Placebo	[redacted]	224	企図的過量投与	Intentional overdose 2 study drug tablets per day	[redacted]20[redacted]	218	0	6 days	3	PRO	Mild	N	1
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	14	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	High value of alt (sgpt)	[redacted]20[redacted]	53	40	8 days	3	NR	Moderate	N	1
[redacted]	Placebo	[redacted]	82	抑うつ気分を伴う適応障害	Adjustment disorder with depressed mood	[redacted]20[redacted]	28	9		1,3	NR	Moderate	N	2

表 2.7.6.5.4-38　投与中止に至った有害事象一覧表（無作為化例）（続き）

Site	Treatment group	Patient/Sex/Age/Race/ Weight at baseline	Days on IMP	Preferred term	Verbatim	AE start date	Days since first IMP	Days since last-IMP	Duration	Action taken	Causality	Intensity	SAE	Outcome
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	251	悪心	Nausea	[redacted]20[redacted]	140	0	12 hours	3	PRO	Mild	N	1
		[redacted]	6	浮動性めまい	Dizziness	[redacted]20[redacted]	5	0	16 hours	3	PRO	Moderate	N	1
		[redacted]	45	悪心	Nausea	[redacted]20[redacted]	22	0	4 hours	3	POS	Mild	N	1
			45	アルコール離脱症候群	Alkohol withdrawal syndrome	[redacted]20[redacted]	64	20	19 hours 35 minutes	1,3	NR	Moderate	Y	1
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	26	注意力障害	Decreased concentration	[redacted]20[redacted]	0	0	2 days	3	POS	Moderate	N	1
			26	疲労	Tiredness	[redacted]20[redacted]	0	0	8 days	3	POS	Moderate	N	1
			26	疲労	Tiredness	[redacted]20[redacted]	18	0	9 days	3	POS	Moderate	N	1
			26	不安	Anxiety	[redacted]20[redacted]	19	1	9 hours	3	POS	Moderate	N	1
			26	注意力障害	Lack of concentration	[redacted]20[redacted]	19	1	8 days	3	POS	Moderate	N	1
			26	不安	Anxiety	[redacted]20[redacted]	23	1	4 days	3	POS	Moderate	N	1
		[redacted]	1	味覚異常	Change in taste (metallic taste?)	[redacted]20[redacted]	0	0	21 hours 30 minutes	3	POS	Mild	N	1
		[redacted]	223	浮動性めまい	Light-headedness	[redacted]20[redacted]	222	0	2 days	3	PRO	Moderate	N	1
			223	倦怠感	Malaise	[redacted]20[redacted]	222	0	2 days	3	PRO	Moderate	N	1
			223	錯感覚	Tingling in hands	[redacted]20[redacted]	222	0	2 days	3	PRO	Moderate	N	1
		[redacted]	99	易刺激性	Irritable	[redacted]20[redacted]	0	0	101 days	3	POS	Moderate	N	1
		[redacted]	15	浮動性めまい	Dizziness	[redacted]20[redacted]	0	0	1 day	3	PRO	Moderate	N	1
		[redacted]	12	疲労	Tiredness	[redacted]20[redacted]	0	0	17 days	3	POS	Moderate	N	1
			12	浮動性めまい	Light headedness	[redacted]20[redacted]	0	0	17 days	3	POS	Moderate	N	1
		[redacted]	13	食欲減退	Loss of appetite	[redacted]20[redacted]	0	0	2 days	3	PRO	Moderate	N	1

表 2.7.6.5.4-38　投与中止に至った有害事象一覧表（無作為化例）（続き）

Site	Treatment group	Patient/Sex/Age/Race/ Weight at baseline	Days on IMP	Preferred term	Verbatim	AE start date	Days since first IMP	Days since last-IMP	Duration	Action taken	Causality	Intensity	SAE	Outcome
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	11	悪夢	Nightmare	[redacted]20[redacted]	2	0	20 days	3	POS	Severe	Y	1
			11	多汗症	Sweats	[redacted]20[redacted]	2	0	20 days	3	POS	Severe	N	1
			11	失見当識	Disorientation	[redacted]20[redacted]	3	0	19 days	3	POS	Moderate	Y	1
			11	食欲減退	Loss of apettite	[redacted]20[redacted]	3	0	19 days	3	POS	Moderate	Y	1
		[redacted]	2	複視	Double vision	[redacted]20[redacted]	0	0	3 days	3	PRO	Severe	Y	1
			2	不眠症	Insomnia	[redacted]20[redacted]	0	0	3 days	3	PRO	Severe	Y	1
			2	平衡障害	Loss of balance	[redacted]20[redacted]	0	0	3 days	3	PRO	Moderate	Y	1
		[redacted]	6	腹痛	Abdominal pain	[redacted]20[redacted]	0	0	8 days	3	PRO	Mild	N	1
			6	悪心	Nausea	[redacted]20[redacted]	0	0	8 days	3	PRO	Moderate	N	1
			6	顔面腫脹	Facial swelling / right eye partially closed	[redacted]20[redacted]	1	0	8 days	3	PRO	Moderate	N	1
			6	そう痒性皮疹	Facial rash with itching - raised "blotchy"	[redacted]20[redacted]	1	0	7 days	3	PRO	Mild	N	1
			6	潮紅	Facial flushing	[redacted]20[redacted]	1	0	7 days	3	PRO	Mild	N	1
		[redacted]	1	下痢	Diarrhea	[redacted]20[redacted]	0	0	15 hours	3	POS	Moderate	N	1
			1	失見当識	Disorientation	[redacted]20[redacted]	0	0	15 hours	3	POS	Moderate	N	1
			1	浮動性めまい	Dizziness	[redacted]20[redacted]	0	0	15 hours	3	POS	Moderate	N	1
			1	疲労	Fatigue	[redacted]20[redacted]	0	0	15 hours	3	POS	Moderate	N	1
			1	多汗症	Sweats	[redacted]20[redacted]	0	0	15 hours	3	POS	Moderate	N	1

表 2.7.6.5.4-38　投与中止に至った有害事象一覧表（無作為化例）（続き）

Site	Treatment group	Patient/Sex/Age/Race/ Weight at baseline	Days on IMP	Preferred term	Verbatim	AE start date	Days since first IMP	Days since last-IMP	Duration	Action taken	Causality	Intensity	SAE	Outcome
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	16	片頭痛	Increased frequency of migraines	[redacted]20[redacted]	0	0	17 days	3	POS	Moderate	N	1
		[redacted]	1	幻覚	Hallucinations	[redacted]20[redacted]	0	0	15 hours	3	POS	Moderate	N	1
		[redacted]	7	眼乾燥	Dry eyes	[redacted]20[redacted]	0	0	8 days	3	POS	Mild	N	1
			7	口内乾燥	Dry mouth	[redacted]20[redacted]	0	0	8 days	3	POS	Mild	N	1
			7	腹部不快感	Tight feeling in abdomen	[redacted]20[redacted]	0	0	8 days	3	POS	Moderate	N	1
		[redacted]	47	浮動性めまい	Dizziness	[redacted]20[redacted]	46	0	4 days	3	POS	Mild	N	1
			47	浮動性めまい	Dizziness	[redacted]20[redacted]	46	0	2 hours	3	POS	Moderate	N	1
		[redacted]	10	注意力障害	Diffculty concentrating	[redacted]20[redacted]	0	0	1 day	3	POS	Moderate	N	1
			10	浮動性めまい	Dizziness	[redacted]20[redacted]	0	0	1 day	3	POS	Moderate	N	1
			10	悪心	Nausea	[redacted]20[redacted]	0	0	1 day	3	POS	Moderate	N	1
			10	注意力障害	Difficulty concentrating	[redacted]20[redacted]	5	0	1 day	3	POS	Moderate	N	1
			10	浮動性めまい	Dizziness	[redacted]20[redacted]	5	0	1 day	3	POS	Moderate	N	1
			10	悪心	Nausea	[redacted]20[redacted]	5	0	1 day	3	POS	Moderate	N	1
			10	注意力障害	Difficulty concentrating	[redacted]20[redacted]	9	0	1 day	3	POS	Moderate	N	1
			10	浮動性めまい	Dizziness	[redacted]20[redacted]	9	0	1 day	3	POS	Moderate	N	1
			10	悪心	Nausea	[redacted]20[redacted]	9	0	1 day	3	POS	Moderate	N	1

表 2.7.6.5.4-38　投与中止に至った有害事象一覧表（無作為化例）（続き）

Site	Treatment group	Patient/Sex/Age/Race/ Weight at baseline	Days on IMP	Preferred term	Verbatim	AE start date	Days since first IMP	Days since last-IMP	Duration	Action taken	Causality	Intensity	SAE	Outcome
[redacted]	Nalmefene	[redacted]/[redacted]/[redacted]/[redacted]	18	意識レベルの低下	Clouding of sensorium	[redacted]20[redacted]	17	0	2 days	3	POS	Moderate	N	1
			18	失見当識	Disorientation	[redacted]20[redacted]	17	0	2 days	3	POS	Moderate	N	1
			18	注意力障害	Lack of concentration	[redacted]20[redacted]	17	0	2 days	3	POS	Moderate	N	1
		[redacted]/[redacted]/[redacted]/[redacted]	1	注意力障害	Difficulty concentrating	[redacted]20[redacted]	0	0	5 hours 30 minutes	3	PRO	Moderate	N	1
			1	浮動性めまい	Dizziness	[redacted]20[redacted]	0	0	8 days	3	PRO	Moderate	N	1
			1	歩行障害	Gait instability	[redacted]20[redacted]	0	0	5 days	3	PRO	Mild	N	1
			1	重感	Heavy feeling in arms	[redacted]20[redacted]	0	0	6 hours	3	PRO	Mild	N	1
			1	悪心	Nausea	[redacted]20[redacted]	0	0	2 days	3	PRO	Moderate	N	1
			1	視力障害	Visual disturbances (possibly accoModerateation, no diplopia, acuity or pain)	[redacted]20[redacted]	0	0	6 hours	3	POS	Mild	N	1
			1	嘔吐	Vomiting	[redacted]20[redacted]	0	0	2 days	3	PRO	Moderate	N	1
			1	うつ病	Depression	[redacted]20[redacted]	5	5	3 days	3	NR	Mild	N	1

表 2.7.6.5.4-38　投与中止に至った有害事象一覧表（無作為化例）（続き）

Site	Treatment group	Patient/Sex/Age/Race/ Weight at baseline	Days on IMP	Preferred term	Verbatim	AE start date	Days since first IMP	Days since last-IMP	Duration	Action taken	Causality	Intensity	SAE	Outcome
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	1	浮動性めまい	Dizziness	[redacted]20[redacted]	0	0	3 days	3	PRO	Moderate	N	1
			1	頭痛	Headache	[redacted]20[redacted]	0	0	3 days	3	PRO	Moderate	N	1
			1	悪心	Nausea (no vomitting)	[redacted]20[redacted]	0	0	3 days	3	PRO	Moderate	N	1
			1	上腹部痛	Stomach cramps	[redacted]20[redacted]	0	0	3 days	3	PRO	Moderate	N	1
			1	筋緊張	Urge to stretch muscles	[redacted]20[redacted]	0	0	3 days	3	PRO	Moderate	N	1
		[redacted]	1	眼痛	Aching of eyes	[redacted]20[redacted]	0	0	3 days	3	PRO	Moderate	N	1
			1	激越	Agitation	[redacted]20[redacted]	0	0	3 days	3	PRO	Moderate	N	1
			1	浮動性めまい	Dizziness	[redacted]20[redacted]	0	0	4 days	3	PRO	Moderate	N	1
			1	不眠症	Insomnia	[redacted]20[redacted]	0	0	3 days	3	PRO	Moderate	N	1
			1	全身性そう痒症	Itching all over with no visable rash	[redacted]20[redacted]	0	0	3 days	3	PRO	Moderate	N	1
			1	落ち着きのなさ	Restlessness	[redacted]20[redacted]	0	0	3 days	3	PRO	Moderate	N	1
			1	筋緊張	Urge to stretch muscles	[redacted]20[redacted]	0	0	3 days	3	PRO	Moderate	N	1
			1	悪心	Worsening of nausea	[redacted]20[redacted]	0	0	3 days	3	PRO	Moderate	N	1

表 2.7.6.5.4-38　投与中止に至った有害事象一覧表（無作為化例）（続き）

Site	Treatment group	Patient/Sex/Age/Race/ Weight at baseline	Days on IMP	Preferred term	Verbatim	AE start date	Days since first IMP	Days since last-IMP	Duration	Action taken	Causality	Intensity	SAE	Outcome
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	40	不眠症	Worsening insomnia	[redacted]20[redacted]	5	0		3	PRO	Severe	N	4
		[redacted]	7	悪心	Nausea	[redacted]20[redacted]	0	0	9 days	3	PRO	Severe	N	1
		[redacted]	115	失見当識	Disorientated	[redacted]20[redacted]	0	0	3 days	3	PRO	Severe	N	1
		[redacted]	49	食欲減退	Loss of appetite	[redacted]20[redacted]	19	0	45 days	3	PRO	Mild	N	1
		[redacted]	25	浮動性めまい	Dizziness	[redacted]20[redacted]	0	0	4 days	3	PRO	Moderate	N	1
		[redacted]	97	食欲減退	Anorexia	[redacted]20[redacted]	-6		114 days	3	PRO	Moderate	N	1
		[redacted]	9	浮動性めまい	Dizziness	[redacted]20[redacted]	0	0	2 days	3	PRO	Moderate	N	1
		[redacted]	15	悪心	Nausea	[redacted]20[redacted]	0	0	15 days	3	PRO	Severe	N	1
		[redacted]	14	酩酊感	Feels drunk	[redacted]20[redacted]	0	0	38 days	3	PRO	Moderate	N	1
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	209	うつ病	Depression episodes	[redacted]20[redacted]	204	0	30 days	3	NR	Moderate	Y	1
			209	アルコール乱用	Excessive alcohol abuse	[redacted]20[redacted]	230	22		1,3	NR	Moderate	N	2
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	233	てんかん	Epileptic seizure	[redacted]20[redacted]	256	24	15 minutes	1,3	NR	Severe	Y	1
		[redacted]	117	リビドー減退	Decreased libido	[redacted]20[redacted]	83	0		3	NR	Moderate	N	2
			117	アルコール離脱症候群	Alcohol withdrawal syndrome	[redacted]20[redacted]	167	51	23 hours 58 minutes	1,3	NR	Mild	Y	1
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	252	傾眠	Somnolence	[redacted]20[redacted]	110	0	4 hours	3	POS	Mild	N	1
		[redacted]	186	脊椎炎	Spondilarthrosis (acute episode)	[redacted]20[redacted]	170	0		3	NR	Severe	N	4

表 2.7.6.5.4-38　投与中止に至った有害事象一覧表（無作為化例）（続き）

Site	Treatment group	Patient/Sex/Age/Race/ Weight at baseline	Days on IMP	Preferred term	Verbatim	AE start date	Days since first IMP	Days since last-IMP	Duration	Action taken	Causality	Intensity	SAE	Outcome
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	8	傾眠	Sleepness	[redacted]20[redacted]	7	0	23 hours	3	PRO	Moderate	N	1
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	247	上腹部痛	Stomachache	[redacted]20[redacted]	246	0	4 days	3	PRO	Moderate	N	1
			247	嘔吐	Vomiting	[redacted]20[redacted]	246	0	9 hours	3	PRO	Moderate	N	1
		[redacted]	247	リビドー減退	Decreased libido	[redacted]20[redacted]	63	0	196 days	3	PRO	Severe	N	1
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	34	攻撃性	Patient become much agressive	[redacted]20[redacted]	31	2		3	POS	Severe	N	4
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	1	頭痛	Headache	[redacted]20[redacted]	0	0	12 hours 50 minutes	3	POS	Moderate	N	1
			1	上腹部痛	Stomachache	[redacted]20[redacted]	0	0	12 hours 50 minutes	3	POS	Moderate	N	1
		[redacted]	218	リビドー減退	Decreasing of sexual libido	[redacted]20[redacted]	111	0	146 days	3	PRO	Mild	N	1
		[redacted]	354	アルコール離脱症候群	Alcohol withdrawal syndrome and hospitalisation	[redacted]20[redacted]	342	1	10 days	3	NR	Severe	Y	1
	Placebo	[redacted]	1	妊娠	Pregnancy	[redacted]20[redacted]	0	0		3	NR	Mild	N	4
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	11	企図的過量投与	Intencional overdose	[redacted]20[redacted]	10	0		3	NR	Severe	N	1

表 2.7.6.5.4-38　投与中止に至った有害事象一覧表（無作為化例）（続き）

Site	Treatment group	Patient/Sex/Age/Race/ Weight at baseline	Days on IMP	Preferred term	Verbatim	AE start date	Days since first IMP	Days since last-IMP	Duration	Action taken	Causality	Intensity	SAE	Outcome
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	200	多汗症	Sweating	[redacted]20[redacted]	143	1	23 hours	1,3	PRO	Mild	N	1
			200	振戦	Tremor	[redacted]20[redacted]	143	1	1 day 4 hours	1,3	PRO	Mild	N	1
			200	アルコール乱用	Excesive alcohol intake	[redacted]20[redacted]	158	16		3	NR	Moderate	N	2
			200	不眠症	Insomnia	[redacted]20[redacted]	199	0		1,3	NR	Moderate	N	2
			200	心房細動	Atrial fibrillation	[redacted]20[redacted]	200	1	19 hours 19 minutes	3	NR	Moderate	Y	1
			200	頭痛	Headache	[redacted]20[redacted]	200	1		3	NR	Moderate	N	2
			200	落ち着きのなさ	Restlessness	[redacted]20[redacted]	200	1		1,3	NR	Moderate	N	2
			200	多汗症	Sweating	[redacted]20[redacted]	200	1		1,3	NR	Moderate	N	2
			200	振戦	Tremor	[redacted]20[redacted]	200	1		1,3	NR	Moderate	N	2
			200	アルコール離脱症候群	Admission to psychiatric ward due to withdrawal alcohol syndrome	[redacted]20[redacted]	201	2	9 days 2 hours 40 mi	3	NR	Moderate	Y	1
			200	上室性期外収縮	Ectopic atrial rhythm	[redacted]20[redacted]	201	2		3	NR	Moderate	N	2

表 2.7.6.5.4-38　投与中止に至った有害事象一覧表（無作為化例）（続き）

Site	Treatment group	Patient/Sex/Age/Race/ Weight at baseline	Days on IMP	Preferred term	Verbatim	AE start date	Days since first IMP	Days since last-IMP	Duration	Action taken	Causality	Intensity	SAE	Outcome
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	93	耐糖能障害	Glucose intoleranc 7.3 mmol/l	[redacted]20[redacted]	93	1		3	POS	Mild	N	1
		[redacted]	96	自殺行為	Suicidal behavior reported by the patient's wife, denied by the patient	[redacted]20[redacted]	93	3	1 hour	3	NR	Severe	Y	1
	Placebo	[redacted]	342	アルコール離脱症候群	Alcohol abstinence syndrome	[redacted]20[redacted]	345	4		3	NR	Severe	N	2
			342	吐血	Blood vomiting	[redacted]20[redacted]	345	4	15 minutes	3	NR	Severe	N	1
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	254	うつ病	Depression	[redacted]20[redacted]	98	0		3	POS	Moderate	N	4
		[redacted]	167	嘔吐	Vomiting	[redacted]20[redacted]	166	0	14 hours	3	PRO	Moderate	N	1
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	114	外傷性脳損傷	Open craniocerebral trauma	[redacted]20[redacted]	128	15	1 hour	3	NR	Severe	Y	5
[redacted]	Nalmefene	[redacted]	176	悪心	Nausea	[redacted]20[redacted]	175	0	5 hours	3	POS	Moderate	N	1
			176	傾眠	Drowsiness	[redacted]20[redacted]	175	0	5 hours	3	POS	Moderate	N	1
			176	不眠症	Insomnia	[redacted]20[redacted]	175	0	22 hours	3	POS	Moderate	N	1

MedDRA/J Version 13.0

[redacted]

Action taken: 0 = No action taken, 1 = Change in concomitant medication, 2 = Change in IMP, 3 = Patient withdrawal

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

Outcome: 1 = Recovered, 2 = Recovering, 3 = Recovered with sequelae, 4 = Not recovered, 5 = Death

Days on IMP: Duration from the first dose to the last dose

＜資料番号 5.3.5.1-04：Listing 10＞

2.7.6.5.5　アルコール使用障害患者を対象とした可変用量でのプラセボ対照二重盲検試験（外国人：CPH-101-0801 試験，添付資料番号 5.3.5.1-05）【参考資料】

2.7.6.5.5.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	多量飲酒者を対象にナルメフェン頓用投与の飲酒量低減に対する有効性及び安全性を検討する。また，28 週間を超えてナルメフェンを継続投与したときの改善効果と，投与を中止したときの再発の可能性を評価する。
試験デザイン	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較
対象	多量飲酒者
選択基準	1) 飲酒をコントロールすることが難しい患者 • 意図したよりも多量又は長時間飲酒することが多い患者 • 飲酒量の低減又は飲酒のコントロールを常に望んでいる，又は努力しているが実現できていない患者 2) スクリーニング来院前 12 週間に，HDD が 18 日以上かつ連続した断酒日が 14 日間以下である患者（HDD は男性で 5 ドリンク以上，女性で 4 ドリンク以上のアルコールを消費した日とした） 3) 治験組入れ時に飲酒状態ではなく，また，高度の離脱症状が認められない患者 4) 同意文書に署名した患者 5) 18 歳以上の男性又は女性患者 6) 定まった住所及び電話番号を有する患者 7) 治験期間中に患者との連絡不能な場合の連絡者を指定できる患者
除外基準	1) 精神障害（精神病，統合失調症，中等度又は高度のうつ病，摂食障害，双極性感情障害，不安障害など），人格障害，飲酒問題に優先して治療が必要な障害，又は治験治療を妨げるか治療遵守に支障を来す恐れのある障害を有する患者 2) せん妄又は高度の離脱症状が認められる患者，又は入院での解毒治療が必要な患者 3) 高度の肝障害又は腎障害を有する患者 4) 認知症，てんかん発作，精神遅滞，脳症を有する患者 5) 飲酒問題に優先して治療が必要な未治療の医療上の問題（飲酒問題を除く）を有する患者 6) 医療上緊急の絶対禁酒の必要がある患者 7) 薬物依存の患者又は違法薬物を使用している患者

項目	内容
	8) 過去にナルメフェンの臨床試験に参加した患者 9) 現在又は過去 6 ヵ月以内で，ジスルフィラム又はナルトレキソンによる治療を受けている患者 10) 現在又は過去 1 週間以内で，オピオイドの刺激薬による治療を受けている患者 11) 妊娠又は授乳中の患者 12) 妊娠可能な女性で，適切な避妊法を使用していない患者 13) 6 ヵ月以内に何らかの治験に参加した患者
使用薬剤， ロット番号	**被験薬** ナルメフェン塩酸塩錠 20 mg：[redacted] **対照薬** プラセボ錠：[redacted]
用量及び投与方法	本治験は 28 週間の治療期及び 24 週間の退薬期より構成される。治療期では，被験者をナルメフェン群又はプラセボ群のいずれかに無作為割付けした。退薬期では，治療期でナルメフェン群であった被験者のうち，治療効果を示した被験者をナルメフェン群又はプラセボ群のいずれかに再度無作為割付けした。ナルメフェン塩酸塩錠 20 mg 又はプラセボ錠を，飲酒の直前，可能であれば飲酒の 1～2 時間前に頓用で経口服用した。1 日 1 回までの服用とし，必要であれば，毎日服用可能であった。治療効果がみられない（被験者が評価した CGI スコアが 3 以上）場合は，組入れから 2 週間後以降に 40 mg（2 錠）に増量できることとした。忍容できない有害事象が発現した場合は，治験責任医師の判断で，一時的に又は治験期間終了まで，20 mg から 10 mg（1/2 錠）に，又は 40 mg から 20 mg に用量を減量できることとした。
投与期間	治療期 28 週間，退薬期 24 週間
目標被験者数	400 例（ナルメフェン群 240 例，プラセボ群 160 例）
目標被験者数の 設定根拠	検出力 80%，有意水準 5%（両側）で，臨床的に重要な HDD 数の平均値 3 日の差を検出するために各投与群 110 例が必要であった。 脱落率を 30%と推定して，約 160 例を組入れる計画とした。退薬期までこの水準を維持するため，最初に 240 例をナルメフェン群に組入れ，このうち 200 例を Week 28（Month 7，以下同様）で再度無作為化することとした。
主な併用薬の規定	**併用禁止薬/療法** • オピオイドの刺激薬 • ナルトレキソン • ジスルフィラム

項目	内容
評価項目	**有効性** 主要評価項目：HDD 数 HDD 数は 1 日のアルコール消費量が男性で 5 ドリンク以上，女性で 4 ドリンク以上の日の 1 ヵ月当たりの日数（日/月）と定義した（1 ドリンクはエタノールとして 12 g を含む）。 副次的評価項目： • TAC TAC は 1 週間当たりの平均アルコール消費量（ドリンク/週）と定義した。 • VHDD 数 VHDD 数は 1 日のアルコール消費量が男性で 10 ドリンク以上，女性で 8 ドリンク以上の日の 1 ヵ月当たりの日数（日/月）と定義した。 • 飲酒日当たりのアルコール消費量 • 飲酒日数に対する HDD 数の割合 • 危険な飲酒日数 危険な飲酒日数は1日のアルコール消費量が男性で3ドリンク以上，女性で 2 ドリンク以上の日の 1 ヵ月当たりの日数（日/月）と定義した。 • 危険でない飲酒日の累積日数 危険でない飲酒日は1日のアルコール消費量が男性で3ドリンク未満，女性で 2 ドリンク未満の日と定義した。 • NDD 数及び NDD の累積日数 • No HDD の累積日数 No HDD は 1 日のアルコール消費量が男性で 5 ドリンク未満，女性で 4 ドリンク未満の日と定義した。 その他の評価項目： • 血中アルコール濃度 • MCV，ALT，γ-GTP，%CDT • ADS • DrInC • CGI **安全性** 有害事象，臨床検査値，身体所見，バイタルサイン，12 誘導心電図，ベックのうつ病調査票及び不安調査票，曝露期間，1 日当たりの投与量

項目	内容
解析方法	有効性の主要評価項目である HDD 数の統計モデルには線形混合モデルを用い，平均 HDD 数の変化量に関する投与群間の差を示す投与群と時間の交互作用を解析の主対象とした。本モデルは反復測定による分散分析で解析した。 治療期の 28 週間（Month 0～Month 7）と退薬期の 24 週間（Month 7～Month 13）は別々に解析した。 $p < 0.05$ を統計学的に有意とし，p 値が 0.05～0.10 の場合を有意傾向とした。
治験依頼者	Biotie Therapies Corp.
治験実施医療機関	フィンランド 15 施設
治験期間	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.5.5.2　治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.5.5-1 に示した。

表 2.7.6.5.5-1　　治験スケジュール

			Double blind treatment				Randomized withdrawal	
	Screening (max -2 weeks)	Inclusion	Weeks 1, 2, 4, 8	Week 12	Weeks 16, 20, 24	Week 28[a]	Weeks 32, 36, 40, 44, 48	Week 52[a]
Informed consent	x							
Medical history	x							
Physical examination	x					x		x
Breath alcohol	x	x	x	x	x	x	x	x
SCID	x							
DrInC	x					x		x
ADS	x					x		x
TLFB	x	x	x	x	x	x	x	x
BDI	x					x		x
BAI	x					x		x
Clinical laboratory	x			x		x		x
Pregnancy test	x							
Urine drug screen	x							
Electrocardiogram	x					x		x
CGI-investigator			x[b]	x		x		
CGI-subject			x	x	x	x		
AE questioning			x	x	x	x	x	x
Concomitant medication/ treatment	x	x	x	x	x	x	x	x
Blood pressure and heart rate	x	x	x	x	x	x	x	x
Medication check			x	x	x	x	x	x

SCID：DSM-IV の診断をするための構造化面接，BDI：ベックのうつ病調査票，BAI：ベックの不安調査票
Double blind treatment：治療期，Randomized withdrawal：退薬期
TLFB：TLFB より導出される評価項目は HDD 数，TAC，VHDD 数，飲酒日当たりのアルコール消費量，飲酒日数に対する HDD 数の割合，危険な飲酒日数，危険でない飲酒日の累積日数，NDD 数，NDD の累積日数，No HDD の累積日数
[a]Week 28/52 assessments were to be completed also upon premature discontinuation.
[b]Week 2 only.
＜資料番号 5.3.5.1-05：Text Table 2＞

2.7.6.5.5.3　試験結果

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.5.5-1 に，治療期の中止例の内訳を表 2.7.6.5.5-2 に，退薬期の中止例の内訳を表 2.7.6.5.5-3 に示した。

404 例が無作為に割付けられたが，1 例は治験期間中に同意撤回し，撤回以前に収集された全データの使用を拒否したため，解析には無作為化例として 403 例のデータを用いた。403 例（ナルメフェン群 242 例，プラセボ群 161 例）に治験薬が投与された。ナルメフェン群の 145 例（59.9%），プラセボ群の 110 例（68.3%）が 28 週間の治療期を完了した。治療期の中止例の割合は，ナルメフェン群 40.1%，プラセボ群 31.7%であった（資料番号 5.3.5.1-05：14.4.3.1 参照）。主な中止理由は，ナルメフェン群では有害事象，プラセボ群では効果不十分又は臨床状態の悪化であった（資料番号 5.3.5.1-05：14.4.3.3 参照）。

治療期を完了したナルメフェン群 145 例のうち，治療有効例は 86 例であった。そのうち 57 例

が退薬期に移行し，ナルメフェン群又はプラセボ群に再度無作為割付けされた（ナルメフェン群 30 例，プラセボ群 27 例）。再無作為化例である 57 例のうち，49 例（ナルメフェン群 26 例，プラセボ群 23 例）が 24 週間の退薬期を完了した。

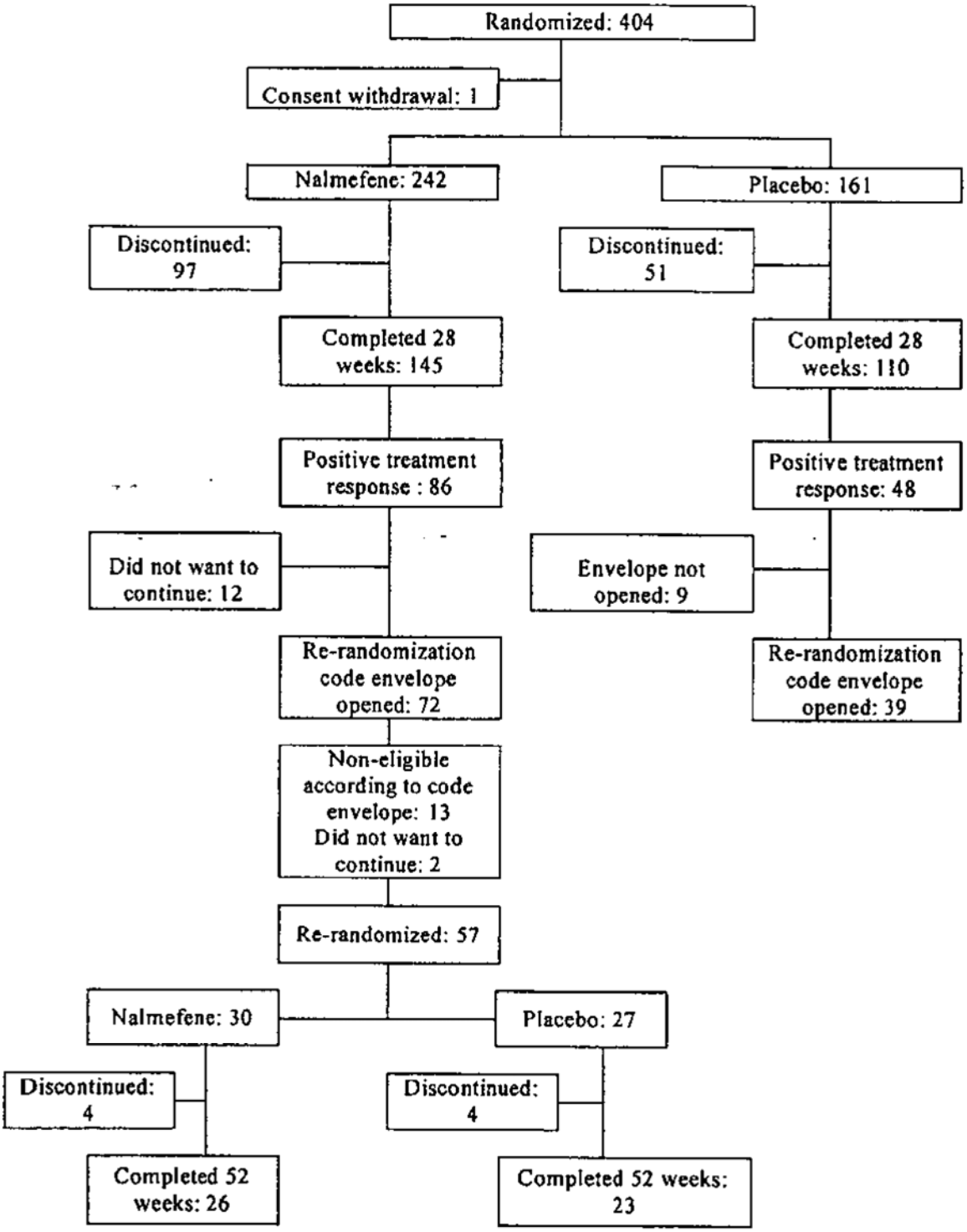


図 2.7.6.5.5-1　　被験者の内訳

＜資料番号 5.3.5.1-05：Text Figure 1＞

表 2.7.6.5.5-2　　中止例の内訳－治療期－

	Nalmefene		Placebo		Total	
Reason for discontinuation	N	%	N	%	N	%
ADVERSE EVENT(S)	38	15.7	3	1.9	41	10.2
LACK OF EFFICACY OR CLEAR CLINICAL DETERIORATION	3	1.2	16	9.9	19	4.7
LOST TO FOLLOW UP	18	7.4	15	9.3	33	8.2
SUBJECT DECISION WITHDRAW FROM THE STUDY	33	13.6	13	8.1	46	11.4
OTHER	1	0.4	2	1.2	3	0.7
MISSING	4	1.7	2	1.2	6	1.5

Proportions (%) are calculated from randomized population.

Missing: Six subjects in center [redacted], [redacted], due to unavailable data.

＜資料番号 5.3.5.1-05：14.4.3.3＞

表 2.7.6.5.5-3　　中止例の内訳－退薬期－

Reason	Placebo	Nalmefene	Total
Total	4	4	8
Adverse event	0	1	1
Lack of efficacy or clear clinical deterioration	0	0	0
Lost to follow-up	1	1	2
Subject decision to withdraw from the study	3	2	5

＜資料番号 5.3.5.1-05：Text Table 11＞

(2)　解析したデータセット

解析は無作為化例である ITT 集団 403 例（ナルメフェン群 242 例，プラセボ群 161 例）で実施した。ただし，有効性の評価は，継続した GCP 違反などが認められた 6 例を除く有効性解析対象 397 例（ナルメフェン群 238 例，プラセボ群 159 例）で実施した。

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

治療期の人口統計学的特性を表 2.7.6.5.5-4 に，ベースラインの各飲酒評価項目を表 2.7.6.5.5-5 に，ベースラインの DrInC 及び ADS を表 2.7.6.5.5-6 に示した。また，退薬期に再無作為化された被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.5.5-7 に，ベースラインの各飲酒評価項目を表 2.7.6.5.5-8 及び表 2.7.6.5.5-9 に，ベースラインの DrInC 及び ADS を表 2.7.6.5.5-10 に示した。

人口統計学的及び他の基準値の特性にナルメフェン群とプラセボ群で明確な差は認められなかった。

治療期では，403 例中 75 例（19%）が女性，328 例（81%）が男性であり，全例が白人であった。平均年齢は 49.2 歳（範囲：23～77 歳），平均体重は 85.6 kg，平均の BMI は 27.9 kg/m^2 であった（資料番号 5.3.5.1-05：14.1.1.1，14.1.1.3，14.1.1.5，14.1.1.6 参照）。25.1%が独居，69.5%が配偶者又はパートナー，及び配偶者又はパートナー及び子供と暮らし，3.5%が独身で子供と暮らしていた。65.5%が在職又は在学中であり，17.4%が退職していた（資料番号 5.3.5.1-05 : Text Table 13）。

アルコール関連問題の家族歴を有する被験者の割合は男性（67.7%）よりも女性（85.3%）で

高かった（資料番号 5.3.5.1-05：14.1.2.1 参照）。初回飲酒の平均年齢は 16.1 歳，アルコール関連問題の平均初発年齢は 36.5 歳（範囲：13～76 歳）であった（資料番号 5.3.5.1-05：14.1.2.2，14.1.2.3 参照）。42.7%にアルコール関連問題の治療歴があった（資料番号 5.3.5.1-05：14.1.2.4 参照）。DSM-IV による判定で，93.1%が現行アルコール依存の基準を満たし，65.5%が現行アルコール乱用の基準を満たした（資料番号 5.3.5.1-05：14.1.6.1，14.1.6.2 参照）。半数近く（47.6%）の被験者が喫煙者であった（資料番号 5.3.5.1-05：14.1.3.1 参照）。

表 2.7.6.5.5-4　　人口統計学的特性－治療期－（ITT）

	Placebo N=161	Nalmefene N=242	Total N=403
Gender	29 (18%) Females 132 (82%) Males	46 (19%) Females 196 (81%) Males	75 (19%) Females 328 (81%) Males
Age, years	48.8 (8.4)	49.5 (9.1)	49.2 (8.8)
BMI, kg/m^2	27.8 (4.7)	28 (4.8)	27.9 (4.8)

Mean (with SD) is given for age and BMI.
＜資料番号 5.3.5.1-05：Text Table 12＞

表 2.7.6.5.5-5　　ベースラインの各飲酒評価項目－治療期－（ITT）

	Placebo N=159			Nalmefene N=236			Total N=395		
	Mean	SD	Median	Mean	SD	Median	Mean	SD	Median
HDD count	16.2	6.9	15	15.5	6.9	13	15.8	6.9	14
VHDD count	9.0	7.3	8	8.1	7.1	7	8.5	7.2	7
Abstinence day count	8.5	6.6	8	8.8	6.6	8.5	8.7	6.6	8
Hazardous drinking day count	18.6	6.8	19	18.0	6.8	17	18.2	6.8	18
Drinks per week	45.0	23.3	39.4	43.2	22.4	38.4	43.9	22.7	38.7
Drinks per drinking day	9.5	4.0	8.9	9.6	4.8	8.7	9.6	4.5	8.8
Ratio of HDD to drinking days	84.5	20.5	94.8	82.2	22.0	94.0	83.1	21.4	94.5

＜資料番号 5.3.5.1-05：Text Table 17＞

表 2.7.6.5.5-6　　ベースラインの DrInC 及び ADS－治療期－（ITT）

	DrInC, lifetime			DrInC, recent			ADS		
	Placebo	Nalmefene	Total	Placebo	Nalmefene	Total	Placebo	Nalmefene	Total
Median	30	29	29	40	35	37	17	16.5	17
Mean	29.1	27.5	28.2	41.5	38.0	39.4	18.5	17.6	17.9
SD	8.4	8.4	8.4	20.0	18.7	19.3	6.9	6.9	6.9
N	155	226	381	149	223	372	158	236	394

＜資料番号 5.3.5.1-05：Text Table 25＞

表 2.7.6.5.5-7　　人口統計学的特性－退薬期－（再無作為化例）

	Placebo N=27	Nalmefene N=30	Total N=57
Gender	Females 15%; Males 85%	Females 17%; Males 83%	Females 16%; Males 84%
Age, years	51.3 (SD 8.4)	53.3 (SD 5.7)	52.4 (SD 7.1)
BMI, kg/m^2	28.0 (SD 4.9)	28.7 (SD 3.7)	28.4 (SD 4.3)

＜資料番号 5.3.5.1-05：Text Table 29＞

表 2.7.6.5.5-8　　ベースラインの各飲酒評価項目 1 －退薬期－（再無作為化例）

	Heavy drinking days		Very heavy drinking days		Abstinence days		Hazardous drinking days	
	Placebo	Nalmefene	Placebo	Nalmefene	Placebo	Nalmefene	Placebo	Nalmefene
Mean	13.3	14.8	7.2	7.9	10.1	9.7	16.1	17.1
SD	4.9	5.9	4.8	7.0	6.0	5.4	5.5	5.7
Median	12	13.5	7	6.5	12	9	15	17
N	27	30	27	30	27	30	27	30

＜資料番号 5.3.5.1-05：Text Table 31＞

表 2.7.6.5.5-9　　ベースラインの各飲酒評価項目 2 －退薬期－（再無作為化例）

	Total consumption, drinks per week		Drinks per drinking day		Proportion of heavy drinking days of drinking days, %	
	Placebo	Nalmefene	Placebo	Nalmefene	Placebo	Nalmefene
Mean	39.7	41.9	9.6	9.3	78.3	82.0
SD	17.9	23.6	4.8	4.3	20.4	20.4
Median	35.0	38.0	9.1	8.9	81.5	90.4
N	27	30	27	30	27	30

＜資料番号 5.3.5.1-05：Text Table 32＞

表 2.7.6.5.5-10　　ベースラインの DrInC 及び ADS－退薬期－（再無作為化例）

	DrInC, lifetime		DrInC, recent		ADS	
	Placebo	Nalmefene	Placebo	Nalmefene	Placebo	Nalmefene
Mean	27.3	27.5	40.2	37.4	18.4	17.9
SD	8.1	7.8	18.7	19.9	5.0	7.9
Median	28.5	27	37	32	19	17
N	26	27	27	25	27	30

＜資料番号 5.3.5.1-05：Text Table 33＞

(4)　有効性

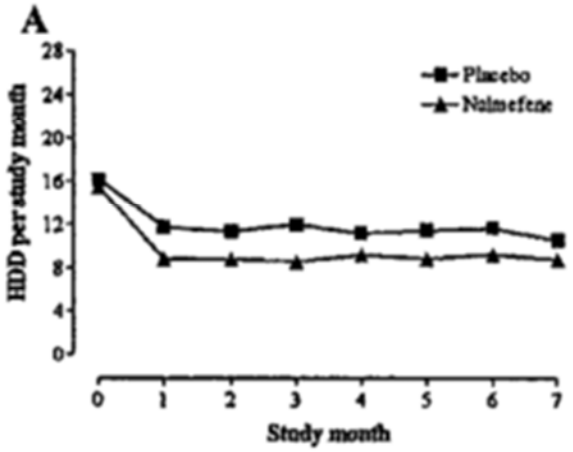
(a)　主要評価項目

治療期の HDD 数の推移及びベースラインからの変化量を図 2.7.6.5.5-2，表 2.7.6.5.5-11 及び表 2.7.6.5.5-12 に示した。また，退薬期の HDD 数の推移及びベースラインからの変化量を図 2.7.6.5.5-3 に示した。

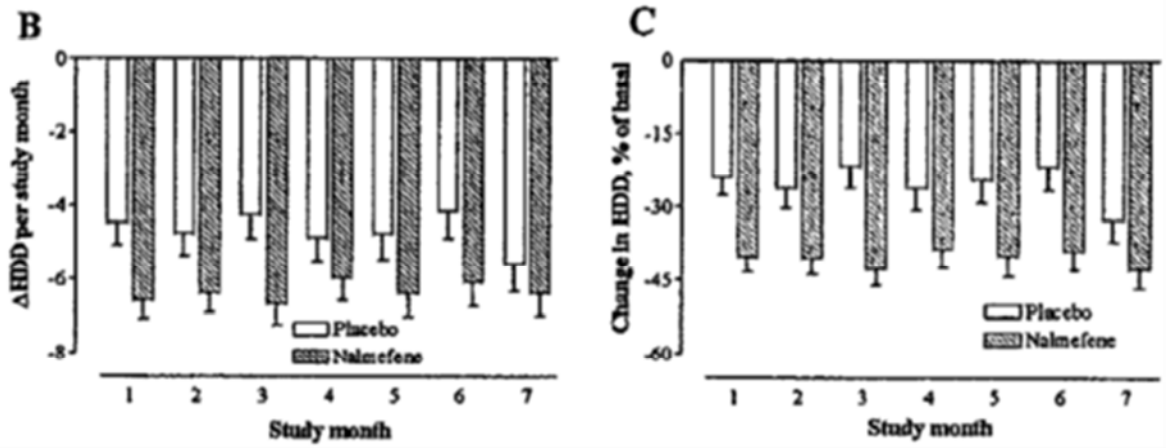
治療期の HDD 数は，ナルメフェン群でプラセボ群より有意に減少した（p = 0.0065，反復測定による分散分析，投与群と時間の交互作用）（資料番号 5.3.5.1-05：14.2.1.1 参照）。治療期の HDD 数の中央値は，ナルメフェン群でベースラインの 13 日/月から 7～8 日/月に減少し，プラセボ群でベースラインの 15 日/月から 8～11 日/月に減少した。ベースラインからの減少の割合の中央値は，ナルメフェン群で 42.1%～50.0%，プラセボ群で 20.0%～33.3%であった。HDD 数の減少は最初の 1 ヵ月が最も大きかった。

退薬期では，再無作為化によってプラセボ群に割付けられた被験者で再発の徴候が認められ，

再無作為化後最初の 1 ヵ月間に HDD 数が一時的に増加した。退薬期全体での HDD 数の割合の中央値は，ナルメフェン群 14.9%，プラセボ群 31.0%であり，その差は統計学的に有意であった（p = 0.0242，分散分析）（資料番号 5.3.5.1-05：14.6.1.1 参照）。



Nalmefene(n)	236	217	195	176	161	149	149	131
Placebo(n)	159	143	133	128	123	118	114	102



Nalmefene(n)	215	193	174	159	147	147	129
Placebo(n)	143	133	128	123	118	114	102

Nalmefene(n)	215	193	174	159	147	147	129
Placebo(n)	143	133	128	123	118	114	102

図 2.7.6.5.5-2　HDD 数の推移及びベースラインからの変化量－治療期－（有効性解析対象）

Month 0 represents an average HDD count in the three four-week periods prior to the screening visit.
A. HDD count. B. Absolute mean change in monthly HDD count. C. Percent change in monthly HDD count.
Values are mean, depicted error bars are standard error of the mean.
＜資料番号 5.3.5.1-05：Text Figure 4，Text Table 34，35＞

表 2.7.6.5.5-11　　HDD 数の推移－治療期－（有効性解析対象）

Study month	Placebo				Nalmefene			
	Median	Mean	SD	N	Median	Mean	SD	N
0	15	16.2	6.9	159	13	15.5	6.9	236
1	11	11.8	7.5	143	7	8.9	6.8	217
2	10	11.4	7.4	133	7	8.8	6.9	195
3	10.5	12.0	7.6	128	7	8.6	7.1	176
4	9	11.2	7.6	123	7	9.2	7.4	161
5	9.5	11.5	7.9	118	7	8.9	7.3	149
6	9.5	11.7	8.2	114	8	9.3	7.6	149
7	8	10.6	8.3	102	8	8.8	7.3	131

Month 0 refers to baseline.

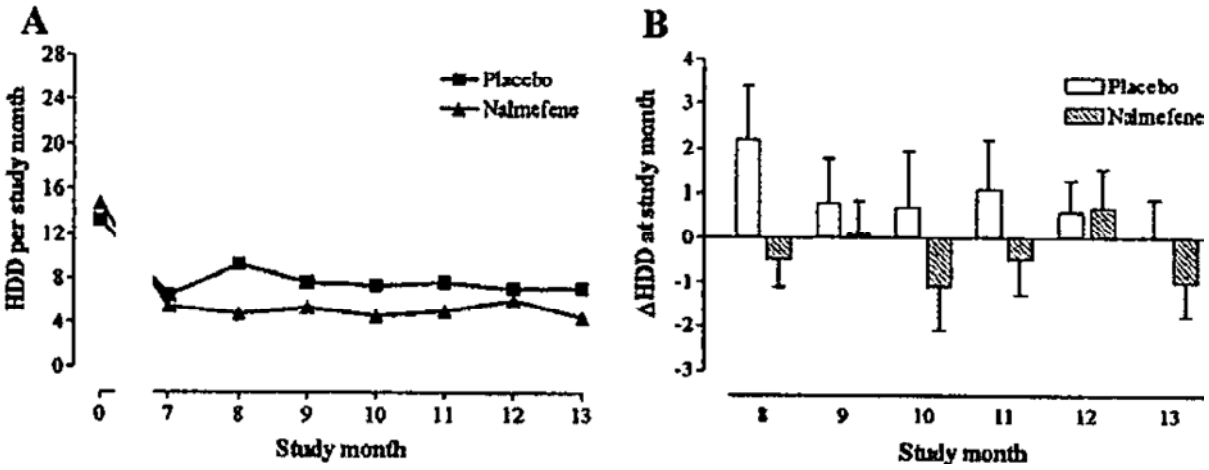
＜資料番号 5.3.5.1-05：Text Table 34＞

表 2.7.6.5.5-12　　HDD 数のベースラインから各時期の変化量－治療期－（有効性解析対象）

Study month	Placebo							Nalmefene						
	HDD count			Percent			N	HDD count			Percent			N
	Median	Mean	SD	Median	Mean	SD		Median	Mean	SD	Median	Mean	SD	
1	-3.0	-4.5	7.0	-22.2	-24.2	41.8	143	-6.0	-6.6	7.0	-43.8	-40.4	41.1	215
2	-4.0	-4.8	6.7	-28.6	-26.5	44.0	133	-5.0	-6.4	7.2	-46.2	-40.6	42.9	193
3	-3.0	-4.3	7.0	-26.9	-22.0	46.9	128	-6.0	-6.7	7.3	-50.0	-42.7	43.0	174
4	-3.0	-4.9	7.1	-27.3	-26.5	46.0	123	-6.0	-6.0	7.4	-42.1	-38.7	46.5	159
5	-4.0	-4.8	7.5	-29.6	-24.7	48.3	118	-6.0	-6.4	7.7	-46.2	-40.2	46.7	147
6	-3.0	-4.2	7.4	-20.0	-21.9	50.3	114	-6.0	-6.1	7.7	-46.2	-39.1	45.1	147
7	-5.0	-5.6	7.3	-33.3	-32.8	44.2	102	-6.0	-6.4	6.8	-43.8	-42.8	43.2	129

The change is presented vs. baseline.

＜資料番号 5.3.5.1-05：Text Table 35＞



Nalmefene(n)	30	27	29	29	27	26	25	24
Placebo(n)	27	25	26	25	24	24	24	21

Nalmefene(n)	26	26	24	23	22	21
Placebo(n)	24	24	23	23	23	20

図 2.7.6.5.5-3　　HDD 数の推移及びベースラインからの変化量－退薬期－（有効性解析対象）

A. HDD count. B. Change in the HDD count since re-randomization. Values are mean with standard error of the mean.

＜資料番号 5.3.5.1-05：Text Figure 8，14.6.1.1＞

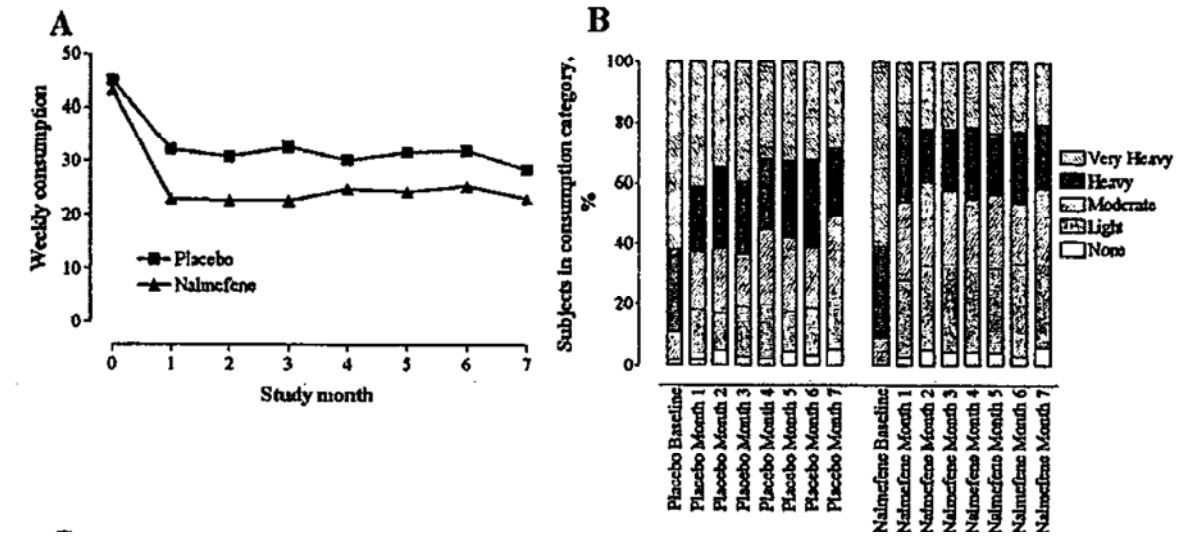
(b) 副次的評価項目

i) TAC

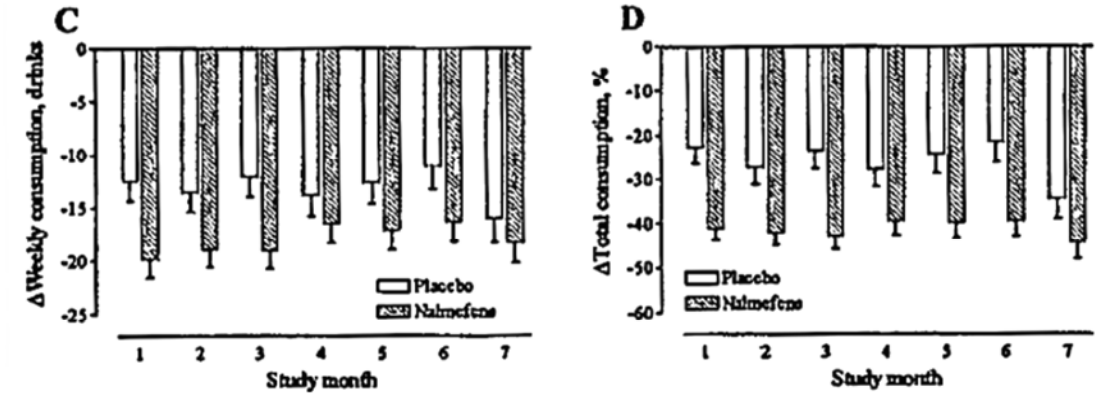
治療期及び退薬期の TAC の推移を図 2.7.6.5.5-4 及び図 2.7.6.5.5-5 に示した。

治療期の TAC は，ナルメフェン群でプラセボ群より減少した（p = 0.0018，反復測定による分散分析，投与群と時間の交互作用）。TAC の中央値は，ナルメフェン群で 1 週間当たりベースラインの 38.4 ドリンク/週から 20.0 ドリンク/週以下に減少し，プラセボ群では 1 週間当たりベースラインの 39.4 ドリンク/週から 28.0～21.3 ドリンク/週に減少した（資料番号 5.3.5.1-05：11.4.1.2，14.2.1.5 参照）。

退薬期の TAC は，プラセボ群に割付けられた被験者で増加する傾向がみられたが，ナルメフェン群に割付けられた被験者では再無作為化時の TAC とほぼ同様であった。

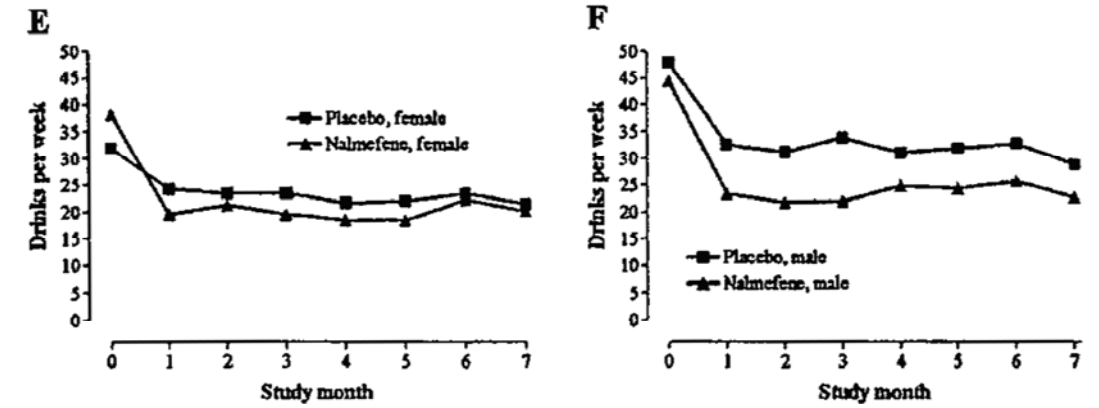


Nalmefene(n)	236	217	195	176	161	149	149	131
Placebo(n)	159	143	133	128	123	118	114	102



Nalmefene(n)	215	193	174	159	147	147	129
Placebo(n)	143	133	128	123	118	114	102

Nalmefene(n)	215	193	174	159	147	147	129
Placebo(n)	143	133	128	123	118	114	102



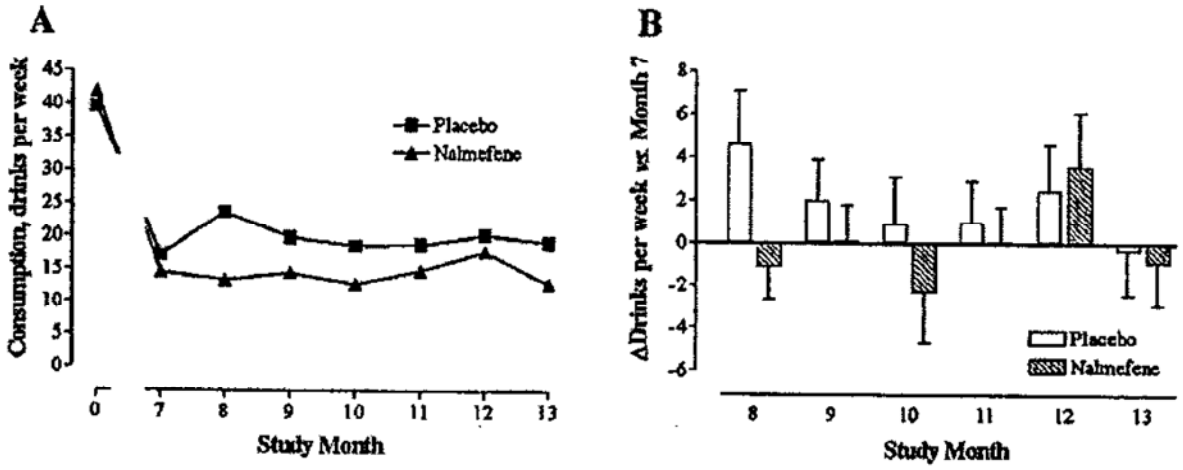
Nalmefene(n)	46	43	39	34	28	22	23	22
Placebo(n)	29	24	22	20	19	18	17	16

Nalmefene(n)	190	174	156	142	133	127	126	109
Placebo(n)	130	119	111	108	104	100	97	86

図 2.7.6.5.5-4　　TAC の推移－治療期－（有効性解析対象）

A. Alcohol consumption as standard drinks per week. B. Categorized consumption. None: no drinking; light; < 14 (male) or < 7 (female); moderate: 14 ≤ x < 22 (male) or 7 ≤ x < 15 (female); heavy: 22 ≤ x < 35 (male) or 15 ≤ x < 28 (female); very heavy: ≥ 35 (male) or ≥ 28 (female) standard drinks per week. C. Absolute change in weekly alcohol consumption as standard drinks. D. Percent change in alcohol consumption. E. Total consumption of alcohol in females. F. Total consumption of alcohol in males. Values are mean with standard error of the mean.

＜資料番号 5.3.5.1-05：Text Figure 22, 14.2.1.5＞



Nalmefene(n)	30	27	29	29	27	26	25	24
Placebo(n)	27	25	26	25	24	24	24	21

Nalmefene(n)	26	26	24	23	22	21
Placebo(n)	24	24	23	23	23	20

図 2.7.6.5.5-5　　TAC の推移－退薬期－（有効性解析対象）

A. Mean alcohol consumption by study month. B. Change since re-randomization. The values are standard drinks per week. Error bars are standard error of the mean.

＜資料番号 5.3.5.1-05：Text Figure 24，14.6.1.5＞

ii)　VHDD 数

治療期の VHDD 数は，ナルメフェン群でプラセボ群より減少した（$p < 0.0001$，一般化線形混合モデル）。VHDD 数の中央値は，ナルメフェン群でベースラインの 7 日/月から 1～2 日/月に減少し，プラセボ群でベースラインの 8 日/月から 4～5 日/月に減少した（資料番号 5.3.5.1-05：14.2.1.4 参照）。

退薬期の VHDD 数は，再無作為化時から変化はみられなかった（資料番号 5.3.5.1-05：11.4.1.2，14.6.1.4 参照）。

iii)　飲酒日当たりのアルコール消費量

治療期の飲酒日当たりのアルコール消費量の中央値は，ナルメフェン群ではベースラインの 8.7 ドリンクから 6.0 ドリンク以下に減少し，プラセボ群ではベースラインの 8.9 ドリンクから最大 7.4 ドリンクまで減少した（資料番号 5.3.5.1-05：14.2.1.13 参照）。

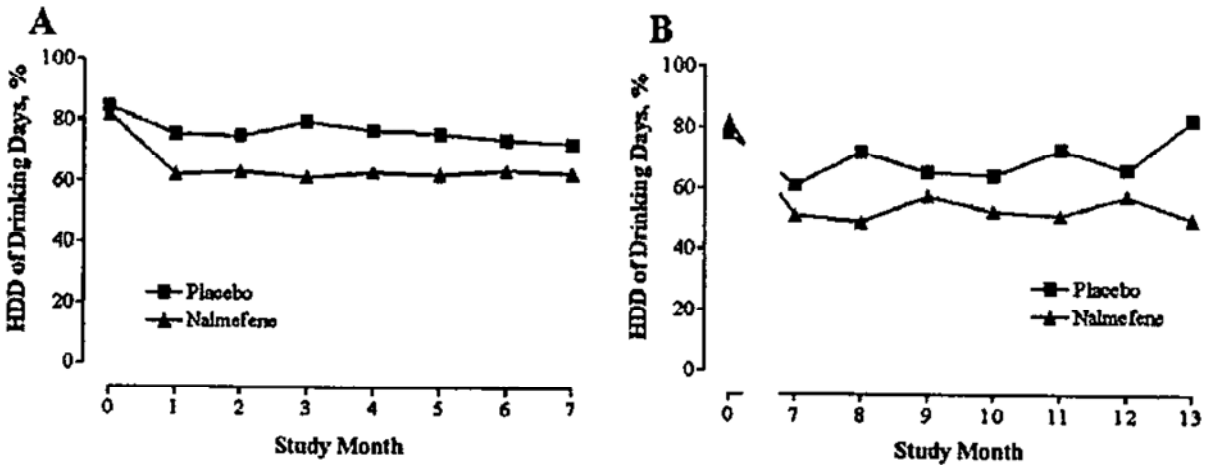
退薬期の飲酒日当たりのアルコール消費量は，再無作為化によってプラセボ群に割付けられた被験者でナルメフェン投与を継続した被験者より大きい傾向がみられた（資料番号 5.3.5.1-05：11.4.1.2，14.6.1.6 参照）。

iv)　飲酒日数に対する HDD 数の割合

治療期及び退薬期の飲酒日数に対する HDD 数の割合の推移を図 2.7.6.5.5-6 に，治療期及び退薬期の飲酒日数に対する HDD 数の割合を表 2.7.6.5.5-13 及び表 2.7.6.5.5-14 に示した。

治療期の飲酒日数に対する HDD 数の割合は，ナルメフェン群で大幅に減少し，プラセボ群でやや減少した。

退薬期では，飲酒日数に対する HDD 数の割合の中央値は，ナルメフェン投与を継続した被験者では 50%前後を維持していたが，プラセボ群に割付けられた被験者では投与前のベースラインと同じ 80%かそれ以上（Month 9 及び 10 を除く）に戻った。



Nalmefene(n)	236	211	187	169	156	144	145	124
Placebo(n)	159	140	128	124	121	113	111	97

Nalmefene(n)	30	26	29	27	27	26	25	22
Placebo(n)	27	22	24	22	21	22	21	19

図 2.7.6.5.5-6　飲酒日数に対する HDD 数の割合の推移－治療期，退薬期－（有効性解析対象）

Values are mean percent. A. Initial period. B. Randomized withdrawal.
＜資料番号 5.3.5.1-05：Text Figure 25，14.2.1.14，14.6.1.7＞

表 2.7.6.5.5-13　飲酒日数に対する HDD 数の割合－治療期－（有効性解析対象）

Study month	Placebo				Nalmefene			
	Median	Mean	SD	N	Median	Mean	SD	N
0	94.8	84.5	20.5	159	94.0	82.2	22.0	236
1	81.0	75.6	24.1	140	66.7	62.5	28.8	211
2	83.3	75.2	26.3	128	67.9	63.4	31.2	187
3	90.5	79.8	24.8	124	63.6	61.7	32.2	169
4	88.9	77.0	27.9	121	67.9	63.1	32.6	156
5	87.5	75.9	26.6	113	69.6	62.5	32.1	144
6	88.9	74.0	29.8	111	70.0	63.7	32.8	145
7	77.8	72.7	29.8	97	68.0	62.9	33.7	124

Month 0 refers to baseline.
＜資料番号 5.3.5.1-05：Text Table 40＞

表 2.7.6.5.5-14　飲酒日数に対する HDD 数の割合－退薬期－（有効性解析対象）

Study month	Placebo				Nalmefene			
	Median	Mean	SD	N	Median	Mean	SD	N
0	81.5	78.3	20.4	27	90.4	82.0	20.4	30
7	67.9	61.2	35.1	22	45.3	51.4	34.6	26
8	81.0	72.2	28.8	24	50.0	49.1	33.0	29
9	71.4	65.6	29.7	22	55.6	57.8	32.9	27
10	66.7	64.6	29.7	21	46.7	52.7	36.2	27
11	85.0	73.2	28.1	22	51.9	51.5	37.8	26
12	84.6	66.4	36.6	21	57.9	57.9	34.1	25
13	100.0	82.6	22.9	19	45.8	50.3	36.9	22

Month 0 refers to baseline.
＜資料番号 5.3.5.1-05：Text Table 41＞

v)　その他の飲酒評価項目

その他の飲酒評価項目については、プラセボ群とナルメフェン群で差はみられなかった（資料番号 5.3.5.1-05：11.4.1.2 参照）。

(c)　その他の評価項目

MCV，%CDT，ALT，γ-GTP の推移を表 2.7.6.5.5-15 に示した。

治療期の ALT の中央値は，ナルメフェン群でベースラインの 34.5 U/L から Month 7 で 28 U/L に減少したのに対し，プラセボ群でベースラインの 35 U/L から Month 7 で 40 U/L に増加した。γ-GTP の中央値は，ナルメフェン群でベースラインの 57 U/L から Month 7 で 45 U/L に減少したのに対し，プラセボ群でベースラインの 64 U/L から Month 7 で 66 U/L に増加した。MCV と%CDT の割合の変化は，両投与群でほぼ同じであった。

退薬期の MCV，%CDT，ALT，γ-GTP は，投与群と時間の交互作用で差はみられなかった（資料番号 5.3.5.1-05：11.4.1.2 参照）。

表 2.7.6.5.5-15　臨床検査値の概要－治療期－（有効性解析対象）

Study month		MCV, fl			CDT, %			ALAT, U l^{-1}			GGT, U l^{-1}		
		0	3	7	0	3	7	0	3	7	0	3	7
Placebo	Median	96	96	96	3.0	3.0	2.6	35	36	40	64	59	66
	Mean	96.4	96.4	96.3	3.4	3.6	3.3	46.9	49.1	52.0	107.4	109.5	115.4
	SD	4.9	4.8	4.9	1.6	1.9	2.0	34.2	40.0	45.4	172.8	173.2	189.8
	N	159	129	114	159	130	115	159	130	115	159	130	115
Nalmefene	Median	96	96	96	2.8	3.0	2.5	34.5	29	28	57	42	45
	Mean	96.8	96.4	96.1	3.3	3.4	3.1	43.8	41.0	37.5	102.7	81.2	77.2
	SD	4.1	4.0	3.8	1.5	1.9	1.8	29.6	47.4	24.5	141.3	112.6	89.1
	N	238	179	147	237	179	148	238	179	148	238	179	148

Month 0 refers to baseline.
ALAT：ALT，GGT：γ-GTP
＜資料番号 5.3.5.1-05：Text Table 42＞

治療期の ADS スコアの中央値は，いずれの投与群でも大幅に改善し，Month 7 までに中等度依存レベルから軽度依存レベルに改善した（資料番号 5.3.5.1-05 : Text Table 44，14.2.4.1 参照）。

治療期の DrInC のスコアは，ナルメフェン群でプラセボ群より数値的に改善した（p = 0.0533，反復測定による分散分析，投与群と時間の交互作用）。治療期終了時に，ナルメフェン群の被験者の多くは，テストマニュアルによる分類で「最近の悪影響」はほとんど認められなかった（資料番号 5.3.5.1-05：Text Table 46，14.2.5.7 参照）。

退薬期の ADS 及び DrInC のスコアは，いずれの投与群でも改善した（資料番号 5.3.5.1-05：Text Table 45，47 参照）。

被験者が評価した CGI スコアの推移を図 2.7.6.5.5-7 に，医師が評価した CGI を図 2.7.6.5.5-8 に示した。

被験者が評価した CGI は，ナルメフェン群でプラセボ群より改善し，Month 7 又は中止時に改善を「Much」又は「Very much」と評価した被験者の割合はナルメフェン群で 46.6%，プラセボ群で 32.3%であった（p = 0.0003，LREG）。医師が評価した CGI も，ナルメフェン群でプラセボ群より改善し，「Much」又は「Very much」と評価した被験者の割合はナルメフェン群で 51.7%，プラセボ群で 37.0%であった（p = 0.0003，LREG）（資料番号 5.3.5.1-05 : 14.2.6.1，14.2.6.3 参照）。

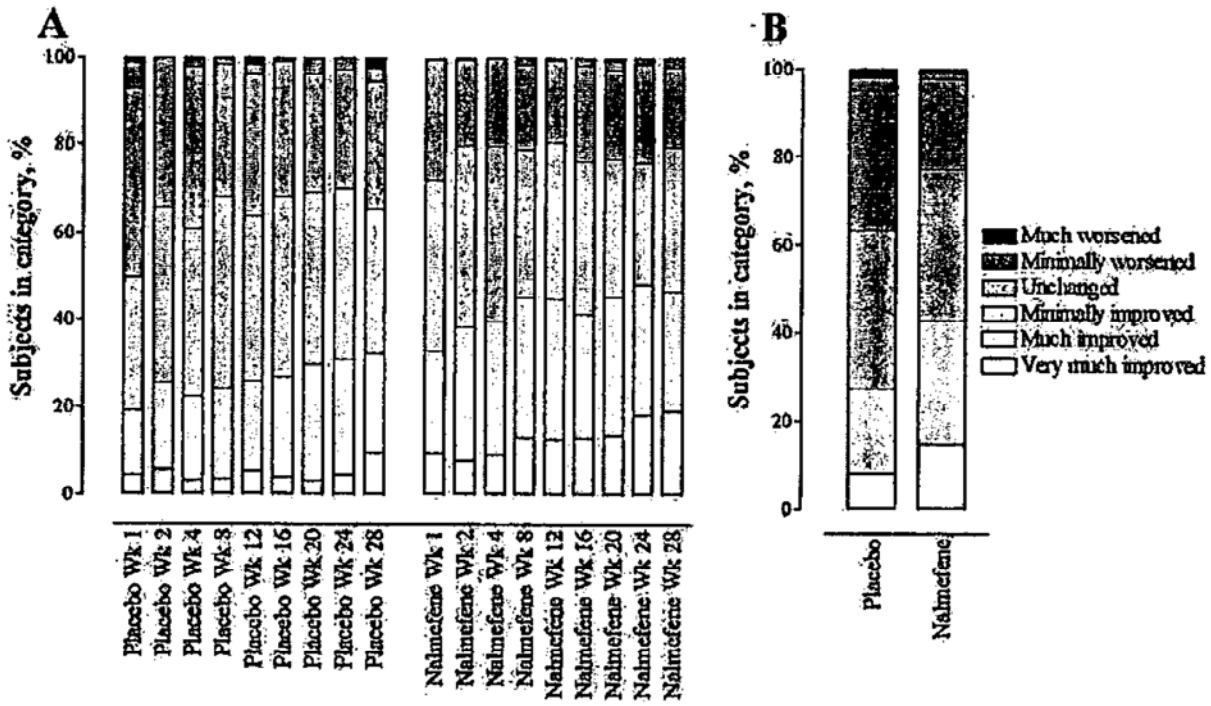


図 2.7.6.5.5-7　　被験者が評価した CGI スコアの推移－治療期－（有効性解析対象）

The distribution of subjects between CGI categories. A. Distribution at each time point of evaluation. B. Distribution at the last evaluable time point.

＜資料番号 5.3.5.1-05：Text Figure 30＞

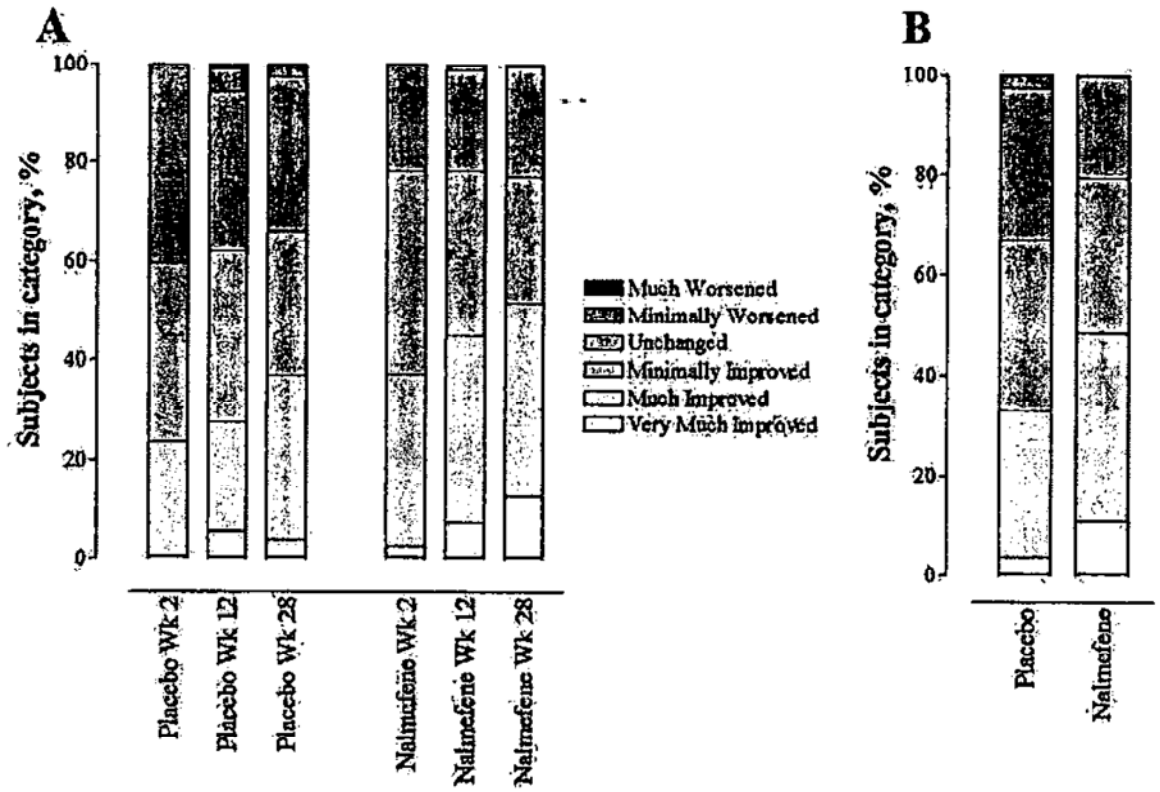


図 2.7.6.5.5-8　　医師が評価した CGI スコアの推移－治療期－（有効性解析対象）

The distribution of subjects between CGI categories. A. Distribution at each time point of evaluation. B. Distribution at the last evaluable time point.

＜資料番号 5.3.5.1-05：Text Figure 31＞

(5)　安全性

(a)　治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.5.5-16 に，1 日当たりの投与量を表 2.7.6.5.5-17 に，ナルメフェン群での 1 日当たりの投与量と曝露期間の関係を表 2.7.6.5.5-18 に示した。

治療期では，治験薬の曝露期間は平均値及び中央値ともにナルメフェン群でプラセボ群より短かった。また，1 日当たりの投与量は，治療期，退薬期ともにナルメフェン群でプラセボ群より低かった。

表 2.7.6.5.5-16　　治験薬の曝露状況（ITT）

		Median	Mean	SD	1-7 d	8-14 d	15-28 d	29-84 d	85-168 d	>168 d	N
Initial period	Placebo	189	151.6	69.5	3	7	7	18	24	96	155
	Nalmefene	159	129.1	76.2	10	8	22	45	38	114	237
Randomized withdrawal	Placebo	159.5	119.9	70.3	4	-	1	2	10	7	24
	Nalmefene	162	141.4	41.8	-	-	1	3	18	7	29

Key figures are days. Subject count is shown for duration categories.

＜資料番号 5.3.5.1-05：Text Table 48＞

表 2.7.6.5.5-17　　治験薬の 1 日当たりの投与量（ITT）

		Median	Mean	SD	0<x≤ 5	5<x≤ 10	10<x≤ 20	20<x≤ 30	30<x	N
Initial period	Placebo	11.1	12.6	7.7	25	46	60	20	4	155
	Nalmefene	6.7	8.5	6.6	87	74	67	7	2	237
Randomized withdrawal	Placebo	8.5	11.4	10.1	5	10	7	-	2	24
	Nalmefene	4.2	5.9	5.4	16	7	6	-	-	29

Keys figures are mg equivalents. Subject count is shown for dose categories.
＜資料番号 5.3.5.1-05：Text Table 49＞

表 2.7.6.5.5-18　　ナルメフェン群での 1 日当たりの投与量と曝露期間（ITT）

Duration, days	Mean daily dose, mg											
	0<x≤ 5		5<x≤ 10		10<x≤ 20		20<x≤ 30		30<x		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
1-7	-	-	2	0.8	8	3.4	-	-	-	-	10	4.2
8-14	1	0.4	2	0.8	5	2.1	-	-	-	-	8	3.4
15-28	8	3.4	4	1.7	9	3.8	1	0.4	-	-	22	9.3
29-84	21	8.9	14	5.9	10	4.2	-	-	-	-	45	19.0
85-168	23	9.7	8	3.4	5	2.1	-	-	-	-	36	15.2
169-336	26	11.0	34	14.3	25	10.5	6	2.5	2	0.8	93	39.2
≥ 337	11	4.6	7	3.0	5	2.1	-	-	-	-	23	9.7
Total	90	38.0	71	30.0	67	28.3	7	3.0	2	0.8	237	100.0

Number and percent of subjects is shown for each category.
＜資料番号 5.3.5.1-05：Text Table 50＞

(b)　有害事象

治療期に，いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の有害事象を表 2.7.6.5.5-19 に示した。また，治療期に発現したすべての有害事象を表 2.7.6.5.5-22 に，退薬期に新たに発現したすべての有害事象を表 2.7.6.5.5-23 に示した。さらに，治療期及び退薬期（退薬期に新たに発現）の重症度別有害事象及び副作用を表 2.7.6.5.5-24 及び表 2.7.6.5.5-25 に示した。

発現割合が高かった有害事象の器官別大分類は，胃腸障害，精神障害，神経系障害，及び全身障害および投与局所様態であった。

治療期での有害事象の発現割合は，ナルメフェン群 95.0%（230 例）プラセボ群 81.4%（131 例）であった。治療期に，いずれかの投与群で発現割合が 5%以上であった有害事象のうち，ナルメフェン群でプラセボ群より発現割合が高かった有害事象は，悪心（ナルメフェン群 35.5%，プラセボ群 11.2%，以下同順），不眠症（30.6%，13.7%），疲労（25.6%，13.7%），浮動性めまい（24.8%，7.5%），アルコールによる宿酔（13.2%，6.8%），嘔吐 NOS（13.2%，2.5%），多汗（9.5%，2.5%），筋緊張（8.3%，3.7%），倦怠感（8.3%，0.6%），食欲減退 NOS（5.8%，0.6%），味覚異常（5.4%，1.2%）であった。

退薬期での有害事象の発現割合は，ナルメフェン群 96.7%（29 例），プラセボ群 77.8%（21 例）であった。発現割合が最も高かった有害事象は，インフルエンザ様疾患であった。

有害事象は，主に投与期間の初期に発現した。また，有害事象はナルメフェン群でプラセボ

群より早い時期に発現する傾向があった（資料番号 5.3.5.1-05：12.2.3 参照）。ナルメフェン群で持続期間の中央値が 9 日間であった浮動性めまいを除き，発現割合が高かった有害事象のほとんどで持続期間は短かった（資料番号 5.3.5.1-05：Text Table 57 参照）。

プラセボ群では認められなかった幻覚 NOS，解離，恐怖症，幻聴，幻視，又は現実感消失がナルメフェン群の 15 例に発現し，ナルメフェンは有害な向精神作用を有する可能性が示唆された（資料番号 5.3.5.1-05：Text Table 64 参照）。

表 2.7.6.5.5-19　治療期にいずれかの投与群で発現割合が 5%以上の有害事象－治療期，退薬期－（ITT）

Preferred term	Initial 28 weeks						Randomized withdrawal 24 weeks					
	Placebo			Nalmefene			Placebo			Nalmefene		
	Subjects		Events	Subjects		Events	Subjects		Events	Subjects		Events
	N	%	N	N	%	N	N	%	N	N	%	N
Any event	131	81.4	492	230	95.0	1212	21	77.8	67	29	96.7	95
悪心	18	11.2	19	86	35.5	92	-	-	-	1	3.3	1
不眠症	22	13.7	22	74	30.6	87	1	3.7	1	3	10.0	3
疲労	22	13.7	23	62	25.6	70	2	7.4	2	2	6.7	2
浮動性めまい	12	7.5	14	60	24.8	71	1	3.7	1	1	3.3	1
頭痛	30	18.6	33	44	18.2	54	-	-	-	2	6.7	2
インフルエンザ様疾患	27	16.8	29	37	15.3	39	5	18.5	6	11	36.7	15
アルコールによる宿酔	11	6.8	13	32	13.2	32	1	3.7	1	2	6.7	2
嘔吐NOS	4	2.5	4	32	13.2	33	1	3.7	1	-	-	-
多汗	4	2.5	4	23	9.5	24	-	-	-	2	6.7	2
倦怠感	1	0.6	1	20	8.3	22	-	-	-	-	-	-
筋緊張	6	3.7	7	20	8.3	21	-	-	-	1	3.3	1
関節痛	12	7.5	12	18	7.4	18	1	3.7	1	2	6.7	2
背部痛	13	8.1	14	17	7.0	20	2	7.4	2	3	10.0	3
食欲減退NOS	1	0.6	1	14	5.8	14	-	-	-	-	-	-
下痢NOS	16	9.9	17	13	5.4	14	3	11.1	3	2	6.7	2
味覚異常	2	1.2	2	13	5.4	14	-	-	-	1	3.3	2
うつ病	10	6.2	11	12	5.0	12	2	7.4	2	2	6.7	2
腹痛NOS	8	5.0	8	8	3.3	8	2	7.4	3	2	6.7	4
高血圧NOS	9	5.6	9	8	3.3	9	-	-	-	-	-	-
血中トリグリセリド増加	9	5.6	9	4	1.7	4	-	-	-	-	-	-

MedDRA/J Version 5.1
＜資料番号 5.3.5.1-05：Text Table 53＞

(c)　治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

治療期，退薬期（退薬期に新たに発現）の重症度別有害事象及び副作用を表 2.7.6.5.5-24 及び表 2.7.6.5.5-25 に示した。

(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

治療期及び退薬期の重篤な有害事象を表 2.7.6.5.5-20 及び表 2.7.6.5.5-21 に示した。また，治療期及び退薬期の重篤及び重要な有害事象一覧表を表 2.7.6.5.5-26 及び表 2.7.6.5.5-27 に示した。

治療期で重篤な有害事象は 12 例に発現した。その内訳は，ナルメフェン群 8 例，プラセボ群 4 例であった。ナルメフェン群で発現した急性膵炎のみが治験薬との関連性は「possible」と判断された（資料番号 5.3.5.1-05：Table 58，14.3.2.1 参照）。

退薬期で重篤な有害事象は 6 例に発現した。その内訳は，ナルメフェン群 5 例，プラセボ群 1 例であった。いずれの事象も，治験薬との関連性は「unlikely」と判断された（資料番号 5.3.5.1-05：Table 59，14.7.2 参照）。

表 2.7.6.5.5-20　重篤な有害事象－治療期－（ITT）

		Nalmefene			Placebo			Total		
		Number of patients		Total events	Number of patients		Total events	Number of patients		Total events
SOC term	Preferred term	N	%	N	N	%	N	N	%	N
精神障害	うつ病	2	0.8	2	-	-	-	2	0.5	2
耳および迷路障害	聴力低下	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
胃腸障害	吐血	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	メレナ	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	膵炎NOS	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	急性膵炎	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	胃腸潰瘍NOS	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
感染症および寄生虫症	ハンタウイルス感染NOS	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	気道感染NOS	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
傷害、中毒および処置合併症	アルコール中毒	1	0.4	2	-	-	-	1	0.2	2
	頭部損傷	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	外傷性気胸	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	肋骨骨折	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	外傷性胸部損傷NOS	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
神経系障害	坐骨神経痛	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	浮動性めまい	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
全身障害および投与局所様態	胸痛	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
妊娠、産褥および周産期の状態	子宮外妊娠	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難NOS	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1

MedDRA/J Version 5.1

Hypoacusis (ear and labyrinth disorders): same event as in section 14.7.1.9.

＜資料番号 5.3.5.1-05：14.3.1.7＞

表 2.7.6.5.5-21　重篤な有害事象－退薬期－（再無作為化例）

		Nalmefene (re-rand)			Placebo (re-rand)			Total		
		Number of patients		Total events	Number of patients		Total events	Number of patients		Total events
SOC term	Preferred term	N	%	N	N	%	N	N	%	N
心臓障害	不安定狭心症	1	3.3	1	-	-	-	1	1.8	1
筋骨格系および結合組織障害	滑液包炎	1	3.3	1	-	-	-	1	1.8	1
神経系障害	アルコール性痙攣	1	3.3	1	-	-	-	1	1.8	1
	脳炎NOS	-	-	-	1	3.7	1	1	1.8	1
精神障害	譫妄	1	3.3	1	-	-	-	1	1.8	1
	振戦譫妄	1	3.3	1	-	-	-	1	1.8	1
	うつ病	1	3.3	1	-	-	-	1	1.8	1
耳および迷路障害	聴力低下	-	-	-	1	3.7	1	1	1.8	1

MedDRA/J Version 5.1

Hypoacusis (ear and labyrinth disorders): same event as in section 14.3.1.7.

＜資料番号 5.3.5.1-05：14.7.1.9＞

(e)　投与中止に至った有害事象

治療期及び退薬期の重篤及び重要な有害事象一覧表（投与中止に至った有害事象を含む）を表 2.7.6.5.5-26 及び表 2.7.6.5.5-27 に示した。

治療期で投与中止に至った有害事象は 41 例に発現し，その内訳はナルメフェン群 38 例（15.7%），プラセボ群 3 例（1.9%）であった。最もよくみられた投与中止に至った有害事象は悪心であった（資料番号 5.3.5.1-05：Text Table 8，60 参照）。

退薬期で投与中止に至った有害事象はナルメフェン群 1 例（3.3%）に発現した（資料番号 5.3.5.1-05：12.3.1.3，14.8.4.3 参照）。

(f)　臨床検査

i)　治験期間を通しての臨床検査値

治療期及び退薬期で，いずれの投与群でも臨床検査値に明らかな変化は認められなかった。臨床検査値の解析からは，ナルメフェンの臓器毒性や安全性の問題は示唆されなかった。

ii)　個々の臨床的に重要な異常

臨床的に重要な臨床検査値の変動が多量飲酒により変動する検査項目で認められた。これらは，医薬品の安全性の観点で問題となる変動ではなかった。

(g)　バイタルサイン

バイタルサインに重要な群間差は認められなかった。

(h)　心電図検査

心電図検査の変化は小さく，ナルメフェンによる明確な徴候はなかった。

(i)　ベックのうつ病調査票及び不安調査票

不安及びうつ病のスコアは，両投与群で同様に減少した。

(6)　結論

- 本治験の主要評価項目である HDD 数は, ナルメフェン群でプラセボ群より統計学的有意に減少した。
- VHDD 数及び TAC も，ナルメフェン群でプラセボ群より大きく減少した。
- ナルメフェン投与は，血中肝酵素活性を減少させるという改善効果を有する。
- 被験者が評価した CGI では，ナルメフェン群でプラセボ群より主観的な改善効果が大きかった。
- 医師が評価した CGI でも，プラセボ群よりナルメフェン群が優れていると評価された。
- 有害事象は主に投与期間の初期に発現した。浮動性めまいを除き，発現割合が高かった有害事象のほとんどで持続期間は短かった。
- ナルメフェン群で幻覚 NOS，解離，恐怖症，幻聴，幻視，又は現実感消失が発現した。プラセボ群では発現しなかったことから，ナルメフェンは有害な向精神作用を有する可能性が示唆された。
- 臨床検査値からはナルメフェンの安全性の問題は示唆されなかった。
- 不安及びうつ病のスコアから，ナルメフェンは不安及びうつ病を引き起こさなかった。
- 以上，多量飲酒者にナルメフェン 10 mg，20 mg 又は 40 mg を頓用した結果，ナルメフェンはプラセボよりも飲酒量を低減させた。また, 多量飲酒者に対してナルメフェンは安全で, 忍容性は良好であった。

2.7.6.5.5.4　付録

(1)　有害事象

表 2.7.6.5.5-22　　すべての有害事象－治療期－（ITT）

		Nalmefene			Placebo			Total		
		Number of patients		Total events	Number of patients		Total events	Number of patients		Total events
SOC term	Preferred term	N	%	N	N	%	N	N	%	N
Any system organ class	Any event	230	95.0	1212	131	81.4	492	361	89.6	1704
血液およびリンパ系障害	Any event	2	0.8	2	2	1.2	2	4	1.0	4
	血小板減少症	2	0.8	2	-	-	-	2	0.5	2
	貧血NOS	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
	白血球減少症NOS	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
心臓障害	Any event	24	9.9	29	7	4.3	8	31	7.7	37
	動悸	8	3.3	9	2	1.2	2	10	2.5	11
	不整脈NOS	6	2.5	6	1	0.6	1	7	1.7	7
	頻脈NOS	3	1.2	3	1	0.6	1	4	1.0	4
	狭心症	2	0.8	2	1	0.6	1	3	0.7	3
	心房細動	2	0.8	4	-	-	-	2	0.5	4
	第一度房室ブロック	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	徐脈NOS	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	頻脈性不整脈	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	心室性期外収縮	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	心室肥大	1	0.4	1	1	0.6	1	2	0.5	2
	左脚ブロック	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
	右脚ブロック	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
耳および迷路障害	Any event	9	3.7	9	4	2.5	4	13	3.2	13
	回転性眩暈	5	2.1	5	3	1.9	3	8	2.0	8
	耳鳴	2	0.8	2	-	-	-	2	0.5	2
	耳痛	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	聴力低下	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	回転性眩暈増悪	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
眼障害	Any event	11	4.5	12	7	4.3	7	18	4.5	19
	視覚障害NOS	3	1.2	3	1	0.6	1	4	1.0	4
	結膜炎	2	0.8	2	2	1.2	2	4	1.0	4
	アレルギー性結膜炎	2	0.8	2	-	-	-	2	0.5	2
	眼痛	2	0.8	2	-	-	-	2	0.5	2
	眼乾燥NOS	1	0.4	1	1	0.6	1	2	0.5	2
	流涙増加	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	霧視	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	角膜出血	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
	眼瞼浮腫	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
	近視	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
胃腸障害	Any event	137	56.6	198	54	33.5	74	191	47.4	272
	悪心	86	35.5	92	18	11.2	19	104	25.8	111
	嘔吐NOS	32	13.2	33	4	2.5	4	36	8.9	37
	下痢NOS	13	5.4	14	16	9.9	17	29	7.2	31
	口内乾燥	11	4.5	11	4	2.5	4	15	3.7	15
	腹痛NOS	8	3.3	8	8	5.0	8	16	4.0	16
	胃腸炎NOS	5	2.1	5	1	0.6	1	6	1.5	6
	腹部膨満	3	1.2	3	-	-	-	3	0.7	3
	上腹部痛	3	1.2	3	1	0.6	1	4	1.0	4
	歯痛	3	1.2	3	3	1.9	3	6	1.5	6
	消化不良	2	0.8	2	7	4.3	7	9	2.2	9

表 2.7.6.5.5-22　すべての有害事象－治療期－（ITT）（続き）

		Nalmefene			Placebo			Total		
		Number of patients		Total events	Number of patients		Total events	Number of patients		Total events
SOC term	Preferred term	N	%	N	N	%	N	N	%	N
胃腸障害	胃炎NOS	2	0.8	2	1	0.6	1	3	0.7	3
	消化器不調	2	0.8	2	-	-	-	2	0.5	2
	口の感覚鈍麻	2	0.8	2	-	-	-	2	0.5	2
	下腹部痛	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	唾液欠乏	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	便秘	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	嚥下障害	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	心窩部不快感	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	胃食道逆流性疾患	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	歯肉痛	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	舌痛	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	吐血	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	痔核	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	軟便	1	0.4	2	-	-	-	1	0.2	2
	メレナ	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	食道炎NOS	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	膵炎NOS	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	急性膵炎	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	流涎過多	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	胃不快感	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	セリアック病	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
	出血性胃潰瘍	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
	消化器痛NOS	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
	胃腸潰瘍NOS	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
	歯肉炎	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
	痔出血	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
	口唇乾燥	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
	食物の逆流	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
	舌苔	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
全身障害および投与局所様態	Any event	111	45.9	173	48	29.8	65	159	39.5	238
	疲労	62	25.6	70	22	13.7	23	84	20.8	93
	インフルエンザ様疾患	37	15.3	39	27	16.8	29	64	15.9	68
	倦怠感	20	8.3	22	1	0.6	1	21	5.2	23
	無力症	9	3.7	9	1	0.6	1	10	2.5	10
	胸痛	6	2.5	8	2	1.2	2	8	2.0	10
	異常感	5	2.1	5	2	1.2	2	7	1.7	7
	発熱	4	1.7	4	1	0.6	1	5	1.2	5
	悪寒	3	1.2	3	-	-	-	3	0.7	3
	転倒	2	0.8	2	-	-	-	2	0.5	2
	冷感	2	0.8	2	-	-	-	2	0.5	2
	不快気分	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	熱感	1	0.4	1	1	0.6	1	2	0.5	2
	熱感および冷感	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	局所の炎症	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	粘膜乾燥NOS	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	疼痛NOS	1	0.4	1	1	0.6	1	2	0.5	2
	圧迫感NOS	1	0.4	2	-	-	-	1	0.2	2
	圧痛NOS	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	鎮痛効果	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
	運動耐性低下	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1

表 2.7.6.5.5-22　すべての有害事象－治療期－（ITT）（続き）

		Nalmefene			Placebo			Total		
		Number of patients		Total events	Number of patients		Total events	Number of patients		Total events
SOC term	Preferred term	N	%	N	N	%	N	N	%	N
全身障害および投与局所様態	末梢性浮腫	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
	口渇	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
免疫系障害	Any event	6	2.5	6	4	2.5	4	10	2.5	10
	季節性アレルギー	3	1.2	3	1	0.6	1	4	1.0	4
	過敏症NOS	2	0.8	2	3	1.9	3	5	1.2	5
	アレルギー増悪	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
感染症および寄生虫症	Any event	37	15.3	40	17	10.6	17	54	13.4	57
	気道感染NOS	6	2.5	6	-	-	-	6	1.5	6
	インフルエンザ	4	1.7	4	1	0.6	1	5	1.2	5
	ウイルス性胃腸炎NOS	3	1.2	4	-	-	-	3	0.7	4
	外耳炎NOS	3	1.2	3	-	-	-	3	0.7	3
	肺炎NOS	3	1.2	3	-	-	-	3	0.7	3
	歯感染	3	1.2	3	1	0.6	1	4	1.0	4
	上気道感染NOS	3	1.2	3	-	-	-	3	0.7	3
	限局性感染	2	0.8	2	1	0.6	1	3	0.7	3
	膿瘍NOS	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	ハンタウイルス感染NOS	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	単純ヘルペス	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	中耳炎NOS	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	急性中耳炎NOS	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	歯髄炎	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	副鼻腔炎NOS	1	0.4	1	3	1.9	3	4	1.0	4
	皮膚真菌感染NOS	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	扁桃炎	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	尿路感染NOS	1	0.4	1	1	0.6	1	2	0.5	2
	腟カンジダ症	1	0.4	1	1	0.6	1	2	0.5	2
	ウイルス感染NOS	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	眼感染症NOS	-	-	-	2	1.2	2	2	0.5	2
	創傷感染	-	-	-	2	1.2	2	2	0.5	2
	膿痂疹NOS	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
	感染NOS	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
	疥癬寄生	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
	皮膚感染症	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
	足部白癬	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
傷害、中毒および処置合併症	Any event	37	15.3	45	17	10.6	21	54	13.4	66
	四肢損傷NOS	5	2.1	7	2	1.2	3	7	1.7	10
	アルコール中毒	4	1.7	5	1	0.6	1	5	1.2	6
	開放創	3	1.2	3	3	1.9	3	6	1.5	6
	創傷NOS	3	1.2	3	-	-	-	3	0.7	3
	頭部損傷	2	0.8	2	1	0.6	1	3	0.7	3
	関節捻挫	2	0.8	3	3	1.9	3	5	1.2	6
	筋肉損傷NOS	2	0.8	2	-	-	-	2	0.5	2
	筋挫傷	2	0.8	2	1	0.6	1	3	0.7	3
	化学物質中毒	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	脳振盪	1	0.4	1	1	0.6	1	2	0.5	2
	眼内異物	1	0.4	1	2	1.2	2	3	0.7	3
	関節脱臼	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	関節靱帯断裂	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	靱帯損傷NOS	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	靱帯捻挫	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	筋断裂	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1

表 2.7.6.5.5-22　すべての有害事象－治療期－（ITT）（続き）

		Nalmefene			Placebo			Total		
		Number of patients		Total events	Number of patients		Total events	Number of patients		Total events
SOC term	Preferred term	N	%	N	N	%	N	N	%	N
傷害、中毒および処置合併症	頚部損傷NOS	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	眼窩周囲血腫	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	外傷性気胸	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	肋骨骨折	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	交通事故	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	皮膚裂傷	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	サンバーン	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	腱断裂	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	熱傷	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	外傷性胸部損傷NOS	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	上顆炎	-	-	-	2	1.2	2	2	0.5	2
	背部損傷NOS	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
	足骨折	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
	手骨折	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
	歯牙損傷	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
臨床検査	Any event	22	9.1	29	22	13.7	44	44	10.9	73
	血中トリグリセリド増加	4	1.7	4	8	5.0	8	12	3.0	12
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4	1.7	4	6	3.7	6	10	2.5	10
	トランスフェリン増加	4	1.7	4	5	3.1	5	9	2.2	9
	肝機能検査NOS異常	3	1.2	3	4	2.5	4	7	1.7	7
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2	0.8	2	3	1.9	3	5	1.2	5
	血中ビリルビン増加	2	0.8	2	2	1.2	2	4	1.0	4
	血中コレステロール増加	2	0.8	2	2	1.2	2	4	1.0	4
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	0.4	1	2	1.2	2	3	0.7	3
	血中ブドウ糖増加	1	0.4	1	6	3.7	6	7	1.7	7
	血中カリウム減少	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	血圧上昇	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	血中尿酸増加	1	0.4	1	3	1.9	3	4	1.0	4
	平均赤血球容積増加	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	トランスアミナーゼ上昇	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	体重増加	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	血中カリウム増加	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
	血中尿素増加	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
	心雑音NOS	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
代謝および栄養障害	Any event	34	14.0	39	9	5.6	9	43	10.7	48
	血中トリグリセリド増加	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
	食欲減退NOS	14	5.8	14	1	0.6	1	15	3.7	15
	高トリグリセリド血症	8	3.3	8	1	0.6	1	9	2.2	9
	痛風	4	1.7	5	2	1.2	2	6	1.5	7
	食欲不振	3	1.2	3	-	-	-	3	0.7	3
	高カリウム血症	2	0.8	2	-	-	-	2	0.5	2
	食欲亢進NOS	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	食物欲求	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	痛風増悪	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	飢餓	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1

表 2.7.6.5.5-22　すべての有害事象－治療期－（ITT）（続き）

		Nalmefene			Placebo			Total		
		Number of patients		Total events	Number of patients		Total events	Number of patients		Total events
SOC term	Preferred term	N	%	N	N	%	N	N	%	N
代謝および栄養障害	高コレステロール血症	1	0.4	1	2	1.2	2	3	0.7	3
	高血糖NOS	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	多飲症	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	異脂肪血症	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
	高脂血症NOS	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
筋骨格系および結合組織障害	Any event	70	28.9	94	41	25.5	57	111	27.5	151
	筋緊張	20	8.3	21	6	3.7	7	26	6.5	28
	関節痛	18	7.4	18	12	7.5	12	30	7.4	30
	背部痛	17	7.0	20	13	8.1	14	30	7.4	34
	筋痛	6	2.5	6	3	1.9	3	9	2.2	9
	四肢痛	6	2.5	6	1	0.6	1	7	1.7	7
	筋痙攣	5	2.1	5	3	1.9	3	8	2.0	8
	筋骨格硬直	3	1.2	3	-	-	-	3	0.7	3
	腫脹NOS	3	1.2	3	2	1.2	2	5	1.2	5
	筋肉疲労	2	0.8	2	-	-	-	2	0.5	2
	頚部痛	2	0.8	2	3	1.9	3	5	1.2	5
	腱炎	2	0.8	2	-	-	-	2	0.5	2
	痛風性関節炎	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	帙径部痛	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	筋硬直	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	足部痛	1	0.4	1	3	1.9	3	4	1.0	4
	末梢腫脹	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	慢性関節リウマチ	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	関節痛増悪	-	-	-	2	1.2	2	2	0.5	2
	背部痛増悪	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
	骨棘	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
	滑液包炎	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
	ガングリオン	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
	中足骨痛	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
	肩回旋筋腱板症候群	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
	腱鞘炎	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
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）	Any event	2	0.8	2	1	0.6	2	3	0.7	4
	脂肪腫NOS	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	皮膚の新生物NOS	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	乳房脂肪腫	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
	舌の良性新生物	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
神経系障害	Any event	116	47.9	183	46	28.6	58	162	40.2	241
	浮動性めまい	60	24.8	71	12	7.5	14	72	17.9	85
	頭痛	44	18.2	54	30	18.6	33	74	18.4	87
	味覚異常	13	5.4	14	2	1.2	2	15	3.7	16
	感覚減退	5	2.1	5	1	0.6	1	6	1.5	6
	傾眠	5	2.1	5	-	-	-	5	1.2	5
	振戦	5	2.1	5	2	1.2	2	7	1.7	7
	注意力障害	4	1.7	4	-	-	-	4	1.0	4
	下肢静止不能症候群	4	1.7	5	-	-	-	4	1.0	5
	片頭痛NOS	3	1.2	3	1	0.6	1	4	1.0	4
	平衡障害NOS	2	0.8	2	-	-	-	2	0.5	2
	嗅覚錯誤	2	0.8	2	-	-	-	2	0.5	2
	味覚消失	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	前兆NOS	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1

表 2.7.6.5.5-22　すべての有害事象－治療期－（ITT）（続き）

		Nalmefene			Placebo			Total		
		Number of patients		Total events	Number of patients		Total events	Number of patients		Total events
SOC term	Preferred term	N	%	N	N	%	N	N	%	N
神経系障害	手根管症候群	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	小脳症候群	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	協調運動異常	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	痙攣NOS	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	異常感覚	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	意識消失	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	錯感覚	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	坐骨神経痛	1	0.4	1	2	1.2	2	3	0.7	3
	睡眠時無呼吸症候群	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	会話障害	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	失神	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	記憶障害	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
	灼熱感NOS	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
	過度驚愕	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
精神障害	Any event	129	53.3	231	44	27.3	55	173	42.9	286
	不眠症	74	30.6	87	22	13.7	22	96	23.8	109
	アルコールによる宿酔	32	13.2	32	11	6.8	13	43	10.7	45
	うつ病	12	5.0	12	10	6.2	11	22	5.5	23
	易刺激性	8	3.3	8	2	1.2	2	10	2.5	10
	悪夢	8	3.3	10	1	0.6	1	9	2.2	11
	不安	6	2.5	9	2	1.2	2	8	2.0	11
	幻覚NOS	6	2.5	6	-	-	-	6	1.5	6
	無感情	5	2.1	5	-	-	-	5	1.2	5
	睡眠障害NOS	5	2.1	6	-	-	-	5	1.2	6
	激越	4	1.7	4	-	-	-	4	1.0	4
	解離	4	1.7	4	-	-	-	4	1.0	4
	神経過敏	4	1.7	5	-	-	-	4	1.0	5
	攻撃性	3	1.2	3	-	-	-	3	0.7	3
	錯乱状態	3	1.2	4	-	-	-	3	0.7	4
	早朝覚醒	3	1.2	3	-	-	-	3	0.7	3
	多幸気分	3	1.2	3	-	-	-	3	0.7	3
	リビドー減退	3	1.2	3	-	-	-	3	0.7	3
	落ち着きのなさ	3	1.2	3	-	-	-	3	0.7	3
	現実感消失	2	0.8	2	-	-	-	2	0.5	2
	対象への恐怖	2	0.8	2	-	-	-	2	0.5	2
	幻視	2	0.8	2	-	-	-	2	0.5	2
	リビドー亢進	2	0.8	2	-	-	-	2	0.5	2
	パニック発作	2	0.8	2	-	-	-	2	0.5	2
	恐怖症	2	0.8	2	-	-	-	2	0.5	2
	異常な夢	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	攻撃性亢進	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	アルコール症	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	快感消失	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	うつ病の増悪	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1

表 2.7.6.5.5-22　すべての有害事象－治療期－（ITT）（続き）

		Nalmefene			Placebo			Total		
		Number of patients		Total events	Number of patients		Total events	Number of patients		Total events
SOC term	Preferred term	N	%	N	N	%	N	N	%	N
精神障害	社会的行為障害NOS	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	幻聴	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	過覚醒	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	錯覚	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	言葉もれ	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	記憶障害	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	中期不眠症	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	アルコール離脱症候群	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
	転換性障害	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
	感情的苦悩	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
	他の精神疾患に関連する不眠	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
腎および尿路障害	Any event	6	2.5	7	1	0.6	1	7	1.7	8
	多尿	3	1.2	4	-	-	-	3	0.7	4
	頻尿	2	0.8	2	-	-	-	2	0.5	2
	頻尿増悪	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	夜間頻尿	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
生殖系および乳房障害	Any event	9	3.7	9	2	1.2	2	11	2.7	11
	勃起機能不全NOS	4	1.7	4	2	1.2	2	6	1.5	6
	前立腺炎	2	0.8	2	-	-	-	2	0.5	2
	勃起増強	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	持続勃起症	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	自発陰茎勃起	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Any event	28	11.6	34	17	10.6	21	45	11.2	55
	気管支炎NOS	7	2.9	7	4	2.5	4	11	2.7	11
	咳嗽	6	2.5	6	4	2.5	4	10	2.5	10
	咽頭炎	5	2.1	5	1	0.6	1	6	1.5	6
	喘息NOS	3	1.2	3	1	0.6	1	4	1.0	4
	上顎洞炎	2	0.8	2	-	-	-	2	0.5	2
	咽喉頭疼痛	2	0.8	2	-	-	-	2	0.5	2
	喘息増悪	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	急性気管支炎NOS	1	0.4	1	2	1.2	2	3	0.7	3
	呼吸困難NOS	1	0.4	1	1	0.6	1	2	0.5	2
	鼻出血	1	0.4	1	2	1.2	2	3	0.7	3
	過換気	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	鼻閉	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	鼻茸	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	鼻炎NOS	1	0.4	1	2	1.2	2	3	0.7	3
	あくび	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	喉頭炎NOS	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
	アレルギー性鼻炎NOS	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
	鼻漏	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
	くしゃみ	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1

表 2.7.6.5.5-22　すべての有害事象－治療期－（ITT）（続き）

		Nalmefene			Placebo			Total		
		Number of patients		Total events	Number of patients		Total events	Number of patients		Total events
SOC term	Preferred term	N	%	N	N	%	N	N	%	N
皮膚および皮下組織障害	Any event	43	17.8	50	16	9.9	19	59	14.6	69
	多汗	23	9.5	24	4	2.5	4	27	6.7	28
	そう痒症	6	2.5	6	2	1.2	2	8	2.0	8
	発疹NOS	3	1.2	4	3	1.9	3	6	1.5	7
	湿疹	2	0.8	2	-	-	-	2	0.5	2
	皮膚疼痛	2	0.8	2	1	0.6	1	3	0.7	3
	皮膚圧痛	2	0.8	2	-	-	-	2	0.5	2
	ざ瘡増悪	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	皮膚炎NOS	1	0.4	1	1	0.6	1	2	0.5	2
	紅斑	1	0.4	1	3	1.9	3	4	1.0	4
	寝汗	1	0.4	2	-	-	-	1	0.2	2
	爪囲炎	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	全身性そう痒症	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	皮膚亀裂	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	顔面腫脹	1	0.4	1	1	0.6	1	2	0.5	2
	蕁麻疹NOS	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	接触性皮膚炎	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
	皮膚乾燥	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
	表皮嚢胞	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
	乾癬増悪	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
外科および内科処置	Any event	1	0.4	1	1	0.6	1	2	0.5	2
	解毒NOS	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	アルコールの解毒	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
血管障害	Any event	16	6.6	19	14	8.7	14	30	7.4	33
	血圧上昇	-	-	-	3	1.9	3	3	0.7	3
	高血圧NOS	8	3.3	9	9	5.6	9	17	4.2	18
	潮紅	5	2.1	6	1	0.6	1	6	1.5	7
	ほてりNOS	3	1.2	3	-	-	-	3	0.7	3
	熱射病	1	0.4	1	-	-	-	1	0.2	1
	血腫NOS	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
内分泌障害	Any event	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
	後天性甲状腺機能低下症	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
肝胆道系障害	Any event	-	-	-	4	2.5	4	4	1.0	4
	高ビリルビン血症	-	-	-	2	1.2	2	2	0.5	2
	肝炎NOS	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
	肝腫大	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
妊娠、産褥および周産期の状態	Any event	-	-	-	2	1.2	2	2	0.5	2
	自然流産NOS	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1
	子宮外妊娠	-	-	-	1	0.6	1	1	0.2	1

MedDRA/J Version 5.1

＜資料番号 5.3.5.1-05：14.3.1.2＞

表 2.7.6.5.5-23　退薬期に新たに発現したすべての有害事象－退薬期－（再無作為化例）

		Nalmefene (re-rand)			Placebo (re-rand)			Total		
		Number of patients		Total events	Number of patients		Total events	Number of patients		Total events
SOC term	Preferred term	N	%	N	N	%	N	N	%	N
Any system organ class	Any event	29	96.7	95	21	77.8	67	50	87.7	162
心臓障害	Any event	5	16.7	7	3	11.1	3	8	14.0	10
	狭心症	1	3.3	1	-	-	-	1	1.8	1
	不安定狭心症	1	3.3	1	-	-	-	1	1.8	1
	心房細動	1	3.3	2	-	-	-	1	1.8	2
	心房粗動	1	3.3	1	-	-	-	1	1.8	1
	心筋虚血	1	3.3	1	-	-	-	1	1.8	1
	動悸	1	3.3	1	1	3.7	1	2	3.5	2
	上室性不整脈NOS	-	-	-	1	3.7	1	1	1.8	1
	頻脈NOS	-	-	-	1	3.7	1	1	1.8	1
眼障害	Any event	1	3.3	1	-	-	-	1	1.8	1
	眼の炎症NOS	1	3.3	1	-	-	-	1	1.8	1
胃腸障害	Any event	8	26.7	13	8	29.6	14	16	28.1	27
	腹痛NOS	2	6.7	4	2	7.4	3	4	7.0	7
	下痢NOS	2	6.7	2	3	11.1	3	5	8.8	5
	歯痛	2	6.7	2	3	11.1	4	5	8.8	6
	腹部不快感	1	3.3	1	-	-	-	1	1.8	1
	消化不良	1	3.3	1	-	-	-	1	1.8	1
	吐血	1	3.3	1	-	-	-	1	1.8	1
	口腔内潰瘍形成	1	3.3	1	-	-	-	1	1.8	1
	悪心	1	3.3	1	-	-	-	1	1.8	1
	上腹部痛	-	-	-	1	3.7	1	1	1.8	1
	小腸炎	-	-	-	1	3.7	1	1	1.8	1
	歯肉炎	-	-	-	1	3.7	1	1	1.8	1
	嘔吐NOS	-	-	-	1	3.7	1	1	1.8	1
全身障害および投与局所様態	Any event	14	46.7	21	9	33.3	12	23	40.4	33
	インフルエンザ様疾患	11	36.7	15	5	18.5	6	16	28.1	21
	胸痛	2	6.7	2	1	3.7	1	3	5.3	3
	疲労	2	6.7	2	2	7.4	2	4	7.0	4
	転倒	1	3.3	1	1	3.7	1	2	3.5	2
	酩酊感	1	3.3	1	-	-	-	1	1.8	1
	異常感	-	-	-	1	3.7	1	1	1.8	1
	発熱	-	-	-	1	3.7	1	1	1.8	1
感染症および寄生虫症	Any event	5	16.7	5	7	25.9	9	12	21.1	14
	ウイルス性胃腸炎NOS	2	6.7	2	2	7.4	2	4	7.0	4
	眼瞼感染NOS	1	3.3	1	-	-	-	1	1.8	1
	齲歯NOS	1	3.3	1	-	-	-	1	1.8	1
	歯感染	1	3.3	1	-	-	-	1	1.8	1
	上気道感染NOS	-	-	-	2	7.4	2	2	3.5	2
	鼡径部膿瘍	-	-	-	1	3.7	1	1	1.8	1
	麦粒腫	-	-	-	1	3.7	1	1	1.8	1
	外耳炎NOS	-	-	-	1	3.7	1	1	1.8	1
	副鼻腔炎NOS	-	-	-	1	3.7	1	1	1.8	1
	皮膚および皮下組織膿瘍NOS	-	-	-	1	3.7	1	1	1.8	1

表 2.7.6.5.5-23　退薬期に新たに発現したすべての有害事象－退薬期－（再無作為化例）（続き）

		Nalmefene (re-rand)			Placebo (re-rand)			Total		
		Number of patients		Total events	Number of patients		Total events	Number of patients		Total events
SOC term	Preferred term	N	%	N	N	%	N	N	%	N
傷害、中毒および処置合併症	Any event	2	6.7	2	2	7.4	2	4	7.0	4
	背部損傷NOS	1	3.3	1	-	-	-	1	1.8	1
	外傷性胸部損傷NOS	1	3.3	1	-	-	-	1	1.8	1
	足関節部骨折	-	-	-	1	3.7	1	1	1.8	1
	熱傷	-	-	-	1	3.7	1	1	1.8	1
臨床検査	Any event	2	6.7	2	3	11.1	6	5	8.8	8
	血圧上昇	1	3.3	1	-	-	-	1	1.8	1
	トランスフェリン増加	1	3.3	1	1	3.7	1	2	3.5	2
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	-	-	-	2	7.4	2	2	3.5	2
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	-	-	1	3.7	1	1	1.8	1
	血中コレステロール増加	-	-	-	1	3.7	1	1	1.8	1
	白血球数減少	-	-	-	1	3.7	1	1	1.8	1
代謝および栄養障害	Any event	2	6.7	2	-	-	-	2	3.5	2
	痛風	1	3.3	1	-	-	-	1	1.8	1
	低カリウム血症	1	3.3	1	-	-	-	1	1.8	1
筋骨格系および結合組織障害	Any event	9	30.0	10	4	14.8	4	13	22.8	14
	背部痛	3	10.0	3	2	7.4	2	5	8.8	5
	関節痛	2	6.7	2	1	3.7	1	3	5.3	3
	関節痛増悪	1	3.3	1	-	-	-	1	1.8	1
	滑液包炎	1	3.3	1	-	-	-	1	1.8	1
	筋痙攣	1	3.3	1	-	-	-	1	1.8	1
	筋緊張	1	3.3	1	-	-	-	1	1.8	1
	筋痛	1	3.3	1	1	3.7	1	2	3.5	2
神経系障害	Any event	8	26.7	9	3	11.1	3	11	19.3	12
	頭痛	2	6.7	2	-	-	-	2	3.5	2
	アルコール性痙攣	1	3.3	1	-	-	-	1	1.8	1
	浮動性めまい	1	3.3	1	1	3.7	1	2	3.5	2
	味覚異常	1	3.3	2	-	-	-	1	1.8	2
	錐体外路疾患	1	3.3	1	-	-	-	1	1.8	1
	顔面不全麻痺	1	3.3	1	-	-	-	1	1.8	1
	感覚減退	1	3.3	1	-	-	-	1	1.8	1
	脳炎NOS	-	-	-	1	3.7	1	1	1.8	1
	坐骨神経痛	-	-	-	1	3.7	1	1	1.8	1
精神障害	Any event	8	26.7	15	4	14.8	4	12	21.1	19
	不眠症	3	10.0	3	1	3.7	1	4	7.0	4
	アルコールによる宿酔	2	6.7	2	1	3.7	1	3	5.3	3
	不安	2	6.7	2	-	-	-	2	3.5	2
	うつ病	2	6.7	2	2	7.4	2	4	7.0	4
	攻撃性亢進	1	3.3	1	-	-	-	1	1.8	1
	譫妄	1	3.3	2	-	-	-	1	1.8	2
	振戦譫妄	1	3.3	1	-	-	-	1	1.8	1
	易刺激性	1	3.3	1	-	-	-	1	1.8	1
	睡眠障害NOS	1	3.3	1	-	-	-	1	1.8	1

表 2.7.6.5.5-23　退薬期に新たに発現したすべての有害事象－退薬期－（再無作為化例）（続き）

		Nalmefene (re-rand)			Placebo (re-rand)			Total		
		Number of patients		Total events	Number of patients		Total events	Number of patients		Total events
SOC term	Preferred term	N	%	N	N	%	N	N	%	N
生殖系および乳房障害	Any event	1	3.3	1	1	3.7	1	2	3.5	2
	閉経期症状	1	3.3	1	-	-	-	1	1.8	1
	勃起機能不全NOS	-	-	-	1	3.7	1	1	1.8	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Any event	2	6.7	3	4	14.8	6	6	10.5	9
	咽頭炎	2	6.7	3	-	-	-	2	3.5	3
	鼻炎NOS	-	-	-	2	7.4	2	2	3.5	2
	気管支炎NOS	-	-	-	1	3.7	1	1	1.8	1
	咳嗽	-	-	-	1	3.7	1	1	1.8	1
	鼻出血	-	-	-	1	3.7	1	1	1.8	1
	鼻咽頭炎	-	-	-	1	3.7	1	1	1.8	1
皮膚および皮下組織障害	Any event	4	13.3	4	3	11.1	3	7	12.3	7
	多汗	2	6.7	2	-	-	-	2	3.5	2
	紅斑	1	3.3	1	-	-	-	1	1.8	1
	そう痒症	1	3.3	1	1	3.7	1	2	3.5	2
	湿疹	-	-	-	1	3.7	1	1	1.8	1
	間擦疹	-	-	-	1	3.7	1	1	1.8	1

MedDRA/J Version 5.1

＜資料番号 5.3.5.1-05：14.7.1.2＞

(2) 重症度別有害事象

表 2.7.6.5.5-24　重症度別有害事象及び副作用－治療期－（ITT）

Treatment = Nalmefene

					Severity of event			Relationship			Outcome		
		Subject count		Event count		Mode-		Unli-	Pos-	Pro-	Resolved, no	Resolved, with	Not
SOC term	Preferred term	N	%	N	Mild	rate	Severe	kely	sible	bable	sequelae	sequelae	known
血液およびリンパ系障害	血小板減少症	2	0.8	2	2	-	-	1	1	-	-	-	2
心臓障害	狭心症	2	0.8	2	1	1	-	1	-	1	2	-	-
	不整脈NOS	6	2.5	6	3	3	-	3	3	-	6	-	-
	心房細動	2	0.8	4	1	3	-	4	-	-	2	-	2
	第一度房室ブロック	1	0.4	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	徐脈NOS	1	0.4	1	1	-	-	-	-	1	1	-	-
	動悸	8	3.3	9	2	5	2	1	-	8	7	-	2
	頻脈性不整脈	1	0.4	1	-	1	-	-	1	-	1	-	-
	頻脈NOS	3	1.2	3	1	1	1	1	-	2	2	-	1
	心室性期外収縮	1	0.4	1	1	-	-	1	-	-	-	-	1
	心室肥大	1	0.4	1	1	-	-	1	-	-	-	-	1
耳および迷路障害	耳痛	1	0.4	1	-	1	-	1	-	-	1	-	-
	聴力低下	1	0.4	1	-	1	-	1	-	-	-	1	-
	耳鳴	2	0.8	2	1	1	-	-	-	2	1	-	1
	回転性眩暈	5	2.1	5	4	1	-	1	3	1	5	-	-
眼障害	結膜炎	2	0.8	2	1	1	-	2	-	-	2	-	-
	アレルギー性結膜炎	2	0.8	2	1	1	-	2	-	-	1	-	1
	眼乾燥NOS	1	0.4	1	1	-	-	-	-	1	1	-	-
	眼痛	2	0.8	2	2	-	-	1	-	1	2	-	-
	流涙増加	1	0.4	1	1	-	-	-	-	1	-	-	1
	霧視	1	0.4	1	-	1	-	1	-	-	1	-	-
	視覚障害NOS	3	1.2	3	2	1	-	-	2	1	1	-	2
胃腸障害	腹部膨満	3	1.2	3	1	2	-	1	-	2	1	-	2
	腹痛NOS	8	3.3	8	3	4	1	2	2	4	8	-	-
	下腹部痛	1	0.4	1	-	1	-	1	-	-	1	-	-
	上腹部痛	3	1.2	3	1	2	-	2	-	1	3	-	-
	唾液欠乏	1	0.4	1	-	1	-	1	-	-	1	-	-
	便秘	1	0.4	1	-	1	-	-	-	1	-	-	1
	下痢NOS	13	5.4	14	4	8	2	8	2	4	13	-	1
	口内乾燥	11	4.5	11	4	7	-	-	5	6	10	-	1
	消化不良	2	0.8	2	1	1	-	1	1	-	1	-	1
	嚥下障害	1	0.4	1	-	1	-	1	-	-	-	-	1
	心窩部不快感	1	0.4	1	1	-	-	-	1	-	1	-	-
	胃炎NOS	2	0.8	2	1	1	-	2	-	-	2	-	-
	胃腸炎NOS	5	2.1	5	4	1	-	5	-	-	5	-	-
	消化器不調	2	0.8	2	1	1	-	1	-	1	2	-	-
	胃食道逆流性疾患	1	0.4	1	1	-	-	-	1	-	-	-	1
	歯肉痛	1	0.4	1	1	-	-	-	-	1	1	-	-
	舌痛	1	0.4	1	1	-	-	-	1	-	1	-	-
	吐血	1	0.4	1	-	-	1	-	-	1	-	-	1
	痔核	1	0.4	1	-	1	-	-	1	-	1	-	-
	口の感覚鈍麻	2	0.8	2	2	-	-	-	1	1	2	-	-
	軟便	1	0.4	2	2	-	-	-	-	2	2	-	-
	メレナ	1	0.4	1	-	-	1	1	-	-	-	-	1
	悪心	86	36	92	38	47	7	3	28	61	63	3	25
	食道炎NOS	1	0.4	1	1	-	-	1	-	-	-	-	1
	膵炎NOS	1	0.4	1	-	-	1	1	-	-	1	-	-
	急性膵炎	1	0.4	1	-	-	1	-	1	-	1	-	-
	流涎過多	1	0.4	1	1	-	-	-	1	-	-	-	1
	胃不快感	1	0.4	1	-	1	-	-	1	-	1	-	-
	歯痛	3	1.2	3	1	2	-	2	1	-	2	-	1
	嘔吐NOS	32	13	33	6	14	13	3	6	24	24	-	7

表 2.7.6.5.5-24　重症度別有害事象及び副作用－治療期－（ITT）（続き）

Treatment = Nalmefene

					Severity of event			Relationship			Outcome		
		Subject count		Event count		Mode-		Unli-	Pos-	Pro-	Resolved, no	Resolved, with	Not
SOC term	Preferred term	N	%	N	Mild	rate	Severe	kely	sible	bable	sequelae	sequelae	known
全身障害および投与局所様態	無力症	9	3.7	9	5	3	1	-	5	4	7	-	2
	胸痛	6	2.5	8	2	5	1	3	3	2	7	-	1
	不快気分	1	0.4	1	1	-	-	-	-	1	1	-	-
	転倒	2	0.8	2	-	1	1	2	-	-	2	-	-
	疲労	62	26	70	28	36	6	3	21	46	49	1	20
	異常感	5	2.1	5	3	2	-	-	3	1	3	-	2
	冷感	2	0.8	2	1	1	-	-	1	1	2	-	-
	熱感	1	0.4	1	1	-	-	-	-	1	1	-	-
	熱感および冷感	1	0.4	1	-	1	-	-	1	-	1	-	-
	局所の炎症	1	0.4	1	-	1	-	1	-	-	1	-	-
	インフルエンザ様疾患	37	15	39	22	17	-	38	1	-	33	-	6
	倦怠感	20	8.3	22	7	11	4	-	13	9	14	-	8
	粘膜乾燥NOS	1	0.4	1	1	-	-	-	1	-	-	-	1
	疼痛NOS	1	0.4	1	-	1	-	1	-	-	1	-	-
	発熱	4	1.7	4	3	1	-	3	1	-	4	-	-
	悪寒	3	1.2	3	2	1	-	-	1	2	3	-	-
	圧迫感NOS	1	0.4	2	2	-	-	-	2	-	2	-	-
	圧痛NOS	1	0.4	1	-	1	-	-	-	1	-	-	1
免疫系障害	アレルギー増悪	1	0.4	1	-	1	-	-	1	-	-	-	1
	過敏症NOS	2	0.8	2	-	1	1	2	-	-	-	-	2
	季節性アレルギー	3	1.2	3	2	1	-	3	-	-	2	-	1
感染症および寄生虫症	膿瘍NOS	1	0.4	1	-	1	-	1	-	-	1	-	-
	ウイルス性胃腸炎NOS	3	1.2	4	-	4	-	4	-	-	4	-	-
	ハンタウイルス感染NOS	1	0.4	1	-	1	-	1	-	-	1	-	-
	単純ヘルペス	1	0.4	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	インフルエンザ	4	1.7	4	1	2	1	4	-	-	3	-	1
	限局性感染	2	0.8	2	-	2	-	2	-	-	2	-	-
	外耳炎NOS	3	1.2	3	-	3	-	3	-	-	3	-	-
	中耳炎NOS	1	0.4	1	-	1	-	1	-	-	1	-	-
	急性中耳炎NOS	1	0.4	1	-	1	-	1	-	-	1	-	-
	肺炎NOS	3	1.2	3	2	1	-	3	-	-	3	-	-
	歯髄炎	1	0.4	1	-	1	-	1	-	-	-	-	1
	気道感染NOS	6	2.5	6	5	-	1	6	-	-	6	-	-
	副鼻腔炎NOS	1	0.4	1	-	1	-	1	-	-	1	-	-
	皮膚真菌感染NOS	1	0.4	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	扁桃炎	1	0.4	1	-	1	-	1	-	-	1	-	-
	歯感染	3	1.2	3	-	2	1	3	-	-	3	-	-
	上気道感染NOS	3	1.2	3	1	2	-	3	-	-	3	-	-
	尿路感染NOS	1	0.4	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	腟カンジダ症	1	0.4	1	-	1	-	1	-	-	1	-	-
	ウイルス感染NOS	1	0.4	1	-	1	-	1	-	-	1	-	-
傷害、中毒および処置合併症	アルコール中毒	4	1.7	5	2	-	3	2	-	3	2	-	3
	化学物質中毒	1	0.4	1	-	1	-	1	-	-	1	-	-
	脳振盪	1	0.4	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	眼内異物	1	0.4	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	頭部損傷	2	0.8	2	-	2	-	2	-	-	2	-	-
	関節脱臼	1	0.4	1	-	1	-	1	-	-	1	-	-

表 2.7.6.5.5-24　重症度別有害事象及び副作用－治療期－（ITT）（続き）

Treatment = Nalmefene

					Severity of event			Relationship			Outcome		
		Subject count		Event count		Mode-		Unli-	Pos-	Pro-	Resolved, no	Resolved, with	Not
SOC term	Preferred term	N	%	N	Mild	rate	Severe	kely	sible	bable	sequelae	sequelae	known
傷害、中毒および処置合併症	関節靭帯断裂	1	0.4	1	-	1	-	1	-	-	-	-	1
	関節捻挫	2	0.8	3	2	1	-	3	-	-	2	-	1
	靭帯損傷NOS	1	0.4	1	-	1	-	1	-	-	1	-	-
	靭帯捻挫	1	0.4	1	-	1	-	1	-	-	1	-	-
	四肢損傷NOS	5	2.1	7	3	4	-	7	-	-	6	-	1
	筋肉損傷NOS	2	0.8	2	1	1	-	2	-	-	2	-	-
	筋断裂	1	0.4	1	-	-	1	1	-	-	1	-	-
	筋挫傷	2	0.8	2	-	2	-	2	-	-	2	-	-
	頚部損傷NOS	1	0.4	1	-	1	-	1	-	-	-	-	1
	開放創	3	1.2	3	2	1	-	3	-	-	3	-	-
	眼窩周囲血腫	1	0.4	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	外傷性気胸	1	0.4	1	-	-	1	1	-	-	1	-	-
	肋骨骨折	1	0.4	1	-	-	1	1	-	-	-	-	1
	交通事故	1	0.4	1	-	1	-	-	1	-	1	-	-
	皮膚裂傷	1	0.4	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	サンバーン	1	0.4	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	腱断裂	1	0.4	1	-	-	1	1	-	-	-	-	1
	熱傷	1	0.4	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	外傷性胸部損傷NOS	1	0.4	1	-	1	-	1	-	-	1	-	-
	創傷NOS	3	1.2	3	1	2	-	3	-	-	1	-	2
臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2	0.8	2	2	-	-	-	2	-	-	-	2
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	0.4	1	1	-	-	-	1	-	-	-	1
	血中ビリルビン増加	2	0.8	2	2	-	-	1	1	-	1	-	1
	血中コレステロール増加	2	0.8	2	2	-	-	2	-	-	2	-	-
	血中ブドウ糖増加	1	0.4	1	1	-	-	1	-	-	-	-	1
	血中カリウム減少	1	0.4	1	-	1	-	1	-	-	-	-	1
	血圧上昇	1	0.4	1	-	-	1	1	-	-	1	-	-
	血中トリグリセリド増加	4	1.7	4	2	2	-	4	-	-	-	-	4
	血中尿酸増加	1	0.4	1	1	-	-	1	-	-	-	-	1
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4	1.7	4	1	3	-	2	2	-	1	-	3
	肝機能検査NOS異常	3	1.2	3	-	2	1	1	2	-	1	-	2
	平均赤血球容積増加	1	0.4	1	1	-	-	1	-	-	-	-	1
	トランスアミナーゼ上昇	1	0.4	1	1	-	-	1	-	-	-	-	1
	トランスフェリン増加	4	1.7	4	2	1	1	3	1	-	-	-	4
	体重増加	1	0.4	1	-	1	-	1	-	-	-	-	1
代謝および栄養障害	食欲不振	3	1.2	3	1	1	1	-	1	2	2	-	1
	食欲減退NOS	14	5.8	14	5	7	2	-	5	9	11	-	3
	食欲亢進NOS	1	0.4	1	1	-	-	-	1	-	-	-	1
	食物欲求	1	0.4	1	1	-	-	-	1	-	1	-	-
	痛風	4	1.7	5	-	5	-	4	1	-	3	-	2
	痛風増悪	1	0.4	1	-	-	1	-	1	-	-	-	1
	飢餓	1	0.4	1	1	-	-	-	1	-	1	-	-
	高コレステロール血症	1	0.4	1	-	1	-	-	1	-	-	-	1
	高血糖NOS	1	0.4	1	1	-	-	1	-	-	-	-	1
	高カリウム血症	2	0.8	2	2	-	-	1	1	-	1	-	1
	高トリグリセリド血症	8	3.3	8	4	4	-	5	3	-	2	-	6
	多飲症	1	0.4	1	-	1	-	-	-	1	-	-	1

表 2.7.6.5.5-24　重症度別有害事象及び副作用－治療期－（ITT）（続き）

Treatment = Nalmefene

					Severity of event			Relationship			Outcome		
		Subject count		Event count		Mode-		Unli-	Pos-	Pro-	Resolved, no	Resolved, with	Not
SOC term	Preferred term	N	%	N	Mild	rate	Severe	kely	sible	bable	sequelae	sequelae	known
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	18	7.4	18	8	9	1	15	2	1	8	-	10
	背部痛	17	7.0	20	6	13	1	18	2	-	16	-	4
	痛風性関節炎	1	0.4	1	-	1	-	1	-	-	-	-	1
	肛径部痛	1	0.4	1	1	-	-	-	-	1	1	-	-
	筋痙攣	5	2.1	5	-	5	-	1	2	2	3	-	1
	筋肉疲労	2	0.8	2	-	2	-	-	1	1	2	-	-
	筋硬直	1	0.4	1	1	-	-	-	-	1	1	-	-
	筋緊張	20	8.3	21	12	9	-	4	7	10	12	-	9
	筋骨格硬直	3	1.2	3	2	1	-	-	2	1	3	-	-
	筋痛	6	2.5	6	4	2	-	2	2	2	4	-	2
	頚部痛	2	0.8	2	1	1	-	2	-	-	1	-	1
	足部痛	1	0.4	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	四肢痛	6	2.5	6	3	2	1	5	-	1	3	-	2
	末梢腫脹	1	0.4	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	慢性関節リウマチ	1	0.4	1	-	1	-	1	-	-	-	-	1
	腫脹NOS	3	1.2	3	2	1	-	-	2	1	3	-	-
	腱炎	2	0.8	2	-	2	-	2	-	-	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）	脂肪腫NOS	1	0.4	1	1	-	-	1	-	-	-	-	1
	皮膚の新生物NOS	1	0.4	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-
神経系障害	味覚消失	1	0.4	1	-	1	-	-	-	1	-	-	1
	前兆NOS	1	0.4	1	1	-	-	-	1	-	1	-	-
	平衡障害NOS	2	0.8	2	-	2	-	1	-	1	2	-	-
	手根管症候群	1	0.4	1	-	1	-	1	-	-	-	-	1
	小脳症候群	1	0.4	1	1	-	-	1	-	-	-	-	1
	協調運動異常	1	0.4	1	-	1	-	1	-	-	1	-	-
	痙攣NOS	1	0.4	1	-	1	-	1	-	-	1	-	-
	注意力障害	4	1.7	4	1	1	2	-	2	2	4	-	-
	浮動性めまい	60	25	71	35	29	7	1	22	48	52	-	18
	異常感覚	1	0.4	1	1	-	-	-	-	1	1	-	-
	味覚異常	13	5.4	14	10	4	-	-	2	12	11	-	3
	頭痛	44	18	54	21	26	7	8	22	24	42	1	11
	感覚減退	5	2.1	5	3	2	-	3	2	-	5	-	-
	意識消失	1	0.4	1	1	-	-	-	-	1	1	-	-
	片頭痛NOS	3	1.2	3	-	-	3	2	1	-	1	-	2
	錯感覚	1	0.4	1	-	1	-	-	-	1	-	-	1
	嗅覚錯誤	2	0.8	2	1	1	-	-	1	1	1	-	1
	下肢静止不能症候群	4	1.7	5	3	2	-	-	3	2	5	-	-
	坐骨神経痛	1	0.4	1	-	-	1	1	-	-	-	-	1
	睡眠時無呼吸症候群	1	0.4	1	-	1	-	1	-	-	-	-	1
	傾眠	5	2.1	5	2	3	-	-	-	5	1	-	4
	会話障害	1	0.4	1	1	-	-	-	-	1	1	-	-
	失神	1	0.4	1	1	-	-	-	1	-	1	-	-
	振戦	5	2.1	5	4	1	-	1	4	-	2	-	3
精神障害	異常な夢	1	0.4	1	-	1	-	-	-	1	-	1	-
	攻撃性	3	1.2	3	1	2	-	-	2	1	2	-	1
	攻撃性亢進	1	0.4	1	1	-	-	-	-	1	-	-	1
	激越	4	1.7	4	-	2	2	-	2	2	2	-	2
	アルコールによる宿酔	32	13	32	6	18	8	-	12	19	24	1	7
	アルコール症	1	0.4	1	-	-	1	-	1	-	-	-	1
	快感消失	1	0.4	1	1	-	-	-	1	-	1	-	-

表 2.7.6.5.5-24　重症度別有害事象及び副作用－治療期－（ITT）（続き）

Treatment = Nalmefene

					Severity of event			Relationship			Outcome		
		Subject count		Event count		Mode-		Unli-	Pos-	Pro-	Resolved, no	Resolved, with	Not
SOC term	Preferred term	N	%	N	Mild	rate	Severe	kely	sible	bable	sequelae	sequelae	known
精神障害	不安	6	2.5	9	2	5	2	-	5	4	8	-	1
	無感情	5	2.1	5	3	2	-	-	4	1	4	-	1
	錯乱状態	3	1.2	4	2	2	-	-	-	4	4	-	-
	うつ病	12	5.0	12	3	6	3	7	3	2	7	-	5
	うつ病の増悪	1	0.4	1	-	1	-	1	-	-	-	-	1
	現実感消失	2	0.8	2	-	2	-	1	-	1	2	-	-
	解離	4	1.7	4	-	4	-	-	1	3	3	-	1
	社会的行為障害NOS	1	0.4	1	-	1	-	-	-	1	1	-	-
	早朝覚醒	3	1.2	3	2	1	-	-	2	1	-	-	3
	多幸気分	3	1.2	3	2	1	-	-	2	1	2	-	1
	対象への恐怖	2	0.8	2	-	-	2	-	-	2	1	-	1
	幻覚NOS	6	2.5	6	1	2	3	1	-	5	6	-	-
	幻聴	1	0.4	1	1	-	-	-	-	1	1	-	-
	幻視	2	0.8	2	-	-	2	-	-	2	2	-	-
	過覚醒	1	0.4	1	1	-	-	-	-	1	1	-	-
	錯覚	1	0.4	1	1	-	-	-	1	-	1	-	-
	不眠症	74	30.6	87	31	55	1	10	35	42	62	-	25
	易刺激性	8	3.3	8	4	4	-	-	2	6	7	-	1
	リビドー減退	3	1.2	3	3	-	-	-	3	-	3	-	-
	リビドー亢進	2	0.8	2	2	-	-	-	2	-	1	-	1
	言葉もれ	1	0.4	1	-	1	-	-	1	-	1	-	-
	記憶障害	1	0.4	1	1	-	-	-	1	-	1	-	-
	中期不眠症	1	0.4	1	-	-	1	-	-	1	-	-	1
	神経過敏	4	1.7	5	2	2	1	-	1	4	5	-	-
	悪夢	8	3.3	10	4	4	2	-	5	5	10	-	-
	パニック発作	2	0.8	2	-	1	1	1	-	1	2	-	-
	恐怖症	2	0.8	2	1	1	-	1	-	1	-	-	2
	落ち着きのなさ	3	1.2	3	1	2	-	-	1	2	3	-	-
	睡眠障害NOS	5	2.1	6	3	3	-	1	4	1	4	-	2
腎および尿路障害	多尿	3	1.2	4	2	2	-	-	1	3	3	-	1
	頻尿	2	0.8	2	1	1	-	-	1	1	1	-	1
	頻尿増悪	1	0.4	1	1	-	-	-	-	1	1	-	-
生殖系および乳房障害	勃起機能不全NOS	4	1.7	4	1	3	-	1	3	-	1	-	3
	勃起増強	1	0.4	1	-	1	-	-	-	1	1	-	-
	持続勃起症	1	0.4	1	-	-	1	-	-	1	1	-	-
	前立腺炎	2	0.8	2	-	2	-	2	-	-	2	-	-
	自発陰茎勃起	1	0.4	1	-	1	-	-	1	-	1	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息NOS	3	1.2	3	1	2	-	3	-	-	-	-	3
	喘息増悪	1	0.4	1	-	-	1	1	-	-	-	-	1
	気管支炎NOS	7	2.9	7	4	3	-	7	-	-	7	-	-
	急性気管支炎NOS	1	0.4	1	-	1	-	1	-	-	-	-	1
	咳嗽	6	2.5	6	3	2	1	6	-	-	5	-	1
	呼吸困難NOS	1	0.4	1	-	1	-	-	1	-	-	-	1
	鼻出血	1	0.4	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	過換気	1	0.4	1	-	1	-	-	1	-	1	-	-
	上顎洞炎	2	0.8	2	-	2	-	2	-	-	2	-	-
	鼻閉	1	0.4	1	1	-	-	-	1	-	1	-	-
	鼻茸	1	0.4	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	咽頭炎	5	2.1	5	3	2	-	5	-	-	4	-	1
	咽喉頭疼痛	2	0.8	2	2	-	-	1	1	-	2	-	-
	鼻炎NOS	1	0.4	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	あくび	1	0.4	1	1	-	-	-	-	1	1	-	-

表 2.7.6.5.5-24　重症度別有害事象及び副作用－治療期－（ITT）（続き）

Treatment = Nalmefene

					Severity of event			Relationship			Outcome		
		Subject count		Event count		Mode-		Unli-	Pos-	Pro-	Resolved, no	Resolved, with	Not
SOC term	Preferred term	N	%	N	Mild	rate	Severe	kely	sible	bable	sequelae	sequelae	known
皮膚および皮下組織障害	ざ瘡増悪	1	0.4	1	-	1	-	1	-	-	1	-	-
	皮膚炎NOS	1	0.4	1	-	1	-	-	-	1	1	-	-
	湿疹	2	0.8	2	1	1	-	1	1	-	1	-	1
	紅斑	1	0.4	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	寝汗	1	0.4	2	2	-	-	-	2	-	2	-	-
	皮膚疼痛	2	0.8	2	2	-	-	1	1	-	2	-	-
	爪囲炎	1	0.4	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	そう痒症	6	2.5	6	5	1	-	2	1	3	3	-	3
	全身性そう痒症	1	0.4	1	-	1	-	-	-	1	1	-	-
	発疹NOS	3	1.2	4	-	4	-	3	1	-	4	-	-
	皮膚亀裂	1	0.4	1	-	1	-	1	-	-	1	-	-
	皮膚圧痛	2	0.8	2	1	1	-	-	2	-	2	-	-
	多汗	23	9.5	24	11	8	5	-	8	16	18	-	6
	顔面腫脹	1	0.4	1	-	1	-	-	1	-	1	-	-
	蕁麻疹NOS	1	0.4	1	-	-	1	-	-	1	1	-	-
外科および内科処置	解毒NOS	1	0.4	1	-	1	-	1	-	-	1	-	-
血管障害	潮紅	5	2.1	6	6	-	-	1	4	1	6	-	-
	熱射病	1	0.4	1	-	1	-	1	-	-	1	-	-
	ほてりNOS	3	1.2	3	2	1	-	-	-	3	1	-	2
	高血圧NOS	8	3.3	9	6	3	-	5	4	-	2	-	7

表 2.7.6.5.5-24　重症度別有害事象及び副作用－治療期－（ITT）（続き）

Treatment = Placebo

		Subject count		Event count	Severity of event			Relationship			Outcome		
SOC term	Preferred term	N	%	N	Mild	Mode-rate	Severe	Unli-kely	Pos-sible	Pro-bable	Resolved, no sequelae	Resolved, with sequelae	Not known
血液およびリンパ系障害	貧血NOS	1	0.6	1	-	1	-	1	-	-	1	-	-
	白血球減少症NOS	1	0.6	1	1	-	-	-	1	-	-	-	1
心臓障害	狭心症	1	0.6	1	-	1	-	1	-	-	-	-	1
	不整脈NOS	1	0.6	1	1	-	-	-	-	1	1	-	-
	左脚ブロック	1	0.6	1	1	-	-	1	-	-	-	-	1
	右脚ブロック	1	0.6	1	1	-	-	1	-	-	-	-	1
	動悸	2	1.2	2	1	1	-	1	1	-	2	-	-
	頻脈NOS	1	0.6	1	1	-	-	-	1	-	1	-	-
	心室肥大	1	0.6	1	1	-	-	1	-	-	-	-	1
耳および迷路障害	回転性眩暈	3	1.9	3	1	2	-	2	1	-	2	-	1
	回転性眩暈増悪	1	0.6	1	1	-	-	-	-	1	1	-	-
内分泌障害	後天性甲状腺機能低下症	1	0.6	1	-	1	-	1	-	-	-	-	1
眼障害	結膜炎	2	1.2	2	1	1	-	2	-	-	2	-	-
	角膜出血	1	0.6	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	眼乾燥NOS	1	0.6	1	-	1	-	-	1	-	1	-	-
	眼瞼浮腫	1	0.6	1	-	1	-	1	-	-	1	-	-
	近視	1	0.6	1	1	-	-	1	-	-	-	-	1
	視覚障害NOS	1	0.6	1	1	-	-	-	1	-	1	-	-
胃腸障害	腹痛NOS	8	5.0	8	1	4	3	5	3	-	6	-	2
	上腹部痛	1	0.6	1	-	1	-	1	-	-	1	-	-
	セリアック病	1	0.6	1	-	1	-	1	-	-	-	-	1
	下痢NOS	16	9.9	17	6	10	1	8	5	4	15	-	2
	口内乾燥	4	2.5	4	4	-	-	-	3	1	2	-	2
	消化不良	7	4.3	7	3	4	-	1	2	4	5	1	1
	出血性胃潰瘍	1	0.6	1	-	-	1	1	-	-	-	1	-
	胃炎NOS	1	0.6	1	-	1	-	1	-	-	1	-	-
	胃腸炎NOS	1	0.6	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	消化器痛NOS	1	0.6	1	1	-	-	-	1	-	-	-	1
	胃腸潰瘍NOS	1	0.6	1	-	1	-	1	-	-	1	-	-
	歯肉炎	1	0.6	1	1	-	-	-	1	-	-	-	1
	痔出血	1	0.6	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	口唇乾燥	1	0.6	1	-	1	-	-	1	-	1	-	-
	悪心	18	11.2	19	7	12	-	-	7	12	14	-	5
	食物の逆流	1	0.6	1	-	1	-	1	-	-	-	-	1
	舌苔	1	0.6	1	-	1	-	-	1	-	1	-	-
	歯痛	3	1.9	3	1	1	1	3	-	-	3	-	-
	嘔吐NOS	4	2.5	4	1	3	-	2	1	1	4	-	-
全身障害および投与局所様態	鎮痛効果	1	0.6	1	1	-	-	1	-	-	-	-	1
	無力症	1	0.6	1	1	-	-	-	1	-	-	-	1
	胸痛	2	1.2	2	-	2	-	2	-	-	2	-	-
	運動耐性低下	1	0.6	1	-	1	-	1	-	-	-	-	1
	疲労	22	13.7	23	13	10	-	4	16	3	19	-	4
	異常感	2	1.2	2	2	-	-	-	1	1	2	-	-
	熱感	1	0.6	1	1	-	-	-	-	1	1	-	-
	インフルエンザ様疾患	27	16.8	29	14	15	-	29	-	-	27	-	2
	倦怠感	1	0.6	1	-	-	1	-	1	-	1	-	-
	末梢性浮腫	1	0.6	1	1	-	-	1	-	-	-	-	1
	疼痛NOS	1	0.6	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	発熱	1	0.6	1	-	1	-	1	-	-	1	-	-
	口渇	1	0.6	1	1	-	-	-	1	-	1	-	-
肝胆道系障害	肝炎NOS	1	0.6	1	-	1	-	-	1	-	-	-	1
	肝腫大	1	0.6	1	1	-	-	1	-	-	-	-	1
	高ビリルビン血症	2	1.2	2	1	1	-	-	2	-	-	-	2
免疫系障害	過敏症NOS	3	1.9	3	2	1	-	3	-	-	1	-	2
	季節性アレルギー	1	0.6	1	-	1	-	1	-	-	-	-	1

表 2.7.6.5.5-24　重症度別有害事象及び副作用－治療期－（ITT）（続き）

Treatment = Placebo

					Severity of event			Relationship			Outcome		
		Subject count		Event count		Mode-		Unli-	Pos-	Pro-	Resolved, no	Resolved, with	Not
SOC term	Preferred term	N	%	N	Mild	rate	Severe	kely	sible	bable	sequelae	sequelae	known
感染症および寄生虫症	眼感染症NOS	2	1.2	2	1	1	-	2	-	-	2	-	-
	膿痂疹NOS	1	0.6	1	-	-	1	1	-	-	1	-	-
	感染NOS	1	0.6	1	-	1	-	1	-	-	1	-	-
	インフルエンザ	1	0.6	1	-	1	-	1	-	-	1	-	-
	限局性感染	1	0.6	1	-	1	-	1	-	-	1	-	-
	疥癬寄生	1	0.6	1	-	1	-	1	-	-	-	-	1
	副鼻腔炎NOS	3	1.9	3	1	2	-	3	-	-	2	-	1
	皮膚感染症	1	0.6	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	足部白癬	1	0.6	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	歯感染	1	0.6	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	尿路感染NOS	1	0.6	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	膣カンジダ症	1	0.6	1	-	1	-	1	-	-	1	-	-
	創傷感染	2	1.2	2	-	1	1	2	-	-	1	-	1
傷害、中毒および処置合併症	アルコール中毒	1	0.6	1	1	-	-	-	1	-	1	-	-
	背部損傷NOS	1	0.6	1	-	1	-	1	-	-	-	-	-
	脳振盪	1	0.6	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	上顆炎	2	1.2	2	2	-	-	2	-	-	2	-	-
	足骨折	1	0.6	1	-	1	-	1	-	-	-	-	1
	眼内異物	2	1.2	2	1	1	-	2	-	-	2	-	-
	手骨折	1	0.6	1	-	1	-	1	-	-	-	-	1
	頭部損傷	1	0.6	1	-	1	-	1	-	-	1	-	-
	関節捻挫	3	1.9	3	2	1	-	3	-	-	2	-	1
	四肢損傷NOS	2	1.2	3	1	2	-	3	-	-	3	-	-
	筋挫傷	1	0.6	1	-	1	-	1	-	-	-	-	1
	開放創	3	1.9	3	2	1	-	3	-	-	3	-	-
	歯牙損傷	1	0.6	1	1	-	-	1	-	-	-	-	1
臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3	1.9	3	1	2	-	2	1	-	1	-	2
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	1.2	2	1	1	-	1	1	-	1	-	1
	血中ビリルビン増加	2	1.2	2	2	-	-	1	1	-	1	-	1
	血中コレステロール増加	2	1.2	2	1	1	-	2	-	-	-	-	2
	血中ブドウ糖増加	6	3.7	6	6	-	-	6	-	-	3	-	3
	血中カリウム増加	1	0.6	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	血中トリグリセリド増加	8	5.0	8	4	3	1	6	2	-	1	-	7
	血中尿素増加	1	0.6	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	血中尿酸増加	3	1.9	3	3	-	-	3	-	-	-	-	3
	心雑音NOS	1	0.6	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	6	3.7	6	4	2	-	5	1	-	1	-	5
	肝機能検査NOS異常	4	2.5	4	3	1	-	-	4	-	-	-	4
	トランスフェリン増加	5	3.1	5	5	-	-	5	-	-	4	-	1
代謝および栄養障害	食欲減退NOS	1	0.6	1	1	-	-	-	-	1	1	-	-
	血中トリグリセリド増加	1	0.6	1	1	-	-	1	-	-	-	-	1
	異脂肪血症	1	0.6	1	-	1	-	1	-	-	-	-	1
	痛風	2	1.2	2	1	1	-	1	1	-	1	-	1
	高コレステロール血症	2	1.2	2	1	1	-	2	-	-	1	-	1
	高脂血症NOS	1	0.6	1	-	1	-	1	-	-	-	-	1
	高トリグリセリド血症	1	0.6	1	-	1	-	1	-	-	-	-	1

表 2.7.6.5.5-24　重症度別有害事象及び副作用－治療期－（ITT）（続き）

Treatment = Placebo

					Severity of event			Relationship			Outcome		
		Subject count		Event count		Mode-		Unli-	Pos-	Pro-	Resolved, no	Resolved, with	Not
SOC term	Preferred term	N	%	N	Mild	rate	Severe	kely	sible	bable	sequelae	sequelae	known
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	12	7.5	12	4	6	2	12	-	-	8	-	4
	関節痛増悪	2	1.2	2	-	2	-	2	-	-	1	-	1
	背部痛	13	8.1	14	3	10	1	11	3	-	12	-	2
	背部痛増悪	1	0.6	1	-	-	1	1	-	-	-	-	1
	骨棘	1	0.6	1	-	1	-	1	-	-	1	-	-
	滑液包炎	1	0.6	1	-	1	-	1	-	-	1	-	-
	ガングリオン	1	0.6	1	1	-	-	1	-	-	-	-	1
	中足骨痛	1	0.6	1	1	-	-	-	1	-	1	-	-
	筋痙攣	3	1.9	3	2	1	-	1	2	-	1	-	2
	筋緊張	6	3.7	7	3	3	1	3	3	1	2	-	5
	筋痛	3	1.9	3	1	2	-	1	-	2	3	-	-
	頚部痛	3	1.9	3	2	1	-	2	1	-	3	-	-
	足部痛	3	1.9	3	2	-	1	2	1	-	2	-	1
	四肢痛	1	0.6	1	-	1	-	1	-	-	-	-	1
	肩回旋筋腱板症候群	1	0.6	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	腫脹NOS	2	1.2	2	2	-	-	1	1	-	2	-	-
	腱鞘炎	1	0.6	1	-	1	-	1	-	-	1	-	-
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）	乳房脂肪腫	1	0.6	1	1	-	-	1	-	-	-	-	1
	舌の良性新生物	1	0.6	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-
神経系障害	灼熱感NOS	1	0.6	1	1	-	-	-	-	1	1	-	-
	浮動性めまい	12	7.5	14	10	4	-	7	6	1	11	-	3
	味覚異常	2	1.2	2	1	1	-	-	-	2	1	-	1
	頭痛	30	18.6	33	17	14	2	4	19	10	25	-	7
	過度驚愕	1	0.6	1	1	-	-	-	1	-	1	-	-
	感覚減退	1	0.6	1	-	1	-	1	-	-	1	-	-
	記憶障害	1	0.6	1	1	-	-	-	1	-	-	-	1
	片頭痛NOS	1	0.6	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	坐骨神経痛	2	1.2	2	2	-	-	1	1	-	1	-	1
	振戦	2	1.2	2	-	2	-	-	-	2	2	-	-
妊娠、産褥および周産期の状態	自然流産NOS	1	0.6	1	-	-	1	-	1	-	1	-	-
	子宮外妊娠	1	0.6	1	-	1	-	1	-	-	1	-	-
精神障害	アルコール離脱症候群	1	0.6	1	-	1	-	1	-	-	-	-	1
	アルコールによる宿酔	11	6.8	13	6	4	3	5	2	6	10	1	2
	不安	2	1.2	2	2	-	-	1	1	-	-	-	2
	転換性障害	1	0.6	1	-	1	-	-	1	-	1	-	-
	うつ病	10	6.2	11	3	6	2	9	2	-	7	-	4
	感情的苦悩	1	0.6	1	-	-	1	-	-	1	1	-	-
	不眠症	22	13.7	22	13	9	-	10	8	4	10	-	12
	他の精神疾患に関連する不眠	1	0.6	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	易刺激性	2	1.2	2	2	-	-	1	1	-	1	-	1
	悪夢	1	0.6	1	-	1	-	-	-	1	1	-	-
腎および尿路障害	夜間頻尿	1	0.6	1	1	-	-	-	1	-	1	-	-
生殖系および乳房障害	勃起機能不全NOS	2	1.2	2	1	1	-	1	1	-	-	-	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息NOS	1	0.6	1	-	1	-	1	-	-	-	-	1
	気管支炎NOS	4	2.5	4	1	3	-	4	-	-	4	-	-
	急性気管支炎NOS	2	1.2	2	-	2	-	2	-	-	2	-	-
	咳嗽	4	2.5	4	4	-	-	4	-	-	2	-	2
	呼吸困難NOS	1	0.6	1	-	1	-	1	-	-	1	-	-
	鼻出血	2	1.2	2	1	1	-	2	-	-	2	-	-
	喉頭炎NOS	1	0.6	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	咽頭炎	1	0.6	1	-	1	-	1	-	-	1	-	-
	鼻炎NOS	2	1.2	2	1	1	-	2	-	-	-	-	2
	アレルギー性鼻炎NOS	1	0.6	1	-	1	-	1	-	-	-	-	1
	鼻漏	1	0.6	1	-	1	-	1	-	-	1	-	-
	くしゃみ	1	0.6	1	-	1	-	-	1	-	1	-	-

表 2.7.6.5.5-24　重症度別有害事象及び副作用－治療期－（ITT）（続き）

Treatment = Placebo

					Severity of event			Relationship			Outcome		
		Subject count		Event count		Mode-		Unli-	Pos-	Pro-	Resolved, no	Resolved, with	Not
SOC term	Preferred term	N	%	N	Mild	rate	Severe	kely	sible	bable	sequelae	sequelae	known
皮膚および皮下組織障害	皮膚炎NOS	1	0.6	1	1	-	-	1	-	-	-	-	1
	接触性皮膚炎	1	0.6	1	1	-	-	1	-	-	-	-	1
	皮膚乾燥	1	0.6	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	表皮嚢胞	1	0.6	1	1	-	-	1	-	-	-	-	1
	紅斑	3	1.9	3	1	2	-	1	2	-	2	-	1
	皮膚疼痛	1	0.6	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	そう痒症	2	1.2	2	1	1	-	1	1	-	1	-	1
	乾癬増悪	1	0.6	1	-	1	-	-	1	-	-	-	1
	発疹NOS	3	1.9	3	2	1	-	1	1	1	2	-	1
	多汗	4	2.5	4	4	-	-	1	3	-	1	-	3
	顔面腫脹	1	0.6	1	-	1	-	-	1	-	1	-	-
外科および内科処置	アルコールの解毒	1	0.6	1	-	-	1	1	-	-	1	-	-
血管障害	血圧上昇	3	1.9	3	1	1	1	2	1	-	1	-	2
	潮紅	1	0.6	1	1	-	-	-	1	-	-	-	1
	血腫NOS	1	0.6	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	高血圧NOS	9	5.6	9	5	4	-	5	4	-	3	-	6

MedDRA/J Version 5.1

＜資料番号 5.3.5.1-05：14.3.1.4＞

表 2.7.6.5.5-25　退薬期に新たに発現した重症度別有害事象及び副作用－退薬期－（再無作為化例）

Treatment = Nalmefene (re-rand)

		Subject count		Event count	Severity of event			Relationship			Outcome		
SOC term	Preferred term	N	%	N	Mild	Mode-rate	Severe	Unli-kely	Pos-sible	Pro-bable	Resolved, no sequelae	Resolved, with sequelae	Not known
心臓障害	狭心症	1	3.3	1	1	-	-	1	-	-	-	-	1
	不安定狭心症	1	3.3	1	-	1	-	1	-	-	1	-	-
	心房細動	1	3.3	2	-	2	-	2	-	-	2	-	-
	心房粗動	1	3.3	1	-	1	-	1	-	-	1	-	-
	心筋虚血	1	3.3	1	-	-	1	1	-	-	1	-	-
	動悸	1	3.3	1	-	-	1	-	-	1	1	-	-
眼障害	眼の炎症NOS	1	3.3	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-
胃腸障害	腹部不快感	1	3.3	1	-	-	1	-	-	1	1	-	-
	腹痛NOS	2	6.7	4	-	4	-	4	-	-	3	-	1
	下痢NOS	2	6.7	2	1	1	-	2	-	-	2	-	-
	消化不良	1	3.3	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	吐血	1	3.3	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	口腔内潰瘍形成	1	3.3	1	-	1	-	1	-	-	-	-	1
	悪心	1	3.3	1	1	-	-	-	1	-	-	-	1
	歯痛	2	6.7	2	-	1	1	2	-	-	2	-	-
全身障害および投与局所様態	胸痛	2	6.7	2	-	2	-	2	-	-	2	-	-
	転倒	1	3.3	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	疲労	2	6.7	2	1	1	-	1	-	1	1	-	1
	酩酊感	1	3.3	1	-	1	-	-	-	1	-	-	1
	インフルエンザ様疾患	11	36.7	15	8	7	-	14	-	1	13	-	2
感染症および寄生虫症	眼瞼感染NOS	1	3.3	1	-	-	1	1	-	-	1	-	-
	ウイルス性胃腸炎NOS	2	6.7	2	-	2	-	2	-	-	2	-	-
	齲歯NOS	1	3.3	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	歯感染	1	3.3	1	-	1	-	1	-	-	-	-	1
傷害、中毒および処置合併症	背部損傷NOS	1	3.3	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	外傷性胸部損傷NOS	1	3.3	1	-	1	-	1	-	-	1	-	-
臨床検査	血圧上昇	1	3.3	1	-	1	-	1	-	-	-	-	1
	トランスフェリン増加	1	3.3	1	-	1	-	1	-	-	-	-	1
代謝および栄養障害	痛風	1	3.3	1	-	1	-	1	-	-	1	-	-
	低カリウム血症	1	3.3	1	-	1	-	1	-	-	1	-	-
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	2	6.7	2	1	1	-	1	1	-	1	-	1
	関節痛増悪	1	3.3	1	-	-	1	1	-	-	1	-	-
	背部痛	3	10.0	3	1	2	-	3	-	-	1	-	2
	滑液包炎	1	3.3	1	-	-	1	1	-	-	1	-	-
	筋痙攣	1	3.3	1	-	1	-	-	-	1	1	-	-
	筋緊張	1	3.3	1	1	-	-	-	-	1	1	-	-
	筋痛	1	3.3	1	-	1	-	-	1	-	1	-	-
神経系障害	アルコール性痙攣	1	3.3	1	-	-	1	1	-	-	1	-	-
	浮動性めまい	1	3.3	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	味覚異常	1	3.3	2	2	-	-	-	-	2	1	-	1
	錐体外路疾患	1	3.3	1	-	1	-	-	1	-	1	-	-
	顔面不全麻痺	1	3.3	1	1	-	-	-	1	-	-	-	1
	頭痛	2	6.7	2	1	1	-	1	-	1	2	-	-
	感覚減退	1	3.3	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-

表 2.7.6.5.5-25　退薬期に新たに発現した重症度別有害事象及び副作用－退薬期－（再無作為化例）（続き）

Treatment = Nalmefene (re-rand)

		Subject count		Event count	Severity of event			Relationship			Outcome		
SOC term	Preferred term	N	%	N	Mild	Mode-rate	Severe	Unli-kely	Pos-sible	Pro-bable	Resolved, no sequelae	Resolved, with sequelae	Not known
精神障害	攻撃性亢進	1	3.3	1	-	1	-	-	-	1	-	-	1
	アルコールによる宿酔	2	6.7	2	-	1	1	2	-	-	2	-	-
	不安	2	6.7	2	1	1	-	2	-	-	1	-	1
	譫妄	1	3.3	2	-	2	-	2	-	-	2	-	-
	振戦譫妄	1	3.3	1	-	-	1	1	-	-	1	-	-
	うつ病	2	6.7	2	-	1	1	2	-	-	-	1	1
	不眠症	3	10.0	3	1	2	-	3	-	-	-	-	3
	易刺激性	1	3.3	1	-	1	-	-	-	1	1	-	-
	睡眠障害NOS	1	3.3	1	-	1	-	-	-	1	1	-	-
生殖系および乳房障害	閉経期症状	1	3.3	1	-	1	-	1	-	-	1	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咽頭炎	2	6.7	3	-	2	1	3	-	-	3	-	-
皮膚および皮下組織障害	紅斑	1	3.3	1	1	-	-	-	1	-	1	-	-
	そう痒症	1	3.3	1	-	-	1	-	-	1	1	-	-
	多汗	2	6.7	2	2	-	-	1	-	1	2	-	-

表 2.7.6.5.5-25　退薬期に新たに発現した重症度別有害事象及び副作用－退薬期－（再無作為化例）（続き）

Treatment = Placebo (re-rand)

		Subject count		Event count	Severity of event			Relationship			Outcome		
SOC term	Preferred term	N	%	N	Mild	Mode-rate	Severe	Unli-kely	Pos-sible	Pro-bable	Resolved, no sequelae	Resolved, with sequelae	Not known
心臓障害	動悸	1	3.7	1	1	-	-	-	-	1	-	-	1
	上室性不整脈NOS	1	3.7	1	-	1	-	1	-	-	-	-	1
	頻脈NOS	1	3.7	1	-	1	-	-	1	-	-	-	1
胃腸障害	腹痛NOS	2	7.4	3	-	1	2	3	-	-	3	-	-
	上腹部痛	1	3.7	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	下痢NOS	3	11.1	3	1	2	-	2	-	1	3	-	-
	小腸炎	1	3.7	1	-	1	-	1	-	-	1	-	-
	歯肉炎	1	3.7	1	-	1	-	1	-	-	1	-	-
	歯痛	3	11.1	4	-	4	-	4	-	-	4	-	-
	嘔吐NOS	1	3.7	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-
全身障害および投与局所様態	胸痛	1	3.7	1	1	-	-	1	-	-	-	-	1
	転倒	1	3.7	1	-	1	-	1	-	-	-	1	-
	疲労	2	7.4	2	1	1	-	2	-	-	1	-	1
	異常感	1	3.7	1	-	1	-	-	-	1	1	-	-
	インフルエンザ様疾患	5	18.5	6	5	1	-	6	-	-	5	-	1
	発熱	1	3.7	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-
感染症および寄生虫症	ウイルス性胃腸炎NOS	2	7.4	2	-	2	-	2	-	-	2	-	-
	鼠径部膿瘍	1	3.7	1	-	1	-	1	-	-	1	-	-
	麦粒腫	1	3.7	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	外耳炎NOS	1	3.7	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	副鼻腔炎NOS	1	3.7	1	-	1	-	1	-	-	-	-	1
	皮膚および皮下組織膿瘍NOS	1	3.7	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	上気道感染NOS	2	7.4	2	-	2	-	2	-	-	1	1	-
傷害、中毒および処置合併症	足関節部骨折	1	3.7	1	-	1	-	1	-	-	-	-	1
	熱傷	1	3.7	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-
臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	3.7	1	1	-	-	1	-	-	-	-	1
	血中コレステロール増加	1	3.7	1	1	-	-	1	-	-	-	-	1
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	7.4	2	1	1	-	2	-	-	-	-	2
	トランスフェリン増加	1	3.7	1	1	-	-	1	-	-	-	-	1
	白血球数減少	1	3.7	1	1	-	-	1	-	-	-	-	1
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	1	3.7	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	背部痛	2	7.4	2	1	-	-	2	-	-	1	-	1
	筋痛	1	3.7	1	1	-	-	-	1	-	1	-	-
神経系障害	浮動性めまい	1	3.7	1	1	-	-	1	-	-	-	-	1
	脳炎NOS	1	3.7	1	-	-	1	1	-	-	1	-	-
	坐骨神経痛	1	3.7	1	-	1	-	-	-	1	1	-	-
精神障害	アルコールによる宿酔	1	3.7	1	1	-	-	-	1	-	1	-	-
	うつ病	2	7.4	2	2	-	-	2	-	-	1	-	1
	不眠症	1	3.7	1	1	-	-	1	-	-	-	-	1
生殖系および乳房障害	勃起機能不全NOS	1	3.7	1	-	1	-	1	-	-	-	-	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	気管支炎NOS	1	3.7	1	-	1	-	1	-	-	1	-	-
	咳嗽	1	3.7	1	1	-	-	1	-	-	-	-	1
	鼻出血	1	3.7	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	鼻咽頭炎	1	3.7	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	鼻炎NOS	2	7.4	2	2	-	-	2	-	-	2	-	-
皮膚および皮下組織障害	湿疹	1	3.7	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	間擦疹	1	3.7	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	そう痒症	1	3.7	1	1	-	-	-	1	-	1	-	-

MedDRA/J Version 5.1

＜資料番号 5.3.5.1-05：14.7.1.3＞

(3) 重篤及び重要な有害事象一覧表

表 2.7.6.5.5-26 重篤及び重要な有害事象一覧表－治療期－（ITT）

Patient	Treatment	SAE Adverse events	Relationship to study drug	Severity	Frequency	Action study medication	Action other treatment	Randomisation date (DD/MM/YY)	Start date (DD/MM/YY)	Ongoing at week 28	End date (DD/MM/YY)	Outcome	SOC-term	Preferredterm
[redacted]	Nalmefene	YES Fracturae costae	UNLIKELY	SEVERE	SINGLE EPISODE	NONE	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	傷害、中毒および処置合併症	肋骨骨折
		YES Pneumothorax traumatica	UNLIKELY	SEVERE	SINGLE EPISODE	NONE	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	傷害、中毒および処置合併症	外傷性気胸
[redacted]	Nalmefene	YES Pancreatitis	UNLIKELY	SEVERE	SINGLE EPISODE	NONE	BOTH	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	膵炎NOS
		YES Acute pancreatitis	POSSIBLE	SEVERE	SINGLE EPISODE	NONE	BOTH	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	急性膵炎
[redacted]	Nalmefene	YES Depression	UNLIKELY	MODERATE	CONTINUOUS	NONE	BOTH	[redacted]	--/[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	精神障害	うつ病
		YES Head injury	UNLIKELY	MODERATE	SINGLE EPISODE	NONE	BOTH	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	傷害、中毒および処置合併症	頭部損傷
		YES Chest injury	UNLIKELY	MODERATE	SINGLE EPISODE	NONE	BOTH	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	傷害、中毒および処置合併症	外傷性胸部損傷NOS
[redacted]	Nalmefene	YES Syndroma ichiadicum	UNLIKELY	SEVERE	SINGLE EPISODE	NONE	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	神経系障害	坐骨神経痛
[redacted]	Nalmefene	YES Intoxication (alcohol) unconciousness	UNLIKELY	SEVERE	INTERMITTENT	NONE	BOTH	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	NOT KNOWN	傷害、中毒および処置合併症	アルコール中毒
		YES Alcohol intoxication	UNLIKELY	SEVERE	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED TEMPORARILY	BOTH	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	NOT KNOWN	傷害、中毒および処置合併症	アルコール中毒
		YES Melena	UNLIKELY	SEVERE	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED TEMPORARILY	BOTH	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	NOT KNOWN	胃腸障害	メレナ
		YES Hematemesis	PROBABLE	SEVERE	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED TEMPORARILY	BOTH	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	NOT KNOWN	胃腸障害	吐血

表 2.7.6.5.5-26　重篤及び重要な有害事象一覧表－治療期－（ITT）（続き）

Patient	Treatment	SAE	Adverse events	Relationship to study drug	Severity	Frequency	Action study medication	Action other treatment	Randomisation date (DD/MM/YY)	Start date (DD/MM/YY)	Ongoing at week 28	End date (DD/MM/YY)	Outcome	SOC-term	Preferredterm
[redacted]	Nalmefene	YES	depression	UNLIKELY	MODERATE	CONTINUOUS	DISCONTINUED PERMANENTLY	BOTH	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	精神障害	うつ病
			hypokalemia	UNLIKELY	MILD	CONTINUOUS	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	代謝および栄養障害	高カリウム血症
[redacted]	Nalmefene	YES	Epidemic nephropathy	UNLIKELY	MODERATE	SINGLE EPISODE	NONE	MEDICATION ONLY	[redacted]	[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	感染症および寄生虫症	ハンタウイルス感染NOS
		YES	Hypacusis acuta dx	UNLIKELY	MODERATE	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED TEMPORARILY	BOTH	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	RESOLVED, WITH SEQUELAE	耳および迷路障害	聴力低下
			Gastroenteritis acuta	UNLIKELY	MILD	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED TEMPORARILY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	胃腸炎NOS
[redacted]	Nalmefene	YES	RESPIRATORY TRACT INFECTION	UNLIKELY	SEVERE	CONTINUOUS	NONE	BOTH	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	感染症および寄生虫症	気道感染NOS
[redacted]	Nalmefene		Nausea, vomitus	PROBABLE	SEVERE	INTERMITTENT	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	--/--/--	NOT KNOWN	胃腸障害	嘔吐NOS
[redacted]	Nalmefene		Disturbed sleep	POSSIBLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	睡眠障害NOS
			Alcohol tasted bad	PROBABLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	味覚異常
			Tiredness	PROBABLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	全身障害および投与局所様態	疲労
			Facial flush	POSSIBLE	MILD	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	血管障害	潮紅
			Nausea	POSSIBLE	MODERATE	INTERMITTENT	DISCONTINUED TEMPORARILY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	--/--/--	NOT KNOWN	胃腸障害	悪心
			Tiredness	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DISCONTINUED TEMPORARILY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	--/--/--	NOT KNOWN	全身障害および投与局所様態	疲労

表 2.7.6.5.5-26　重篤及び重要な有害事象一覧表－治療期－（ITT）（続き）

Pati-ent	Treat-ment	SAE	Adverse events	Relationship to study drug	Severity	Frequency	Action study medication	Action other treatment	Randomi-sation date (DD/MM/YY)	Start date (DD/MM/YY)	Ongoing at week 28	End date (DD/MM/YY)	Outcome	SOC-term	Preferredterm
[redacted]	Nalmefene		Tiredness	POSSIBLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	--/--/--	NOT KNOWN	全身障害および投与局所様態	疲労
			Strange feeling	POSSIBLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	--/--/--	NOT KNOWN	全身障害および投与局所様態	異常感
			Bad appetite	POSSIBLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	--/--/--	NOT KNOWN	代謝および栄養障害	食欲減退NOS
[redacted]	Nalmefene		Strange sense in the head	-	MODERATE	INTERMITTENT	DISCONTINUED TEMPORARILY	NONE	[redacted]	--/[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	全身障害および投与局所様態	異常感
			Hangover symptoms	-	SEVERE	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED TEMPORARILY	NONE	[redacted]	--/[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	アルコールによる宿酔
[redacted]	Nalmefene		Panic attack	PROBABLE	SEVERE	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED PERMANENTLY	NON-DRUG TREATMENT ONLY	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	パニック発作
			Sacrolumbalgia	POSSIBLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED PERMANENTLY	NON-DRUG TREATMENT ONLY	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	筋骨格系および結合組織障害	背部痛
[redacted]	Nalmefene		Itching	PROBABLE	MILD	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	--/[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	皮膚および皮下組織障害	そう痒症
			Palpitation	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	--/[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	心臓障害	動悸
			Dizziness	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DISCONTINUED TEMPORARILY	NONE	[redacted]	--/[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	神経系障害	浮動性めまい
			Hangover symptoms	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	精神障害	アルコールによる宿酔
[redacted]	Nalmefene		Vomiting	PROBABLE	SEVERE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	--/[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	嘔吐NOS
[redacted]	Nalmefene		Nauseating	PROBABLE	MILD	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	--/[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	悪心
[redacted]	Nalmefene		Lost of appetite	PROBABLE	MILD	INTERMITTENT	DISCONTINUED TEMPORARILY	NONE	[redacted]	--/[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	代謝および栄養障害	食欲不振

表 2.7.6.5.5-26　重篤及び重要な有害事象一覧表－治療期－（ITT）（続き）

Patient	Treatment	SAE	Adverse events	Relationship to study drug	Severity	Frequency	Action study medication	Action other treatment	Randomisation date (DD/MM/YY)	Start date (DD/MM/YY)	Ongoing at week 28	End date (DD/MM/YY)	Outcome	SOC-term	Preferredterm
[redacted]	Nalmefene		Hangover symptoms	PROBABLE	MILD	INTERMITTENT	DISCONTINUED TEMPORARILY	NONE	[redacted]	--/[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	アルコールによる宿酔
[redacted]	Nalmefene		Hangover symptoms	PROBABLE	SEVERE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	アルコールによる宿酔
[redacted]	Nalmefene		Hangover symptoms	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	--/[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	アルコールによる宿酔
			Dizziness	PROBABLE	MILD	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	--/[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	浮動性めまい
			Sleeplessness	PROBABLE	MILD	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	--/[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	不眠症
			Hallucination	PROBABLE	SEVERE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	--/[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	幻覚NOS
			Blackout	PROBABLE	MILD	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	--/[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	意識消失
			Nightmare	PROBABLE	SEVERE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	--/[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	悪夢
[redacted]	Nalmefene		Fatique (flegmatic)	PROBABLE	MILD	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	--/[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	全身障害および投与局所様態	疲労
			Sleeplessness	PROBABLE	MILD	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	--/[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	精神障害	不眠症
[redacted]	Nalmefene		Diarrhea	UNLIKELY	SEVERE	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	下痢NOS
[redacted]	Nalmefene		Diziness	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	神経系障害	浮動性めまい
			Tiredness	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	全身障害および投与局所様態	疲労
			Insomnia	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	精神障害	不眠症
			Hang over	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	アルコールによる宿酔
			Nausea	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	悪心

表 2.7.6.5.5-26　重篤及び重要な有害事象一覧表－治療期－（ITT）（続き）

Pati-ent	Treat-ment	SAE	Adverse events	Relationship to study drug	Severity	Frequency	Action study medication	Action other treatment	Randomi-sation date (DD/MM/YY)	Start date (DD/MM/YY)	Ongoing at week 28	End date (DD/MM/YY)	Outcome	SOC-term	Preferredterm
[redacted]	Nalmefene		Dizziness	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	神経系障害	浮動性めまい
			Fatigue	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	全身障害および投与局所様態	疲労
			Elevation in GGT	POSSIBLE	MODERATE	CONTINUOUS	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	臨床検査	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加
[redacted]	Nalmefene		Pain in legs	PROBABLE	MILD	CONTINUOUS	DOSAGE REDUCED	-	[redacted]	[redacted]	-	--/--/--	-	筋骨格系および結合組織障害	四肢痛
[redacted]	Nalmefene		Dizziness	PROBABLE	MODERATE	CONTINUOUS	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	--/--/--	-	神経系障害	浮動性めまい
			Nausea	PROBABLE	MODERATE	CONTINUOUS	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	--/--/--	-	胃腸障害	悪心
			Vomiting	PROBABLE	MODERATE	CONTINUOUS	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	--/--/--	-	胃腸障害	嘔吐NOS
[redacted]	Nalmefene		Vomiting	PROBABLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	--/--/--	-	胃腸障害	嘔吐NOS
[redacted]	Nalmefene		LIGHTHEADEDNESS	POSSIBLE	MILD	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED TEMPORARILY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	浮動性めまい
			NAUSEA	POSSIBLE	MILD	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED TEMPORARILY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	悪心
[redacted]	Nalmefene		Feeling of full stomach	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	胃腸障害	腹部膨満
[redacted]	Nalmefene		Muscle tension	POSSIBLE	MODERATE	CONTINUOUS	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	筋骨格系および結合組織障害	筋緊張
			Irritated mood	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DISCONTINUED TEMPORARILY	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	精神障害	易刺激性
			Feeling of tight skin, needles and numbness in head and extremities	PROBABLE	MODERATE	CONTINUOUS	DISCONTINUED TEMPORARILY	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	神経系障害	錯感覚
			Stomach upset	UNLIKELY	MODERATE	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED TEMPORARILY	NON-DRUG TREATMENT ONLY	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	消化器不調

表 2.7.6.5.5-26　重篤及び重要な有害事象一覧表－治療期－（ITT）（続き）

Patient	Treatment	SAE	Adverse events	Relationship to study drug	Severity	Frequency	Action study medication	Action other treatment	Randomisation date (DD/MM/YY)	Start date (DD/MM/YY)	Ongoing at week 28	End date (DD/MM/YY)	Outcome	SOC-term	Preferredterm
[redacted]	Nalmefene		Nausea	POSSIBLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	悪心
			Nightmares	POSSIBLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	悪夢
			Nausea	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	胃腸障害	悪心
			Throwing up	PROBABLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	嘔吐NOS
[redacted]	Nalmefene		Feeling body and soul detached	PROBABLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED TEMPORARILY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	解離
			Feeling of hang over	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	精神障害	アルコールによる宿酔
			Muscle tension	PROBABLE	MILD	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	筋骨格系および結合組織障害	筋緊張
[redacted]	Nalmefene		Diuresis	POSSIBLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	--/[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	腎および尿路障害	多尿
			Fatique	POSSIBLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	全身障害および投与局所様態	疲労
			Nausea	PROBABLE	MILD	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	胃腸障害	悪心
			Insomnia	POSSIBLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	精神障害	不眠症
			Dizziness	PROBABLE	MILD	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	浮動性めまい
			Muscle tension	POSSIBLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	筋骨格系および結合組織障害	筋緊張

表 2.7.6.5.5-26　重篤及び重要な有害事象一覧表－治療期－（ITT）（続き）

Patient	Treatment	SAE	Adverse events	Relationship to study drug	Severity	Frequency	Action study medication	Action other treatment	Randomisation date (DD/MM/YY)	Start date (DD/MM/YY)	Ongoing at week 28	End date (DD/MM/YY)	Outcome	SOC-term	Preferredterm
[redacted]	Nalmefene		Headache	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	神経系障害	頭痛
			Nausea	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	悪心
			Chills	POSSIBLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	全身障害および投与局所様態	悪寒
[redacted]	Nalmefene		NUMBNESS OF BOTH UPPER EXTREMITIES	POSSIBLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	感覚減退
			FATIGUE	PROBABLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	全身障害および投与局所様態	疲労
			INSOMNIA	PROBABLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	不眠症
			NIGHTMARES	PROBABLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	悪夢
[redacted]	Nalmefene		hallucinations	PROBABLE	SEVERE	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	幻覚NOS
			INSOMNIA	PROBABLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	不眠症
[redacted]	Nalmefene		Anxiety	PROBABLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	不安
			Worsened insomnia	PROBABLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	不眠症
			Hangover	PROBABLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	アルコールによる宿酔
			Headache	PROBABLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	頭痛
[redacted]	Nalmefene		MILD INSOMNIA	PROBABLE	MILD	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	不眠症
			MILD DIURESIS	PROBABLE	MILD	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	腎および尿路障害	多尿

表 2.7.6.5.5-26　重篤及び重要な有害事象一覧表－治療期－（ITT）（続き）

Patient	Treatment	SAE	Adverse events	Relationship to study drug	Severity	Frequency	Action study medication	Action other treatment	Randomisation date (DD/MM/YY)	Start date (DD/MM/YY)	Ongoing at week 28	End date (DD/MM/YY)	Outcome	SOC-term	Preferredterm
[redacted]	Nalmefene		Trouble with concentrating	PROBABLE	SEVERE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	注意力障害
			Dizziness	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	浮動性めまい
			Mouth dry	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	口内乾燥
			Fatigue	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	全身障害および投与局所様態	疲労
			Hallucinations	PROBABLE	MILD	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	幻覚NOS
[redacted]	Nalmefene		Muscle cramps	PROBABLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	--/--/--	-	筋骨格系および結合組織障害	筋痙攣
			Fatigue	PROBABLE	MILD	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	全身障害および投与局所様態	疲労
			Insomnia	PROBABLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	不眠症
			Tachycardia	PROBABLE	SEVERE	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	心臓障害	頻脈NOS
[redacted]	Nalmefene		malaise	POSSIBLE	SEVERE	CONTINUOUS	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	全身障害および投与局所様態	倦怠感
			vomiting	POSSIBLE	MODERATE	CONTINUOUS	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	胃腸障害	嘔吐NOS

表 2.7.6.5.5-26　重篤及び重要な有害事象一覧表－治療期－（ITT）（続き）

Patient	Treatment	SAE	Adverse events	Relationship to study drug	Severity	Frequency	Action study medication	Action other treatment	Randomisation date (DD/MM/YY)	Start date (DD/MM/YY)	Ongoing at week 28	End date (DD/MM/YY)	Outcome	SOC-term	Preferredterm
[redacted]	Nalmefene		Agitation	POSSIBLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	激越
			anxiety	POSSIBLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	不安
			dizziness	POSSIBLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	浮動性めまい
			swelling	POSSIBLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	筋骨格系および結合組織障害	腫脹NOS
			tremor	POSSIBLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	振戦
			headache	POSSIBLE	SEVERE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	MEDICATION ONLY	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	頭痛
			malaise	POSSIBLE	SEVERE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	全身障害および投与局所様態	倦怠感
[redacted]	Nalmefene		bronchitis	UNLIKELY	MODERATE	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED TEMPORARILY	MEDICATION ONLY	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	呼吸器、胸郭および縦隔障害	気管支炎NOS
			Worse allergy-and astma symptoms	UNLIKELY	SEVERE	CONTINUOUS	DISCONTINUED TEMPORARILY	MEDICATION ONLY	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息増悪
[redacted]	Nalmefene		dry mouth	POSSIBLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	口内乾燥
			fatique	POSSIBLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	全身障害および投与局所様態	疲労
			insomnia	POSSIBLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	不眠症
[redacted]	Nalmefene		universal anxiety	POSSIBLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	不安

表 2.7.6.5.5-26　重篤及び重要な有害事象一覧表－治療期－（ITT）（続き）

Patient	Treatment	SAE	Adverse events	Relationship to study drug	Severity	Frequency	Action study medication	Action other treatment	Randomisation date (DD/MM/YY)	Start date (DD/MM/YY)	Ongoing at week 28	End date (DD/MM/YY)	Outcome	SOC-term	Preferredterm
[redacted]	Nalmefene		DRUNKNESS	PROBABLE	SEVERE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	傷害、中毒および処置合併症	アルコール中毒
			POOR SLEEP	PROBABLE	SEVERE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	精神障害	不眠症
			VOMITUS	PROBABLE	SEVERE	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	胃腸障害	嘔吐NOS
[redacted]	Nalmefene		dizziness	PROBABLE	SEVERE	INTERMITTENT	DOSAGE	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	神経系障害	浮動性めまい
	fene		fatique	PROBABLE	SEVERE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	全身障害および投与局所様態	疲労
			SWEATING 6-8 h	PROBABLE	SEVERE	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	皮膚および皮下組織障害	多汗
[redacted]	Nalmefene		dizziness	PROBABLE	SEVERE	CONTINUOUS	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	神経系障害	浮動性めまい
[redacted]	Nalmefene		headache	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	神経系障害	頭痛
			Insomnia	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	精神障害	不眠症
[redacted]	Nalmefene		hangover	PROBABLE	SEVERE	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	精神障害	アルコールによる宿酔
			Dizziness.su-hole night 1-2	PROBABLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	神経系障害	浮動性めまい
			early awakening	PROBABLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	精神障害	早朝覚醒
			Sleepleness	PROBABLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	精神障害	不眠症
[redacted]	Nalmefene		Terrible hang-over	PROBABLE	SEVERE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	アルコールによる宿酔

表 2.7.6.5.5-26　重篤及び重要な有害事象一覧表－治療期－（ITT）（続き）

Patient	Treatment	SAE	Adverse events	Relationship to study drug	Severity	Frequency	Action study medication	Action other treatment	Randomisation date (DD/MM/YY)	Start date (DD/MM/YY)	Ongoing at week 28	End date (DD/MM/YY)	Outcome	SOC-term	Preferredterm
[redacted]	Nalmefene		vomiting	POSSIBLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	嘔吐NOS
			malaise	POSSIBLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	全身障害および投与局所様態	倦怠感
			need to strech out	POSSIBLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	下肢静止不能症候群
[redacted]	Nalmefene		Hypertension	UNLIKELY	MODERATE	CONTINUOUS	DISCONTINUED PERMANENTLY	MEDICATION ONLY	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	血管障害	高血圧NOS
[redacted]	Nalmefene		Vomiting	PROBABLE	SEVERE	CONTINUOUS	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	嘔吐NOS
[redacted]	Nalmefene		Lack of concentration	POSSIBLE	MODERATE	INTERMITTENT	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	--/--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	注意力障害
[redacted]	Nalmefene		Hangover	PROBABLE	SEVERE	INTERMITTENT	DISCONTINUED TEMPORARILY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, WITH SEQUELAE	精神障害	アルコールによる宿酔
[redacted]	Nalmefene		Hangover symptoms	PROBABLE	SEVERE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	--/[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	アルコールによる宿酔
			Apatia	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	--/[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	無感情
			Lack of appetite	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DISCONTINUED TEMPORARILY	NONE	[redacted]	--/[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	代謝および栄養障害	食欲減退NOS
			Depression	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	--/[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	うつ病

表 2.7.6.5.5-26　重篤及び重要な有害事象一覧表－治療期－（ITT）（続き）

Patient	Treatment	SAE	Adverse events	Relationship to study drug	Severity	Frequency	Action study medication	Action other treatment	Randomisation date (DD/MM/YY)	Start date (DD/MM/YY)	Ongoing at week 28	End date (DD/MM/YY)	Outcome	SOC-term	Preferredterm
[redacted]	Nalmefene		Stiffness in hands	PROBABLE	MILD	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	筋骨格系および結合組織障害	筋骨格硬直
			Abdominal pain	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	腹痛NOS
			Fatique	PROBABLE	MILD	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	全身障害および投与局所様態	疲労
			Sweating	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	皮膚および皮下組織障害	多汗
			Lightheadedness	PROBABLE	MILD	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	浮動性めまい
			Sleeplessness	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	不眠症
			Nausea	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	悪心
			Vomiting	PROBABLE	MILD	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	嘔吐NOS
			Irritability increased	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DISCONTINUED TEMPORARILY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	易刺激性
[redacted]	Nalmefene		Back pain	POSSIBLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NON-DRUG TREATMENT ONLY	[redacted]	--/[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	筋骨格系および結合組織障害	背部痛
			Bad taste	PROBABLE	MILD	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	--/[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	味覚異常
			Muscle tension (tautness, cramp)	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	--/[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	筋骨格系および結合組織障害	筋痙攣
			Lightheadedness	PROBABLE	MILD	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	--/[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	浮動性めまい

表 2.7.6.5.5-26　重篤及び重要な有害事象一覧表－治療期－（ITT）（続き）

Patient	Treatment	SAE	Adverse events	Relationship to study drug	Severity	Frequency	Action study medication	Action other treatment	Randomisation date (DD/MM/YY)	Start date (DD/MM/YY)	Ongoing at week 28	End date (DD/MM/YY)	Outcome	SOC-term	Preferredterm
[redacted]	Nalmefene		SLEEPING DISORDER	POSSIBLE	MODERATE	CONTINUOUS	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	精神障害	睡眠障害NOS
			"HANG OVER"	POSSIBLE	SEVERE	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	アルコールによる宿酔
[redacted]	Nalmefene		nausea	PROBABLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	悪心
[redacted]	Nalmefene		Feeling weak	PROBABLE	SEVERE	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	全身障害および投与局所様態	無力症
			Fatigue	PROBABLE	SEVERE	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	全身障害および投与局所様態	疲労
[redacted]	Nalmefene		Bad dreams	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, WITH SEQUELAE	精神障害	異常な夢
			Fatigue	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, WITH SEQUELAE	全身障害および投与局所様態	疲労
			Headache	PROBABLE	SEVERE	CONTINUOUS	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, WITH SEQUELAE	神経系障害	頭痛
			Nausea	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, WITH SEQUELAE	胃腸障害	悪心
[redacted]	Nalmefene		Nausea	PROBABLE	SEVERE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, WITH SEQUELAE	胃腸障害	悪心
[redacted]	Nalmefene		Impaired balance	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	平衡障害NOS
			Derealisation feeling	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	現実感消失
			Nausea	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	悪心
			Disturbance of sleep	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	睡眠障害NOS
			Restless legs	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	下肢静止不能症候群

表 2.7.6.5.5-26　重篤及び重要な有害事象一覧表－治療期－（ITT）（続き）

Patient	Treatment	SAE	Adverse events	Relationship to study drug	Severity	Frequency	Action study medication	Action other treatment	Randomisation date (DD/MM/YY)	Start date (DD/MM/YY)	Ongoing at week 28	End date (DD/MM/YY)	Outcome	SOC-term	Preferredterm
[redacted]	Nalmefene		Urticaria	PROBABLE	SEVERE	INTERMITTENT	DISCONTINUED PERMANENTLY	MEDICATION ONLY	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	皮膚および皮下組織障害	蕁麻疹NOS
[redacted]	Nalmefene		Angina pectoris symptoms	PROBABLE	MILD	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	MEDICATION ONLY	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	心臓障害	狭心症
[redacted]	Nalmefene		Aggressivity	POSSIBLE	MILD	INTERMITTENT	DISCONTINUED TEMPORARILY	NONE	[redacted]	--/[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	攻撃性
			Irritability	POSSIBLE	MODERATE	INTERMITTENT	DISCONTINUED TEMPORARILY	NONE	[redacted]	--/[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	易刺激性
			Out of body illusion	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	--/[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	解離
			Palpitation/pressure	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DISCONTINUED TEMPORARILY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	心臓障害	動悸
[redacted]	Nalmefene		Lack of concentration	POSSIBLE	MILD	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	--/[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	注意力障害
			Lightheadedness	PROBABLE	MILD	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	神経系障害	浮動性めまい
[redacted]	Nalmefene		Apatia	POSSIBLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	--/[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	無感情
			Arrhytmia	POSSIBLE	MILD	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	心臓障害	不整脈NOS
[redacted]	Nalmefene		HEADACHE	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	頭痛
			NAUSEA	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	悪心
			PALPITATION	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	心臓障害	動悸
[redacted]	Nalmefene		Tachycardia	PROBABLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	心臓障害	頻脈NOS
[redacted]	Nalmefene		FATIGUE	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	全身障害および投与局所様態	疲労
			NAUSEA	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	悪心

表 2.7.6.5.5-26　重篤及び重要な有害事象一覧表－治療期－（ITT）（続き）

Patient	Treatment	SAE	Adverse events	Relationship to study drug	Severity	Frequency	Action study medication	Action other treatment	Randomisation date (DD/MM/YY)	Start date (DD/MM/YY)	Ongoing at week 28	End date (DD/MM/YY)	Outcome	SOC-term	Preferredterm
[redacted]	Nalmefene		anxiety	POSSIBLE	SEVERE	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	不安
			headache	POSSIBLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	MEDICATION ONLY	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	頭痛
			insomnia	POSSIBLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	不眠症
			nervousness	POSSIBLE	SEVERE	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	神経過敏
			palpation	PROBABLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	心臓障害	動悸
			sweating	PROBABLE	SEVERE	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	皮膚および皮下組織障害	多汗
			pressure in head	PROBABLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	頭痛
			headache	PROBABLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	頭痛
[redacted]	Nalmefene		Dizziness	PROBABLE	SEVERE	INTERMITTENT	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	神経系障害	浮動性めまい
			Fatique	PROBABLE	SEVERE	INTERMITTENT	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	全身障害および投与局所様態	疲労
			Malaise	PROBABLE	SEVERE	INTERMITTENT	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	全身障害および投与局所様態	倦怠感
			Palpitation	PROBABLE	SEVERE	INTERMITTENT	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	心臓障害	動悸
			Sweating	PROBABLE	SEVERE	INTERMITTENT	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	皮膚および皮下組織障害	多汗
			Vomiting	PROBABLE	SEVERE	INTERMITTENT	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	胃腸障害	嘔吐NOS
[redacted]	Nalmefene		Agitation	POSSIBLE	MODERATE	INTERMITTENT	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	--/--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	激越

表 2.7.6.5.5-26　重篤及び重要な有害事象一覧表－治療期－（ITT）（続き）

Patient	Treatment	SAE	Adverse events	Relationship to study drug	Severity	Frequency	Action study medication	Action other treatment	Randomisation date (DD/MM/YY)	Start date (DD/MM/YY)	Ongoing at week 28	End date (DD/MM/YY)	Outcome	SOC-term	Preferredterm
[redacted]	Nalmefene		Cramps	POSSIBLE	MODERATE	INTERMITTENT	DISCONTINUED TEMPORARILY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	筋骨格系および結合組織障害	筋痙攣
[redacted]	Nalmefene		cramps in leggs	POSSIBLE	MODERATE	INTERMITTENT	DISCONTINUED TEMPORARILY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	筋骨格系および結合組織障害	筋痙攣
[redacted]	Nalmefene		Skin tenderness	POSSIBLE	MODERATE	INTERMITTENT	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	皮膚および皮下組織障害	皮膚圧痛
			Forehead sweating	PROBABLE	MILD	INTERMITTENT	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	皮膚および皮下組織障害	多汗
[redacted]	Nalmefene		appetite decreased	PROBABLE	SEVERE	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	代謝および栄養障害	食欲減退NOS
			Vomiting	PROBABLE	SEVERE	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	嘔吐NOS
			S-ALAT rise	POSSIBLE	MILD	CONTINUOUS	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加
			S-ASAT rise	POSSIBLE	MILD	CONTINUOUS	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加
			S-bil. rise	POSSIBLE	MILD	CONTINUOUS	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	臨床検査	血中ビリルビン増加
			thrombocytopenia	POSSIBLE	MILD	CONTINUOUS	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	血液およびリンパ系障害	血小板減少症
[redacted]	Nalmefene		Sensation of pressure in head	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	神経系障害	頭痛
			malaise	PROBABLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	全身障害および投与局所様態	倦怠感
			depression	POSSIBLE	MODERATE	CONTINUOUS	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	精神障害	うつ病

表 2.7.6.5.5-26　重篤及び重要な有害事象一覧表－治療期－（ITT）（続き）

Patient	Treatment	SAE	Adverse events	Relationship to study drug	Severity	Frequency	Action study medication	Action other treatment	Randomisation date (DD/MM/YY)	Start date (DD/MM/YY)	Ongoing at week 28	End date (DD/MM/YY)	Outcome	SOC-term	Preferredterm
[redacted]	Nalmefene		Sweating	POSSIBLE	MILD	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	皮膚および皮下組織障害	多汗
			Headache	POSSIBLE	MILD	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	頭痛
[redacted]	Nalmefene		Nausea	POSSIBLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	悪心
[redacted]	Nalmefene		Nausea	PROBABLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	悪心
			Vomitus	PROBABLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	嘔吐NOS
[redacted]	Nalmefene		Insomnia	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	精神障害	不眠症
			Visual defect	PROBABLE	MILD	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	眼障害	視覚障害NOS
			Fatique	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	全身障害および投与局所様態	疲労
[redacted]	Nalmefene		Nausea	PROBABLE	MODERATE	CONTINUOUS	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	悪心
			Itch in whole body	PROBABLE	MODERATE	CONTINUOUS	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	皮膚および皮下組織障害	全身性そう痒症
[redacted]	Nalmefene		back pain	UNLIKELY	SEVERE	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED TEMPORARILY	MEDICATION ONLY	[redacted]	[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	筋骨格系および結合組織障害	背部痛

表 2.7.6.5.5-26　重篤及び重要な有害事象一覧表－治療期－（ITT）（続き）

Patient	Treatment	SAE	Adverse events	Relationship to study drug	Severity	Frequency	Action study medication	Action other treatment	Randomisation date (DD/MM/YY)	Start date (DD/MM/YY)	Ongoing at week 28	End date (DD/MM/YY)	Outcome	SOC-term	Preferredterm
[redacted]	Nalmefene		Alcohol abuse	POSSIBLE	SEVERE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NON-DRUG TREATMENT ONLY	[redacted]	--/[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	精神障害	アルコール症
			Depression	PROBABLE	SEVERE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NON-DRUG TREATMENT ONLY	[redacted]	--/[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	精神障害	うつ病
			Fears	PROBABLE	SEVERE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NON-DRUG TREATMENT ONLY	[redacted]	--/[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	精神障害	対象への恐怖
			Hearing voices	PROBABLE	MILD	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	幻聴
[redacted]	Nalmefene		Dizziness	PROBABLE	SEVERE	INTERMITTENT	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	浮動性めまい
			Headache	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	頭痛
			Insomnia	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	不眠症
			Nausea	PROBABLE	SEVERE	INTERMITTENT	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	悪心
			Visual hallusination	PROBABLE	SEVERE	INTERMITTENT	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	幻視
			Nightmares	PROBABLE	SEVERE	INTERMITTENT	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	悪夢
[redacted]	Nalmefene		Aggression	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	攻撃性
			Insomnia	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	不眠症
			Muscle tension	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	筋骨格系および結合組織障害	筋緊張

表 2.7.6.5.5-26　重篤及び重要な有害事象一覧表－治療期－（ITT）（続き）

Patient	Treatment	SAE	Adverse events	Relationship to study drug	Severity	Frequency	Action study medication	Action other treatment	Randomisation date (DD/MM/YY)	Start date (DD/MM/YY)	Ongoing at week 28	End date (DD/MM/YY)	Outcome	SOC-term	Preferredterm
[redacted]	Nalmefene		Headache	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	頭痛
[redacted]	Nalmefene		Insomnia	PROBABLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	不眠症
			Nausea	PROBABLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	悪心
			Fatigue	PROBABLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	全身障害および投与局所様態	疲労
			Fatigue	PROBABLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	全身障害および投与局所様態	疲労
[redacted]	Nalmefene		Insomnia	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	不眠症
			Nausea	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	悪心
[redacted]	Nalmefene		Irritated mood	PROBABLE	MILD	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	易刺激性
			Nausea	PROBABLE	MILD	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	悪心
			Nausea (with CPH drug)	PROBABLE	MILD	INTERMITTENT	DISCONTINUED TEMPORARILY	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	胃腸障害	悪心
[redacted]	Nalmefene		Nausea	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	--/[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	悪心
[redacted]	Nalmefene		difficult of consentrating	PROBABLE	SEVERE	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	注意力障害
			feeling of pressure in head	PROBABLE	SEVERE	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	頭痛
			priopismus	PROBABLE	SEVERE	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	生殖系および乳房障害	持続勃起症
			swetting	PROBABLE	SEVERE	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	皮膚および皮下組織障害	多汗

表 2.7.6.5.5-26　重篤及び重要な有害事象一覧表－治療期－（ITT）（続き）

Patient	Treatment	SAE	Adverse events	Relationship to study drug	Severity	Frequency	Action study medication	Action other treatment	Randomisation date (DD/MM/YY)	Start date (DD/MM/YY)	Ongoing at week 28	End date (DD/MM/YY)	Outcome	SOC-term	Preferredterm
[redacted]	Nalmefene		restlessness	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	落ち着きのなさ
[redacted]	Nalmefene		insomnia	POSSIBLE	MODERATE	INTERMITTENT	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	精神障害	不眠症
			nausea	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	胃腸障害	悪心
			tenderness of the fingers	PROBABLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	全身障害および投与局所様態	圧痛NOS
			dizziness	PROBABLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	神経系障害	浮動性めまい
			sweating	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	皮膚および皮下組織障害	多汗
[redacted]	Nalmefene		hangover	POSSIBLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	アルコールによる宿酔
			nausea	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	悪心
			fatigue	PROBABLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	全身障害および投与局所様態	疲労
			somnolence	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	傾眠
			swetting	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	皮膚および皮下組織障害	多汗
[redacted]	Nalmefene		nausea	POSSIBLE	MILD	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	胃腸障害	悪心
[redacted]	Nalmefene		Confusion	PROBABLE	MODERATE	CONTINUOUS	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	錯乱状態
			Confusion	PROBABLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	錯乱状態

表 2.7.6.5.5-26　重篤及び重要な有害事象一覧表－治療期－（ITT）（続き）

Patient	Treatment	SAE	Adverse events	Relationship to study drug	Severity	Frequency	Action study medication	Action other treatment	Randomisation date (DD/MM/YY)	Start date (DD/MM/YY)	Ongoing at week 28	End date (DD/MM/YY)	Outcome	SOC-term	Preferredterm
[redacted]	Nalmefene		Lightheadedness	PROBABLE	MILD	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	--/[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	浮動性めまい
			Vomiting	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	--/[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	嘔吐NOS
			Abdominal pain	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DISCONTINUED TEMPORARILY	NONE	[redacted]	--/[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	腹痛NOS
[redacted]	Nalmefene		Arthalgia	POSSIBLE	MILD	INTERMITTENT	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	--/[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	筋骨格系および結合組織障害	関節痛
			Feet numbness/stiffness	POSSIBLE	MILD	INTERMITTENT	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	--/[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	感覚減退
			Fatique	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	--/[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	全身障害および投与局所様態	疲労
			Abdominal pain	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	--/[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	腹痛NOS
			Swelling	PROBABLE	MILD	INTERMITTENT	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	--/[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	筋骨格系および結合組織障害	腫脹NOS
			Falling	UNLIKELY	MODERATE	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	筋骨格系および結合組織障害	転倒
			Muscle pain/Myalgia	PROBABLE	MILD	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	筋骨格系および結合組織障害	筋痛
[redacted]	Nalmefene		Dizziness	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	浮動性めまい
			Nausea	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	悪心

表 2.7.6.5.5-26　重篤及び重要な有害事象一覧表－治療期－（ITT）（続き）

Patient	Treatment	SAE	Adverse events	Relationship to study drug	Severity	Frequency	Action study medication	Action other treatment	Randomisation date (DD/MM/YY)	Start date (DD/MM/YY)	Ongoing at week 28	End date (DD/MM/YY)	Outcome	SOC-term	Preferredterm
[redacted]	Nalmefene		Out of body - illusion	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	--/[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	解離
			Vomiting	PROBABLE	MILD	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED TEMPORARILY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	嘔吐NOS
			Diarrhea	PROBABLE	MILD	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED TEMPORARILY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	下痢NOS
			Nausea	PROBABLE	MILD	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED TEMPORARILY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	悪心
			Fatigue	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DISCONTINUED TEMPORARILY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	全身障害および投与局所様態	疲労
			Common cold	POSSIBLE	MILD	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED TEMPORARILY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	全身障害および投与局所様態	インフルエンザ様疾患
			Lightheadedness	PROBABLE	MILD	INTERMITTENT	DISCONTINUED TEMPORARILY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	浮動性めまい
[redacted]	Nalmefene		Common cold	UNLIKELY	MILD	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED PERMANENTLY	MEDICATION ONLY	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	全身障害および投与局所様態	インフルエンザ様疾患
[redacted]	Nalmefene		Pain in the inguinalis	PROBABLE	MILD	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	筋骨格系および結合組織障害	鼠径部痛
[redacted]	Nalmefene		Headache	POSSIBLE	MILD	INTERMITTENT	DISCONTINUED TEMPORARILY	NONE	[redacted]	--/[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	頭痛
			Disorder of speech	PROBABLE	MILD	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED TEMPORARILY	NONE	[redacted]	--/[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	会話障害
			Muscle sense/fatigue	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DISCONTINUED TEMPORARILY	NONE	[redacted]	--/[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	筋骨格系および結合組織障害	筋肉疲労
			Hangover	PROBABLE	MILD	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED TEMPORARILY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	アルコールによる宿酔

表 2.7.6.5.5-26　重篤及び重要な有害事象一覧表－治療期－（ITT）（続き）

Patient	Treatment	SAE	Adverse events	Relationship to study drug	Severity	Frequency	Action study medication	Action other treatment	Randomisation date (DD/MM/YY)	Start date (DD/MM/YY)	Ongoing at week 28	End date (DD/MM/YY)	Outcome	SOC-term	Preferredterm
[redacted]	Nalmefene		Depressiveness	POSSIBLE	MILD	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED TEMPORARILY	NONE	[redacted]	--/[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	うつ病
			Sense of smell improved	POSSIBLE	MILD	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED TEMPORARILY	NONE	[redacted]	--/[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	嗅覚錯誤
			Shivers	PROBABLE	MILD	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED TEMPORARILY	NONE	[redacted]	--/[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	全身障害および投与局所様態	悪寒
			Dizziness	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	神経系障害	浮動性めまい
			Lightheadedness	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	浮動性めまい
			Nausea	PROBABLE	MILD	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	悪心
			Muscle tension	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	筋骨格系および結合組織障害	筋緊張
			Numbness of tongue (and lips)	PROBABLE	MILD	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	口の感覚鈍麻
			Fatigue	PROBABLE	MILD	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	全身障害および投与局所様態	疲労
			Sleeplessness	PROBABLE	MILD	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	不眠症
[redacted]	Nalmefene		HANGOVER	POSSIBLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	アルコールによる宿酔
[redacted]	Nalmefene		NAUSEA	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	胃腸障害	悪心
[redacted]	Placebo	YES	Extrauterine gravidity	UNLIKELY	MODERATE	SINGLE EPISODE	NONE	-	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	妊娠、産褥および周産期の状態	子宮外妊娠
[redacted]	Placebo	YES	Ulcus	UNLIKELY	MODERATE	SINGLE EPISODE	NONE	MEDICATION ONLY	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	胃腸潰瘍NOS

表 2.7.6.5.5-26　重篤及び重要な有害事象一覧表－治療期－（ITT）（続き）

Patient	Treatment	SAE	Adverse events	Relationship to study drug	Severity	Frequency	Action study medication	Action other treatment	Randomisation date (DD/MM/YY)	Start date (DD/MM/YY)	Ongoing at week 28	End date (DD/MM/YY)	Outcome	SOC-term	Preferredterm
[redacted]	Placebo	YES	chest pain	UNLIKELY	MODERATE	SINGLE EPISODE	NONE	NON-DRUG TREATMENT	[redacted]	--/[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	全身障害および投与局所様態	胸痛
[redacted]	Placebo	YES	Dizziness	UNLIKELY	MODERATE	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED TEMPORARILY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	浮動性めまい
		YES	Dyspnoe	UNLIKELY	MODERATE	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED TEMPORARILY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難NOS
			Lightheadedness	POSSIBLE	MILD	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	浮動性めまい
[redacted]	Placebo		Dyspepsia (pain in stomach)	PROBABLE	MILD	INTERMITTENT	DISCONTINUED TEMPORARILY	NONE	[redacted]	--/[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	消化不良
			Nauseating	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DISCONTINUED TEMPORARILY	NONE	[redacted]	--/[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	悪心
[redacted]	Placebo		Diarrhea	POSSIBLE	MILD	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED TEMPORARILY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	下痢NOS
[redacted]	Placebo		nausea	PROBABLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	悪心
			tremor	PROBABLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	振戦
[redacted]	Placebo		Sneeze	POSSIBLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	呼吸器、胸郭および縦隔障害	くしゃみ
			Headache	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	頭痛
			Hangover (worse)	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	アルコールによる宿酔
[redacted]	Placebo		NAUSEA	POSSIBLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	悪心
			PATIENT FELT LIKE SWOLLEN	POSSIBLE	MILD	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	筋骨格系および結合組織障害	腫脹NOS

表 2.7.6.5.5-26　重篤及び重要な有害事象一覧表－治療期－（ITT）（続き）

Patient	Treatment	SAE	Adverse events	Relationship to study drug	Severity	Frequency	Action study medication	Action other treatment	Randomisation date (DD/MM/YY)	Start date (DD/MM/YY)	Ongoing at week 28	End date (DD/MM/YY)	Outcome	SOC-term	Preferredterm
[redacted]	Placebo		Fatigue	PROBABLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	全身障害および投与局所様態	疲労
			Headache	POSSIBLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	MEDICATION ONLY	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	頭痛
[redacted]	Placebo		Hyperbilirubinemia	POSSIBLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	肝胆道系障害	高ビリルビン血症
[redacted]	Placebo		Nervous distress	PROBABLE	SEVERE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	感情的苦悩
[redacted]	Placebo		NAUSEA	POSSIBLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	胃腸障害	悪心
[redacted]	Placebo		redness of face	POSSIBLE	MODERATE	CONTINUOUS	DISCONTINUED PERMANENTLY	MEDICATION ONLY	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	皮膚および皮下組織障害	紅斑
			itching of skin	POSSIBLE	MODERATE	CONTINUOUS	DISCONTINUED PERMANENTLY	MEDICATION ONLY	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	皮膚および皮下組織障害	そう痒症
			Rise of fS-glucose	UNLIKELY	MILD	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	臨床検査	血中ブドウ糖増加
			Rise of s-bilirubin	POSSIBLE	MILD	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	臨床検査	血中ビリルビン増加
			Rise of s-triglycerides	POSSIBLE	MILD	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	臨床検査	血中トリグリセリド増加
			Rise of liver enzymes	POSSIBLE	MILD	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	臨床検査	肝機能検査NOS異常
[redacted]	Placebo		Fatigue	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	全身障害および投与局所様態	疲労
[redacted]	Placebo		PATIENT'S VERTIGO INCREASED	PROBABLE	MILD	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	耳および迷路障害	回転性眩暈増悪

表 2.7.6.5.5-26　重篤及び重要な有害事象一覧表－治療期－（ITT）（続き）

Patient	Treatment	SAE	Adverse events	Relationship to study drug	Severity	Frequency	Action study medication	Action other treatment	Randomisation date (DD/MM/YY)	Start date (DD/MM/YY)	Ongoing at week 28	End date (DD/MM/YY)	Outcome	SOC-term	Preferredterm
[redacted]	Placebo		Nausea	PROBABLE	MILD	INTERMITTENT	DISCONTINUED TEMPORARILY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	悪心
			Abortus spontaneous	POSSIBLE	SEVERE	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED TEMPORARILY	NON-DRUG TREATMENT ONLY	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	妊娠、産褥および周産期の状態	自然流産NOS
[redacted]	Placebo		Hepatitis	POSSIBLE	MODERATE	CONTINUOUS	DISCONTINUED PERMANENTLY	NON-DRUG TREATMENT ONLY	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	肝胆道系障害	肝炎NOS
[redacted]	Placebo		Fatigue	POSSIBLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	全身障害および投与局所様態	疲労
			Arrhytmia	PROBABLE	MILD	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	心臓障害	不整脈NOS

MedDRA/J Version 5.1

Action Other Treatment: Both = Medication and non-drug treatment

Subject [redacted] Hypoacusis: same even as in section 14.7.2.

＜資料番号 5.3.5.1-05：14.3.2.1＞

表 2.7.6.5.5-27　重篤及び重要な有害事象一覧表－退薬期－（再無作為化例）

Patient/ Patient (re-rand)	Treat-ment	SAE	Adverse events	Relationship to study drug	Severity	Frequency	Action study medication	Action other treatment	Randomi-sation date (DD/MM/YY)	Start date (DD/MM/YY)	Ongoing	End date (DD/MM/YY)	Outcome	SOC-term	Preferred term
[redacted]/[redacted]	Nalmefene (re-rand)	YES	CONVULSIONES ALCOHOLICA	UNLIKELY	SEVERE	INTERMITTENT	DISCONTINUED PERMANENTLY	BOTH	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	アルコール性痙攣
		YES	DELIRIUM TREMENS	UNLIKELY	SEVERE	INTERMITTENT	DISCONTINUED PERMANENTLY	BOTH	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	振戦譫妄
			HYPOCHALAEMIA	UNLIKELY	MODERATE	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED PERMANENTLY	NON-DRUG TREATMENT ONLY	[redacted]	[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	代謝および栄養障害	低カリウム血症
			SUSPECTED MYOCARDIAL ISCHAEMIA	UNLIKELY	SEVERE	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED PERMANENTLY	MEDICATION ONLY	[redacted]	[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	心臓障害	心筋虚血
[redacted]/[redacted]	Nalmefene (re-rand)	YES	DELIRIUM	UNLIKELY	MODERATE	SINGLE EPISODE	NONE	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	譫妄
[redacted]/[redacted]	Nalmefene (re-rand)	YES	SUSPECTED UNSTABILE ANGINA PECTORIS	UNLIKELY	MODERATE	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED PERMANENTLY	BOTH	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	心臓障害	不安定狭心症
			HANGOVER SYMPTOMS	UNLIKELY	MODERATE	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED PERMANENTLY	MEDICATION ONLY	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	アルコールによる宿酔
			RISE IN BLOOD PRESSURE	UNLIKELY	MODERATE	INTERMITTENT	DISCONTINUED PERMANENTLY	MEDICATION ONLY	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	臨床検査	血圧上昇
[redacted]/[redacted]	Nalmefene (re-rand)	YES	SEVERE DEPRESSION	UNLIKELY	SEVERE	INTERMITTENT	DISCONTINUED TEMPORARILY	BOTH	[redacted]	--/[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, WITH SEQUELAE	精神障害	うつ病
[redacted]/[redacted]	Nalmefene (re-rand)	YES	BURSITIS GENU L.SIN	UNLIKELY	SEVERE	SINGLE EPISODE	NONE	BOTH	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	筋骨格系および結合組織障害	滑液包炎
[redacted]/[redacted]	Nalmefene (re-rand)		HANGOVER SYMPTOMS	PROBABLE	MILD	INTERMITTENT	DISCONTINUED TEMPORARILY	NONE	[redacted]	--/[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	アルコールによる宿酔
			HEADACHE	PROBABLE	MILD	INTERMITTENT	DISCONTINUED TEMPORARILY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	頭痛
			MUSCLE TENSION	PROBABLE	MILD	INTERMITTENT	DISCONTINUED TEMPORARILY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	筋骨格系および結合組織障害	筋緊張

表 2.7.6.5.5-27　重篤及び重要な有害事象一覧表－退薬期－（再無作為化例）（続き）

Patient/ Patient (re-rand)	Treat-ment	SAE	Adverse events	Relationship to study drug	Severity	Frequency	Action study medication	Action other treatment	Randomi-sation date (DD/MM/YY)	Start date (DD/MM/YY)	Ongoing	End date (DD/MM/YY)	Outcome	SOC-term	Preferred term
[redacted]/ [redacted]	Nalmefene (re-rand)		MUSCLE TENSION	POSSIBLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	筋骨格系および結合組織障害	筋緊張
			DIURESIS	POSSIBLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	--/[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	腎および尿路障害	多尿
			FATIGUE	POSSIBLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	全身障害および投与局所様態	疲労
			NAUSEA	PROBABLE	MILD	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	悪心
			INSOMNIA	POSSIBLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	不眠症
[redacted]/ [redacted]	Nalmefene (re-rand)		FATIGUE	PROBABLE	SEVERE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	全身障害および投与局所様態	疲労
			DIZZINES	PROBABLE	SEVERE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	神経系障害	浮動性めまい
			SWEATING	PROBABLE	SEVERE	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	皮膚および皮下組織障害	多汗
			EXTRA PYRAMIDAL SYMPTOMS	POSSIBLE	MODERATE	INTERMITTENT	DISCONTINUED TEMPORARILY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	錐体外路疾患
			ITCHING	PROBABLE	SEVERE	INTERMITTENT	DISCONTINUED TEMPORARILY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	皮膚および皮下組織障害	そう痒症
[redacted]/ [redacted]	Nalmefene (re-rand)		HEADACHE	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	神経系障害	頭痛
			INSOMNIA	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	精神障害	不眠症
			FACIALA PARESIS SIN.	POSSIBLE	MILD	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	神経系障害	顔面不全麻痺
[redacted]/ [redacted]	Nalmefene (re-rand)		FLU	PROBABLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED TEMPORARILY	MEDICATION ONLY	[redacted]	[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	全身障害および投与局所様態	インフルエンザ様疾患

表 2.7.6.5.5-27　重篤及び重要な有害事象一覧表－退薬期－（再無作為化例）（続き）

Patient/ Patient (re-rand)	Treat-ment	SAE	Adverse events	Relationship to study drug	Severity	Frequency	Action study medication	Action other treatment	Randomi-sation date (DD/MM/YY)	Start date (DD/MM/YY)	Ongoing	End date (DD/MM/YY)	Outcome	SOC-term	Preferred term
[redacted]/[redacted]	Nalmefene (re-rand)		FATIGUE	PROBABLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	全身障害および投与局所様態	疲労
			ABDOMINAL DISCOMFORT	PROBABLE	SEVERE	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	腹部不快感
			PALPITATION	PROBABLE	SEVERE	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	心臓障害	動悸
			SUPERFICIAL SLEEP	PROBABLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	睡眠障害 NOS
[redacted]/[redacted]	Nalmefene (re-rand)		BITTER TASTE AFTER TAKING TABLETT	PROBABLE	MILD	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	味覚異常
[redacted]/[redacted]	Nalmefene (re-rand)		TOO HIGH S-CDT	UNLIKELY	MODERATE	CONTINUOUS	DISCONTINUED TEMPORARILY	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	臨床検査	トランスフェリン増加
[redacted]/[redacted]	Nalmefene (re-rand)		FLU	UNLIKELY	MODERATE	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED TEMPORARILY	MEDICATION ONLY	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	全身障害および投与局所様態	インフルエンザ様疾患
[redacted]/[redacted]	Placebo (re-rand)	YES	ENCEPHALITIS ACUTA	UNLIKELY	SEVERE	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED TEMPORARILY	BOTH	[redacted]	[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	脳炎NOS
[redacted]/[redacted]	Placebo (re-rand)	YES	HYPACUSIS ACUTA DX.	UNLIKELY	MODERATE	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED TEMPORARILY	BOTH	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	RESOLVED, WITH SEQUELAE	耳および迷路障害	聴力低下
[redacted]/[redacted]	Placebo (re-rand)		NAUSEA	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	悪心
[redacted]/[redacted]	Placebo (re-rand)		HEADACHE	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	--/--/--	NOT KNOWN	神経系障害	頭痛

表 2.7.6.5.5-27　重篤及び重要な有害事象一覧表－退薬期－（再無作為化例）（続き）

Patient/ Patient (re-rand)	Treat-ment	SAE	Adverse events	Relationship to study drug	Severity	Frequency	Action study medication	Action other treatment	Randomi-sation date (DD/MM/YY)	Start date (DD/MM/YY)	Ongoing	End date (DD/MM/YY)	Outcome	SOC-term	Preferred term
[redacted]/[redacted]	Placebo (re-rand)		NAUSEA	POSSIBLE	MILD	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	--/--/[redacted]	NOT KNOWN	胃腸障害	悪心
[redacted]/[redacted]	Placebo (re-rand)		NAUSEA	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	--/[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	悪心

MedDRA/J Version 5.1

Action Other Treatment: Both = Medication and non-drug treatment

Subject [redacted] Hypoacusis: same event as in section 14.3.2.1.

＜資料番号 5.3.5.1-05：14.7.2＞

2.7.6.5.6　アルコール使用障害患者を対象とした可変用量でのプラセボ対照二重盲検試験（外国人：CPH-101-0701 試験，添付資料番号 5.3.5.1-06）【参考資料】

2.7.6.5.6.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	多量飲酒者を対象にナルメフェン頓用投与の飲酒量及びそれに関連する問題の低減に対する有効性及び安全性を評価する。
試験デザイン	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較
対象	多量飲酒者
選択基準	1) 飲酒量の低減又はコントロールを望んでいる患者 2) 飲酒をコントロールすることが難しい患者 • 意図したよりも多量又は長時間飲酒することが多い患者 • 飲酒量の低減又は飲酒のコントロールを常に望んでいる，又は努力しているが実現できていない患者 3) アルコール関連問題の家族歴を有する患者（親，同じ両親の兄弟姉妹，祖父母，両親の兄弟姉妹のいずれかの中での家族歴と定義した） 4) スクリーニング来院前 12 週間に，HDD が 18 日以上かつ連続した断酒日が 14 日間以下である患者（HDD は男性で 8 ドリンク以上，女性で 6 ドリンク以上のアルコールを消費した日とした） 5) 治験組入れ時に飲酒状態ではなく，また，臨床的に重要な離脱症状が認められない患者 6) 同意文書に署名した患者 7) 18 歳以上の男性又は女性患者 8) 定まった住所及び電話番号を有する患者 9) 一般の医師を通じて登録した患者
除外基準	1) 精神障害（精神病，統合失調症，中等度又は高度のうつ病，摂食障害，双極性感情障害，不安障害など），人格障害，飲酒問題に優先して治療が必要な障害，又は治験治療を妨げるか治療遵守に支障を来す恐れのある障害を有する患者 2) 治療の必要なせん妄又は離脱症状が認められる患者 3) 高度の肝障害又は腎障害を有する患者 4) 認知症，てんかん発作，精神遅滞，脳症を有する患者 5) 飲酒問題に優先して治療が必要な未治療の医療上の問題点（飲酒問題を除く）を有する患者 6) 医療上，即時に絶対禁酒をする必要がある患者 7) 薬物依存の患者又は違法薬物を使用している患者

項目	内容
	8) 過去にナルメフェンの臨床試験に参加した患者 9) 現在又は過去 3 ヵ月以内で，ジスルフィラム，ナルトレキソン又はアカンプロサートによる治療を受けている患者 10) 現在又は過去 1 週間以内で，オピオイドの刺激薬による治療を受けている患者 11) 妊娠又は授乳中の患者 12) 妊娠可能な女性で，適切な避妊法を使用していない患者 13) 6 ヵ月以内に何らかの治験に参加した患者
使用薬剤， ロット番号	**被験薬** ナルメフェン塩酸塩錠 20 mg：[redacted] **対照薬** プラセボ錠：[redacted]
用量及び投与方法	本治験は28週間の治療期及び12週間のフォローアップ期より構成される。治療期にナルメフェン塩酸塩錠 20 mg 又はプラセボ錠を，飲酒の直前，可能であれば飲酒の 1～2 時間前に頓用で経口服用した。1 日 1 回までの服用とし，必要であれば，毎日服用可能であった。治療効果がみられない（被験者が評価した CGI スコアが 3 以上）場合は，組入れから 2 週間後以降に 40 mg（2 錠）に増量できることとした。 忍容できない有害事象が発現した場合は，治験責任医師の判断で，一時的に又は治験期間終了まで，20 mg から 10 mg（1/2 錠）に，又は 40 mg から 20 mg に用量を減量できることとした。
投与期間	28 週間
目標被験者数	150 例（ナルメフェン群 75 例，プラセボ群 75 例）
目標被験者数の 設定根拠	検出力 80%，有意水準 5%（両側）で各投与群 52 例となることを目標とした。脱落率を約 30%と推定して，各投与群 75 例を組入れる計画とした。
主な併用薬の規定	**併用禁止薬/療法** • オピオイドの刺激薬 • ナルトレキソン • ジスルフィラム • アカンプロサート • アルコール関連問題に対する追加のカウンセリングを受けること又は自助グループへの参加
評価項目	**有効性** 主要評価項目：HDD 数 HDD 数は 1 日のアルコール消費量が男性で 8 ドリンク以上，女性で 6

項目	内容
	ドリンク以上の日の 1 ヵ月当たりの日数（日/月）と定義した（1 ドリンクは英国の基準を用いた）。 副次的評価項目： • TAC TAC は 1 週間当たりの平均アルコール消費量（ドリンク/週）と定義した。 • VHDD 数 VHDD 数は 1 日のアルコール消費量が男性で 15 ドリンク以上，女性で 12 ドリンク以上の日の 1 ヵ月当たりの日数（日/月）と定義した。 • 飲酒日当たりのアルコール消費量 • 飲酒日数に対する HDD 数の割合 • 危険な飲酒日数 危険な飲酒日数は1日のアルコール消費量が男性で5ドリンク以上，女性で 3 ドリンク以上の日の 1 ヵ月当たりの日数（日/月）と定義した。 • 危険でない飲酒日数 危険でない飲酒日数は1日のアルコール消費量が男性で5ドリンク未満，女性で 3 ドリンク未満の日の 1 ヵ月当たりの日数（日/月）と定義した。 • NDD 数 • No HDD 数 No HDD 数は 1 日のアルコール消費量が男性で 8 ドリンク未満，女性で 6 ドリンク未満の日の 1 ヵ月当たりの日数（日/月）と定義した。 • 中等度の飲酒日数 中等度の飲酒日は1日のアルコール消費量が男性で0ドリンク超 8 ドリンク未満，女性で 0 ドリンク超 6 ドリンク未満の日と定義した。服薬遵守評価にのみ使用した。 その他の評価項目： • 血中アルコール濃度 • MCV，ALT，γ-GTP，%CDT • ADS • DrInC • CGI

項目	内容
	安全性 有害事象，臨床検査値，身体所見，バイタルサイン，12 誘導心電図，ベックのうつ病調査票及び不安調査票，曝露期間，1 日当たりの投与量
解析方法	有効性の主要評価項目である HDD 数の統計モデルには線形混合モデルを用い，平均 HDD 数の変化量に関する投与群間の差を示す投与群と時間の交互作用を解析の主対象とした。本モデルは反復測定による分散分析で解析した。 治療期（Month 0～Month 7）とフォローアップ期（Month 7～Month 10）は別々に解析した。 $p < 0.05$ を統計学的に有意とし，p 値が 0.05～0.10 の場合を有意傾向とした。
治験依頼者	Biotie Therapies Corp.
治験実施医療機関	英国 10 施設
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.5.6.2　治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.5.6-1 に示した。

表 2.7.6.5.6-1　　治験スケジュール

	Screening	Inclusion	Weeks 1, 2, 4, 8	Week 12	Weeks 16, 20, 24	Week 28*	Weeks 32 and 36	Week 40*
Informed Consent	x							
Medical, alcohol use history and demography	x							
Physical examination	x					x		x
Breath alcohol	x	x	x	x	x	x	x	x
SCID	x							
DrInC	x					x		x
ADS	x					x		x
TLFB	x	x	x	x	x	x	x	x
Depression Inventory (Beck)	x					x		x
Anxiety Inventory (Beck)	x					x		x
Clinical laboratory	x			x		x		x
Pregnancy test	x							
Urine drug screen	x							
ECG	x					x		x
CGI – Subject			x	x	x	x		
CGI – Investigator						x		
AEs			x	x	x	x	x	x
Concomitant treatment	x	x	x	x	x	x	x	x
Blood pressure & Heart rate	x	x	x	x	x	x	x	x
Medication check			x	x	x	x		

SCID：DSM-IV の診断をするための構造化面接

TLFB：TLFB より導出される評価項目は HDD 数，TAC，VHDD 数，飲酒日当たりのアルコール消費量，飲酒日数に対する HDD 数の割合，危険な飲酒日数，危険でない飲酒日数，NDD 数，No HDD 数，中等度の飲酒日数

*Week 28/40 assessments were also completed upon premature discontinuation.

＜資料番号 5.3.5.1-06：Text Table 2＞

2.7.6.5.6.3　試験結果

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.5.6-2 に，治療期の中止例の内訳を表 2.7.6.5.6-3 に，フォローアップ期の中止例の内訳を表 2.7.6.5.6-4 に示した。

167 例が無作為に割付けられ，167 例全例（ナルメフェン群 85 例，プラセボ群 82 例）に治験薬が投与された。ナルメフェン群の 21 例（24.7%），プラセボ群の 28 例（34.1%）が治療期を終了し，フォローアップ期に移行した（資料番号 5.3.5.1-06：14.4.3.1 参照）。

治療期の中止例の割合は，ナルメフェン群 75.3%，プラセボ群 65.9%であった（資料番号 5.3.5.1-06：14.4.3.1 参照）。ナルメフェン群とプラセボ群で中止理由に差が認められ，差が最も大きかった中止理由は有害事象であった。有害事象による中止はナルメフェン群ではプラセボ群の約 7 倍であった。フォローアップ期での中止理由は，ナルメフェン群で同意撤回が 2 例，追跡不能が 2 例，プラセボ群では追跡不能が 3 例，有害事象が 1 例であった。

表 2.7.6.5.6-2　　被験者の内訳

Site	Screened	Entered			Discontinued (0-28 week)			Discontinued (29-40 week)		
		Placebo	Nalmefene	Total	Placebo	Nalmefene	Total	Placebo	Nalmefene	Total
Site 1	20	9	9	18	3	4	7	1	1	2
Site 2	6	2	3	5	2	-	2	-	-	-
Site 3	12	5	5	10	5	5	10	-	-	-
Site 4	23	7	7	14	5	7	12	-	-	-
Site 6	10	5	5	10	1	3	4	1	-	1
Site 7	19	9	9	18	6	7	13	1	1	2
Site 8	34	15	15	30	12	11	23	-	1	1
Site 9	28	12	12	24	9	10	19	-	-	-
Site 10	27	10	11	21	6	8	14	1	1	2
Site 11	22	8	9	17	5	9	14	-	-	-
Total	201	82	85	167	54	64	118	4	4	8

＜資料番号 5.3.5.1-06：Text Table 6＞

表 2.7.6.5.6-3　　中止例の内訳－治療期－

	Nalmefene		Placebo		Total	
Reason for discontinuation	N	%	N	%	N	%
ADVERSE EVENT(S)	20	31.3	3	5.6	23	19.5
LACK OF EFFICACY OR CLEAR CLINICAL DETERIORATION	3	4.7	3	5.6	6	5.1
SUBJECT WITHDREW CONSENT	18	28.1	26	48.1	44	37.3
LOST TO FOLLOW UP	21	32.8	20	37.0	41	34.7
OTHER	2	3.1	-	-	2	1.7
PROTOCOL VIOLATION	-	-	2	3.7	2	1.7
	64	100.0	54	100.0	118	100.0

Only subjects who did not complete the treatment phase of the study are included.
＜資料番号 5.3.5.1-06：14.4.3.3＞

表 2.7.6.5.6-4　　中止例の内訳－フォローアップ期－

	Nalmefene		Placebo		Total	
Reason for discontinuation	N	%	N	%	N	%
SUBJECT WITHDREW CONSENT	2	50.0	-	-	2	25.0
LOST TO FOLLOW UP	2	50.0	3	75.0	5	62.5
ADVERSE EVENT(S)	-	-	1	25.0	1	12.5
	4	100.0	4	100.0	8	100.0

Only subjects who prematurely discontinued the study during the off treatment phase are included.
＜資料番号 5.3.5.1-06：14.4.3.3＞

(2)　解析したデータセット

すべての解析は，無作為化された全被験者を含む ITT 集団 167 例（ナルメフェン群 85 例，プラセボ群 82 例）で実施した。

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性（年齢）を表 2.7.6.5.6-5 に，ベースラインの BMI を表 2.7.6.5.6-6 に，ベー

スラインの各飲酒評価項目，ADS スコア，lifetime DrInC スコア，及び recent DrInC スコアを表 2.7.6.5.6-7，表 2.7.6.5.6-8，表 2.7.6.5.6-9，及び表 2.7.6.5.6-10 に示した。

人口統計学的及び他の基準値の特性にナルメフェン群とプラセボ群で明確な差は認められなかった。

64 例（38.3%）が女性，103 例（61.7%）が男性であり，全例が白人であった（資料番号 5.3.5.1-06：14.1.1.2，14.1.1.3 参照）。平均年齢は 45.3 歳（範囲：24～76 歳），平均 BMI は 26.8 kg/m^2（範囲：18.7～41.0 kg/m^2）であった。被験者の 29.9%は仕事をしておらず，43.1%はフルタイムで仕事に就いていた。21.6%が独居，61.7%が配偶者又はパートナー，及び配偶者又はパートナー及び子供と暮らしていた（資料番号 5.3.5.1-06：Text Table 12 参照）。

すべての被験者にアルコール関連問題の家族歴があった（ただし，アルコール関連問題の家族歴が不明であった 1 例を除く）。初回飲酒の平均年齢は 15.3 歳（範囲：4～32 歳），アルコール関連問題の平均初発年齢は 31.1 歳（範囲：14～68 歳）であった。半数近くの被験者（48.5%）にアルコール関連問題の治療歴があった（資料番号 5.3.5.1-06：14.1.2.1，14.1.2.2，14.1.2.3，及び 14.1.2.4 参照）。

表 2.7.6.5.6-5　　人口統計学的特性（年齢）（無作為化例）

Age	Placebo			Nalmefene			Total		
	Male	Female	All	Male	Female	All	Male	Female	All
Mean	45.8	43.2	44.8	46.0	45.5	45.8	45.9	44.4	45.3
SD	11.8	7.4	10.4	9.0	8.2	8.6	10.4	7.8	9.5
Min	24	29	24	26	30	26	24	29	24
Max	76	59	76	68	63	68	76	63	76

＜資料番号 5.3.5.1-06：Text Table 10＞

表 2.7.6.5.6-6　　ベースラインの BMI（無作為化例）

	Placebo	Nalmefene	Total
Mean	26.9	26.7	26.8
SD	4.2	4.6	4.4
Range	19.0-41.0	18.7-37.8	18.7-41.0

Values are kg/m^2.

＜資料番号 5.3.5.1-06：Text Table 11＞

表 2.7.6.5.6-7　　ベースラインの各飲酒評価項目（無作為化例）

	Placebo N=81			Nalmefene N=84			Total N=165		
	Mean	SD	Median	Mean	SD	Median	Mean	SD	Median
HDD count	21.0	7.3	24	21.1	7.4	24.5	21.0	7.4	24
VHDD count	11.2	9.5	10	11.3	9.6	9.5	11.2	9.6	10
Abstinence day count	4.9	6.4	1	5.5	6.6	0.5	5.2	6.5	1
Drinks per week	86.6	44.5	76.7	81.2	41.9	71.1	83.8	43.1	73.6
Drinks per drinking day	15.3	7.5	12.8	14.6	6.0	14.4	14.9	6.8	13.2
Ratio of HDD to drinking days	90.6	16.7	100.0	94.3	15.1	100.0	92.5	15.9	100.0

＜資料番号 5.3.5.1-06：Text Table 14＞

表 2.7.6.5.6-8　　ベースラインの ADS スコア（無作為化例）

	Alcohol clinics			SMOs			Female			Male			Total		
	Plac	NMF	Total	Plac	NMF	Total	Plac	NMF	Total	Plac	NMF	Total	Plac	NMF	Total
Mean	19.3	20.2	19.8	17.7	17.7	17.7	20.3	20.8	20.5	17.1	17.2	17.2	18.3	18.6	18.5
SD	9.6	8.8	9.2	7.3	8.5	7.9	8.8	9.1	8.9	7.6	8.1	7.8	8.2	8.6	8.4
Median	17	18	18	18	17.5	18	20	19.5	20	15.5	17	16	18	18	18
N	30	31	61	51	52	103	31	32	63	50	51	101	81	83	164

Plac, placebo; NMF, nalmefene.
＜資料番号 5.3.5.1-06：Text Table 24＞

表 2.7.6.5.6-9　　ベースラインの lifetime DrInC スコア（無作為化例）

	Alcohol clinics			SMOs			Female			Male			Total		
	Plac	NMF	Total	Plac	NMF	Total	Plac	NMF	Total	Plac	NMF	Total	Plac	NMF	Total
Mean	29.0	30.2	29.6	28.0	26.0	27.0	30.5	27.8	29.1	27.1	27.3	27.2	28.3	27.5	27.9
SD	9.2	8.9	9.0	7.1	9.4	8.4	6.8	10.0	8.6	8.2	9.2	8.7	7.9	9.4	8.7
Median	33	34	33	28	26.5	27	32	30	31	28	28	28	29	28	29
N	27	29	56	51	52	103	29	31	60	49	50	99	78	81	159

Total score is presented; Plac, placebo; NMF, nalmefene.
＜資料番号 5.3.5.1-06：Text Table 25＞

表 2.7.6.5.6-10　　ベースラインの recent DrInC スコア（無作為化例）

	Alcohol clinics			SMOs			Female			Male			Total		
	Plac	NMF	Total	Plac	NMF	Total	Plac	NMF	Total	Plac	NMF	Total	Plac	NMF	Total
Mean	52.5	56.6	54.6	45.1	45.1	45.1	53.0	57.9	55.5	44.8	44.1	44.5	47.7	49.4	48.6
SD	26.3	28.4	27.2	19.6	22.7	21.1	22.8	27.6	25.3	21.7	22.7	22.1	22.3	25.4	23.9
Median	52	60.5	54.5	43	46	45	51	60	54	42	46	45	47	47.5	47
N	26	28	54	47	48	95	26	29	55	47	47	94	73	76	149

Total score is presented; Plac, placebo; NMF, nalmefene.
＜資料番号 5.3.5.1-06：Text Table 26＞

(4)　有効性

(a)　主要評価項目

治療期の HDD 数の推移を図 2.7.6.5.6-1 及び表 2.7.6.5.6-11 に，HDD 数のベースラインから各時期の変化量を表 2.7.6.5.6-12 に示した。また，フォローアップ期の HDD 数の推移を図 2.7.6.5.6-2 に示した。

治療期の HDD 数の中央値は，Month 2 以降は，ナルメフェン群でベースラインの 24.5 日/月から 7.5～9 日/月に減少し，プラセボ群でベースラインの 24 日/月から 11～13.5 日/月に減少した。ベースラインからの減少割合の中央値は，Month 2 以降は，ナルメフェン群で 53.6%～67.7%，プラセボ群で 32.1%～46.4%であった。いずれの投与群でも HDD 数の減少は最初の 1 ヵ月が最も大きく，ナルメフェン群では Month 3，プラセボ群では Month 2 で最も HDD 数が低かった。

中止率が推定より高く，計画した検出力を確保することができなかった。主要解析モデルによると，治療期の HDD 数の変化量はナルメフェン群でプラセボ群と比較してわずかに差がみられた（$p = 0.0880$，反復測定による分散分析，投与群と時間の交互作用）。しかし，計画され

ていた性別－時間，施設－時間，投与群－施設，投与群－性別の交互作用の項を追加することにより，その差が強固に支持される結果となった。統計学的に有意な差が認められたのは Month 3 のみであった（p = 0.0197，反復測定による分散分析の線形対比）（資料番号 5.3.5.1-06 : 14.2.1.1 参照）。

フォローアップ期の HDD 数の推移は両投与群で同様で，投与群間に差はなかった（p = 0.8181，反復測定による分散分析，投与群と時間の交互作用）。また，HDD 数のベースラインからの変化量も，両投与群で同様であった。さらに，いずれの投与群でもナルメフェン又はプラセボ投与終了後に多量飲酒の再発は認められなかった。フォローアップ期で HDD 数は 13 日/月前後を推移した（資料番号 5.3.5.1-06：14.2.1.15 参照）。

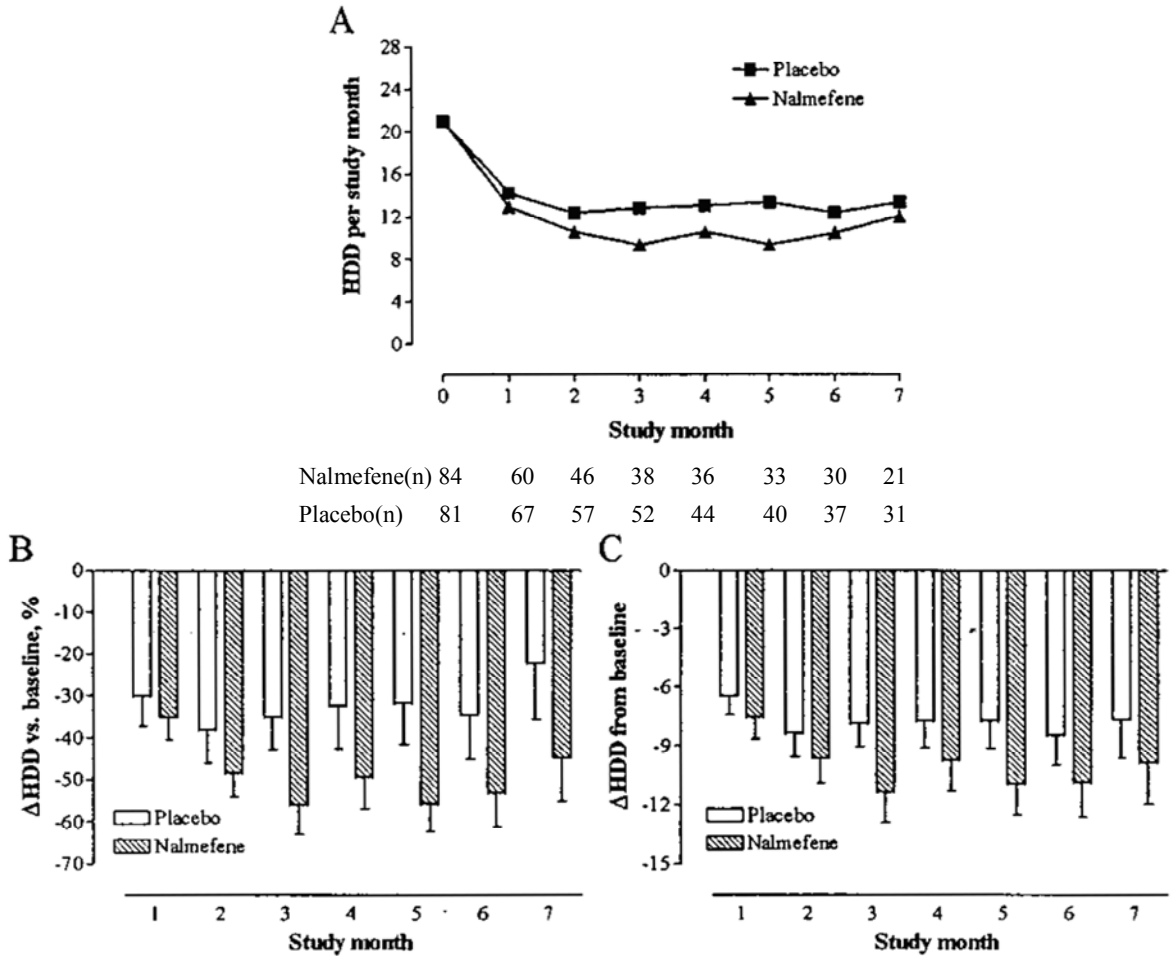


図 2.7.6.5.6-1　　HDD 数の推移－治療期－（ITT）

A. The mean number of HDD by study month. B. The relative change in monthly HDD. C. The absolute change in monthly HDD. Error bars are standard error of mean.

＜資料番号 5.3.5.1-06：Text Figure 4，14.2.1.1 より作成＞

表 2.7.6.5.6-11　　HDD 数の推移－治療期－（ITT）

Study Month	Placebo				Nalmefene			
	Median	Mean	SD	N	Median	Mean	SD	N
Baseline	24	21.0	7.3	81	24.5	21.1	7.4	84
1	15	14.3	9.2	67	10	13.0	8.9	60
2	11	12.4	9.4	57	8	10.6	8.9	46
3	12.5	12.9	9.3	52	7.5	9.4	9.5	38
4	13.5	13.1	9.1	44	8	10.6	9.6	36
5	13	13.4	8.7	40	8	9.4	9.1	33
6	13	12.4	9.4	37	8	10.5	10.3	30
7	13	13.4	9.2	31	9	12.1	10.2	21

＜資料番号 5.3.5.1-06：Text Table 29＞

表 2.7.6.5.6-12　　HDD 数のベースラインから各時期の変化量－治療期－（ITT）

Study Month	Placebo							Nalmefene						
	HDD Count			Percent			N	HDD Count			Percent			N
	Median	Mean	SD	Median	Mean	SD		Median	Mean	SD	Median	Mean	SD	
1	-6	-6.5	7.6	-32.1	-30.4	55.7	67	-5	-7.6	8.0	-32.1	-35.4	40.4	60
2	-8	-8.4	8.9	-45.5	-38.3	58.9	57	-9	-9.7	8.3	-53.6	-48.8	35.4	46
3	-7	-7.9	8.4	-37.7	-35.4	54.4	52	-11	-11.4	9.2	-67.7	-56.1	42.4	38
4	-7.5	-7.8	8.6	-35.7	-32.7	66.5	44	-9	-9.8	9.0	-58.1	-49.7	43.0	36
5	-8	-7.8	8.5	-42.3	-32.1	60.4	40	-11	-11.0	8.7	-60.7	-55.9	37.1	33
6	-10	-8.5	9.1	-46.4	-34.8	63.1	37	-10	-10.9	9.3	-62.5	-53.4	42.9	30
7	-8	-7.7	10.8	-32.1	-22.4	73.7	31	-8	-9.9	9.5	-64.0	-45.1	45.5	21

＜資料番号 5.3.5.1-06：Text Table 30＞

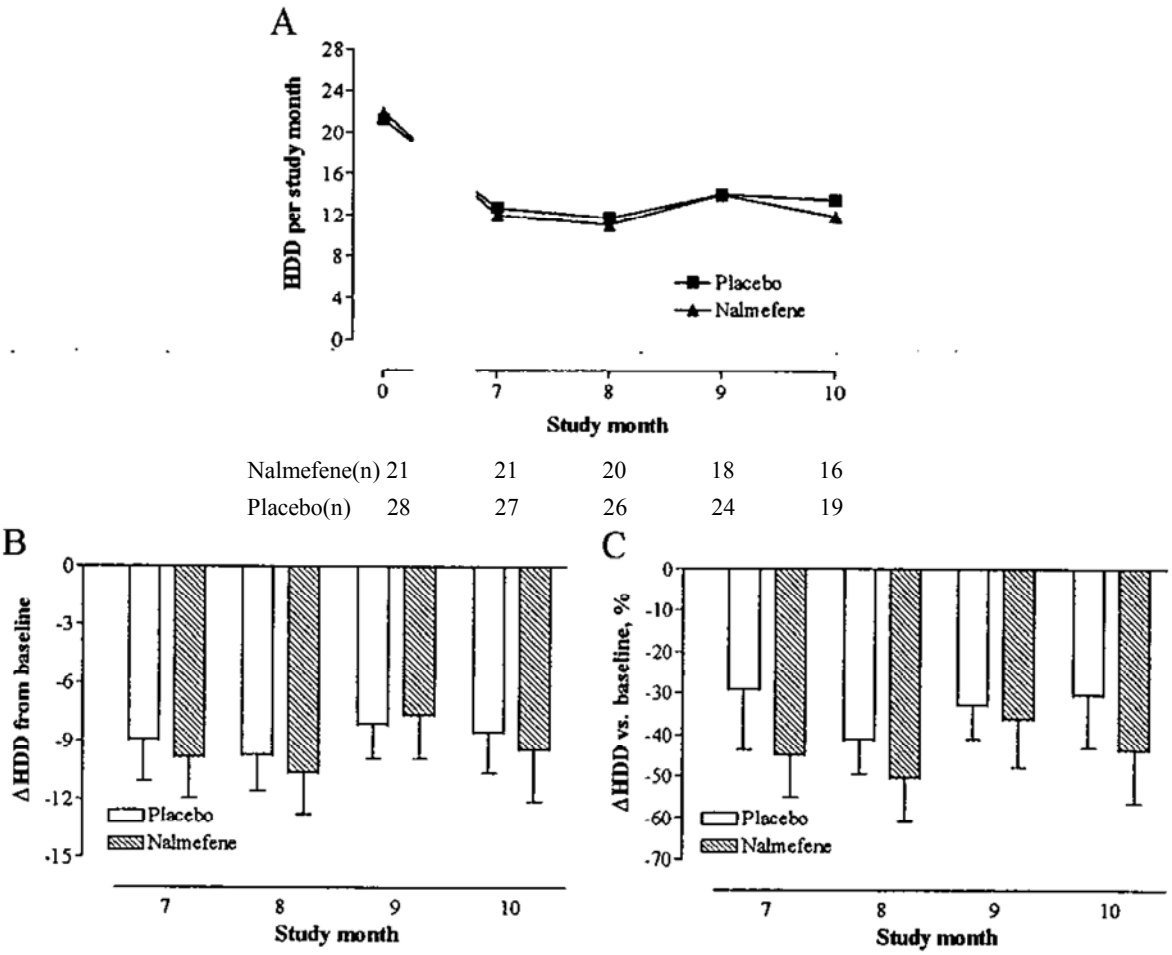


図 2.7.6.5.6-2　　HDD 数の推移－フォローアップ期－（ITT）

A. Monthly HDD count mean. B. Change in the monthly HDD count from baseline. C. Relative change in the monthly HDD count from baseline in percent. Error bars are standard error of the mean.

＜資料番号 5.3.5.1-06：Text Figure 7，14.2.1.15 より作成＞

(b)　副次的評価項目

治療期の TAC の推移を図 2.7.6.5.6-3 に示した。

TAC はいずれの投与群でも減少し，ナルメフェン群とプラセボ群で差は認められなかった。投与群と時間の交互作用による解析でもナルメフェン群とプラセボ群で差は認められなかったが，性別及び施設間では差がみられた（性別：$p < 0.0001$，施設：$p = 0.0043$，反復測定による分散分析）（資料番号 5.3.5.1-06：Text Figure 19，20，14.2.1.5 参照）。

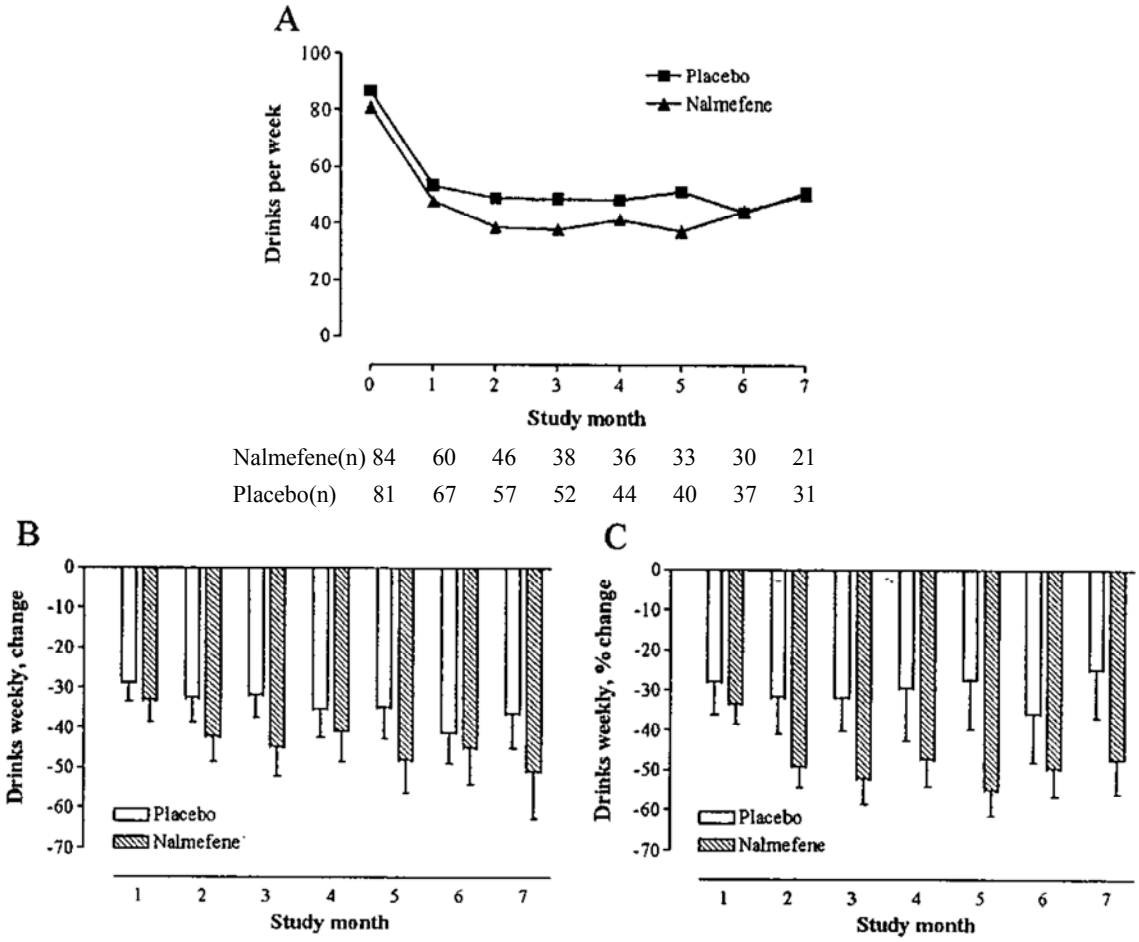


図 2.7.6.5.6-3　　TAC の推移－治療期－（ITT）

A. TAC by study month. B. Absolute change in alcohol consumption. C. Relative change in alcohol consumption. Values are mean with standard error of mean.

＜資料番号 5.3.5.1-06：Text Figure 18，14.2.1.5 より作成＞

フォローアップ期の TAC の推移を図 2.7.6.5.6-4 に示した。

フォローアップ期では，プラセボ群で TAC が平均 50 ドリンク/週程度を維持していたのに対し，ナルメフェン群では若干増加する傾向がみられたものの，投与群と時間の交互作用による解析で差は認められなかった（p ＝ 0.7450，反復測定による分散分析）（資料番号 5.3.5.1-06：14.2.1.19 参照）。

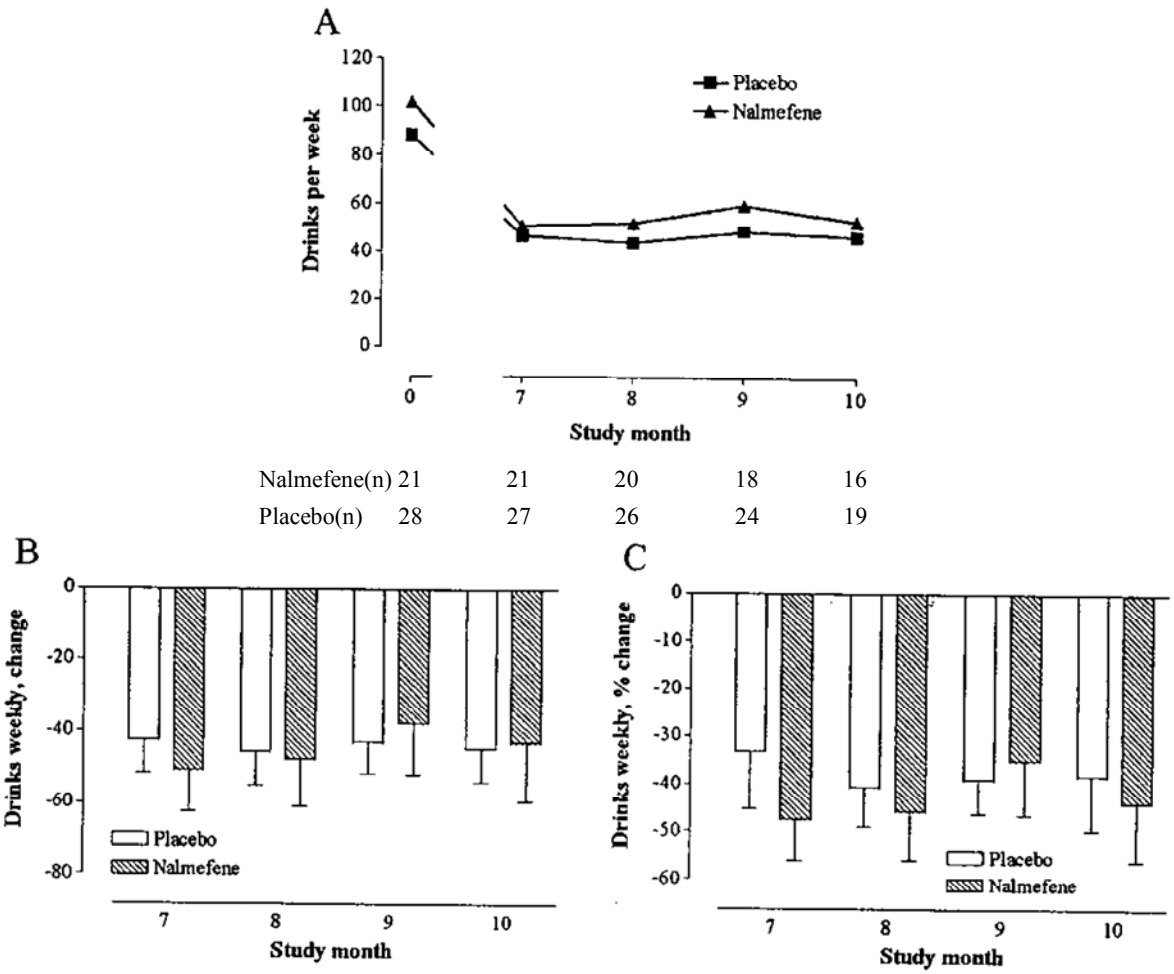


図 2.7.6.5.6-4　　TAC の推移－フォローアップ期－（ITT）

A. TAC by study month. B. Absolute change in alcohol consumption. C. Percent change in alcohol consumption. Values are mean with standard error of mean.

＜資料番号 5.3.5.1-06：Text Figure 21，14.2.1.19 より作成＞

その他の TLFB での飲酒評価項目の変化については，主要評価項目である HDD 数の結果と同様であった。

(c)　その他の評価項目

MCV，ALT，γ-GTP，及び%CDT の推移を図 2.7.6.5.6-5 に示した。

MCV，ALT，γ-GTP，%CDT のいずれもナルメフェン群とプラセボ群で差は認められなかった。

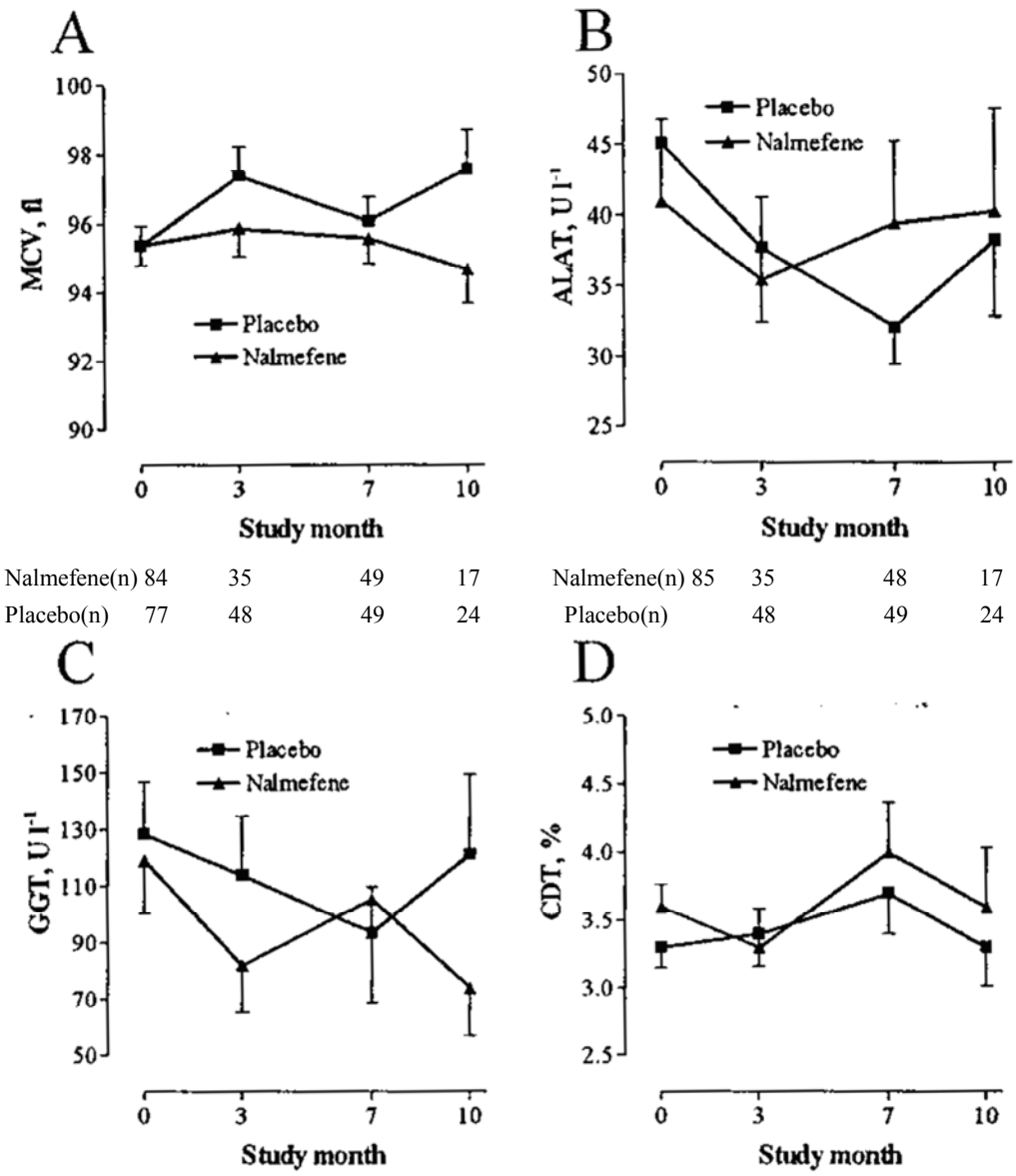


図 2.7.6.5.6-5　　MCV，ALT，γ-GTP，及び%CDT の推移－治療期，フォローアップ期－（ITT）

A. MCV B. ALT C. γ-GTP D. %CDT
Error bars are standard error of the mean.
＜資料番号 5.3.5.1-06：Text Figure 24，14.2.3.1，14.2.3.2，14.2.3.3，14.2.3.4 より作成＞

治療期の ADS スコアは，ナルメフェン群とプラセボ群で数値的にわずかな差が認められ，ナルメフェン群でプラセボ群より改善したが，いずれの投与群でも Month 7 までに中等度依存レベルから軽度－中等度依存レベルまで大幅に改善した（資料番号 5.3.5.1-06：Text Figure 25，14.2.4.1 参照）。

治療期の DrInC スコアも ADS スコアと同様に，ナルメフェン群でプラセボ群より改善した（資料番号 5.3.5.1-06：Text Figure 26，14.2.5.7 参照）。

ADS スコア及び DrInC スコアはフォローアップ期で更に改善した。

治療期の CGI スコアの推移を図 2.7.6.5.6-6 に示した。

被験者が評価した CGI は，ナルメフェン群でプラセボ群より改善した（p = 0.0038，LREG）（資料番号 5.3.5.1-06：14.2.6.2 参照）。医師が評価した CGI も，ナルメフェン群でプラセボ群より改善した（p = 0.0158，LREG）（資料番号 5.3.5.1-06：14.2.6.3 参照）。

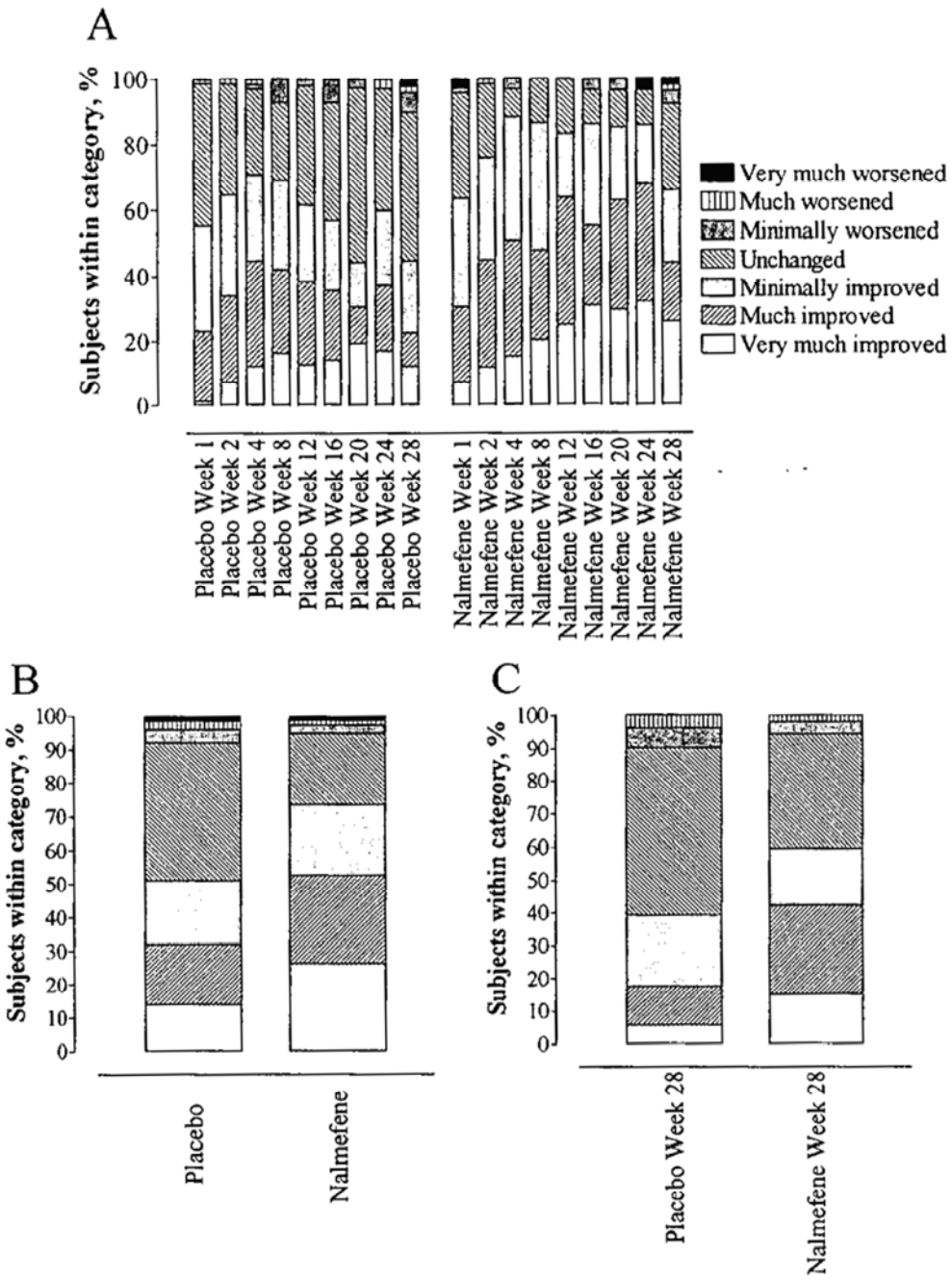


図 2.7.6.5.6-6　　CGI スコアの推移－治療期－（ITT）

A. Subject's evaluation over time. B. Subject's evaluation at the last evaluable time point. C. Investigator's evaluation at 28 weeks.

＜資料番号 5.3.5.1-06：Text Figure 28＞

その他の評価項目の多くで，ナルメフェン群とプラセボ群で差は認められなかった。

(5) 安全性

(a) 治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.5.6-13 に，1 日当たりの投与量を表 2.7.6.5.6-14 に，ナルメフェン群での 1 日当たりの投与量と曝露期間の関係を表 2.7.6.5.6-15 に示した。

投与期間の平均値及び中央値はナルメフェン群でプラセボ群より数週間短かった。治験薬の 1 日当たりの投与量の平均値及び中央値は，プラセボ群でナルメフェン群より高かった。

表 2.7.6.5.6-13　治験薬の曝露状況（ITT）

	Median	Mean	SD	1-7 d	8-14 d	15-28 d	29-84 d	85-168 d	>168 d	N
Placebo	117	117.2	77.5	2	4	12	15	12	33	78
Nalmefene	69.5	92.6	79.1	8	11	9	17	11	22	78

Key figures are days. Subject count is shown for duration categories.
＜資料番号 5.3.5.1-06：Text Table 37＞

表 2.7.6.5.6-14　治験薬の 1 日当たりの投与量（ITT）

	Median	Mean	SD	0<x ≤5	5<x ≤10	10<x ≤20	20<x ≤30	30<x	N
Placebo	19.9	19.7	9.3	6	9	32	21	10	78
Nalmefene	15.7	16.7	9.6	8	13	42	5	10	78

Key figures are mg equivalents. Subject count is shown for dose categories.
＜資料番号 5.3.5.1-06：Text Table 38＞

表 2.7.6.5.6-15　ナルメフェン群での 1 日当たりの投与量と曝露期間（ITT）

	Mean daily dose, mg											
Duration, days	0<x ≤5		5<x ≤10		10<x ≤20		20<x ≤30		30<x		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
1-7	-	-	1	1.3	7	9.0	-	-	-	-	8	10.3
8-14	3	3.8	2	2.6	6	7.7	-	-	-	-	11	14.1
15-28	-	-	1	1.3	6	7.7	2	2.6	-	-	9	11.5
29-84	3	3.8	3	3.8	9	11.5	2	2.6	-	-	17	21.8
85-168	1	1.3	4	5.1	3	3.8	2	2.6	1	1.3	11	14.1
≥169	1	1.3	2	2.6	6	7.7	4	5.1	9	11.5	22	28.2
Total	8	10.3	13	16.7	37	47.4	10	12.8	10	12.8	-	-

Number and percent of subjects is shown for each category.
＜資料番号 5.3.5.1-06：Text Table 39＞

(b) 有害事象

治療期に，いずれかの投与群で 4 例以上に発現した有害事象を表 2.7.6.5.6-16 に示した。また，

治療期に発現したすべての有害事象を表 2.7.6.5.6-19 に，重症度別有害事象及び副作用を表 2.7.6.5.6-20 に示した。

治療期での有害事象の発現割合は，ナルメフェン群 88.2%（75 例），プラセボ群 76.8%（63 例）であった。発現割合が高かった有害事象の器官別大分類は，胃腸障害，精神障害，及び神経系障害であった。発現割合が高かった有害事象は，悪心（ナルメフェン群 31.8%，プラセボ群 13.4%，以下同順），不眠症（18.8%，9.8%），浮動性めまい（17.6%，9.8%），頭痛（16.5%，19.5%），及び嘔吐（15.3%，7.3%）であり，ナルメフェン群での発現割合はすべて 15%以上であった。悪心，不眠症，浮動性めまい，及び嘔吐の発現割合はナルメフェン群でプラセボ群より高かった。（資料番号 5.3.5.1-06：Text Table 43）。頭痛はプラセボ群よりもナルメフェン群でより早い時期に発現した。発現割合が高かった有害事象の持続期間は，不眠症を除き短かった。ナルメフェン群で発現した不眠症の持続期間の中央値は 6.5 日で，その他は 1～2 日であった（資料番号 5.3.5.1-06：Text Table 46）。

治療期でナルメフェン群の 11 例及びプラセボ群の 2 例に，幻覚 NOS，解離，又は妄想症が発現した。ナルメフェン群で多く発現しており，ナルメフェンは有害な向精神作用を有する可能性が示唆された（資料番号 5.3.5.1-06：Text Table 53，54）。

表 2.7.6.5.6-16　いずれかの投与群で４例以上に発現した有害事象－治療期－(ITT)

Adverse event by preferred term	Treatment 28 weeks					
	Placebo			Nalmefene		
	Subjects		Events	Subjects		Events
	N	%	N	N	%	N
Any event	63	76.8	274	75	88.2	393
悪心	11	13.4	13	27	31.8	37
不眠症	8	9.8	9	16	18.8	17
浮動性めまい	8	9.8	9	15	17.6	21
頭痛	16	19.5	28	14	16.5	19
嘔吐NOS	6	7.3	6	13	15.3	18
嗜眠	2	2.4	2	8	9.4	8
鼻咽頭炎	4	4.9	4	8	9.4	8
疲労	6	7.3	6	7	8.2	8
睡眠障害NOS	1	1.2	1	7	8.2	7
多汗	4	4.9	4	7	8.2	7
食欲不振	-	-	-	6	7.1	7
解離	1	1.2	1	6	7.1	7
口内乾燥	-	-	-	6	7.1	6
食欲減退NOS	1	1.2	1	5	5.9	5
味覚異常	1	1.2	1	5	5.9	5
異常な夢	1	1.2	1	4	4.7	5
錯乱状態	-	-	-	4	4.7	4
便秘	5	6.1	5	4	4.7	4
倦怠感	-	-	-	4	4.7	4
動悸	1	1.2	1	4	4.7	4
錯感覚	1	1.2	2	4	4.7	4
発疹NOS	4	4.9	5	4	4.7	4
振戦	-	-	-	4	4.7	4
背部痛	4	4.9	5	3	3.5	3
下痢NOS	9	11.0	10	3	3.5	3
下気道感染NOS	6	7.3	7	3	3.5	3
挫傷	4	4.9	4	2	2.4	2
上腹部痛	5	6.1	6	-	-	-
胸痛	4	4.9	4	-	-	-

MedDRA/J Version 5.1
＜資料番号 5.3.5.1-06：Text Table 42＞

(c)　治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

治療期の重症度別有害事象及び副作用を表 2.7.6.5.6-20 に示した。

(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 2.7.6.5.6-17 に示した。

フォローアップ期に 1 例の死亡が報告された。

プラセボ群の 1 例（[redacted] 歳，[redacted]）が播種性癌により死亡した。この死亡に至った有害事象

の治験薬との関連性は「Unlikely」と判断された。

表 2.7.6.5.6-17　死亡例一覧表

Subject	Period	Days on Period	Preferred Term	Group	Relationship
[redacted]	Follow-up	71	播種性癌	Placebo	Unlikely

MedDRA/J Version 5.1
＜資料番号 5.3.5.1-06：Text Table 48＞

ii)　その他の重篤な有害事象

治療期で発現した重篤な有害事象を表 2.7.6.5.6-18 に，重篤及び重要な有害事象一覧表を表 2.7.6.5.6-21 に示した。

治療期で重篤な有害事象はナルメフェン群 1 例，プラセボ群 2 例に発現した。いずれも治験薬との関連性は否定された。

表 2.7.6.5.6-18　重篤な有害事象－治療期－（ITT）

		Nalmefene			Placebo			Total		
		Number of patients		Total events	Number of patients		Total events	Number of patients		Total events
SOC term	Preferred term	N	%	N	N	%	N	N	%	N
胃腸障害	膵炎NOS	1	1.2	1	1	1.2	1	2	1.2	2
	下痢NOS	-	-	-	1	1.2	1	1	0.6	1

MedDRA/J Version 5.1
＜資料番号 5.3.5.1-06：14.3.1.7＞

(e)　投与中止に至った有害事象

治療期で発現した重篤及び重要な有害事象一覧表（投与中止に至った有害事象を含む）を表 2.7.6.5.6-21 に示した。

治療期で投与中止に至った有害事象は 23 例に発現し，その内訳はナルメフェン群 20 例，プラセボ群 3 例であった。最もよく認められた投与中止に至った有害事象は悪心及び睡眠障害 NOS であった。

(f)　臨床検査

i)　治験期間を通しての臨床検査値

いずれの投与群でも臨床検査値に著しい変化は認められなかった。

臨床検査値の解析からは，ナルメフェンの臓器毒性や安全性の問題は示唆されなかった。

ii)　個々の臨床的に重要な異常

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

バイタルサインに重要な群間差は認められなかった。

(h) 心電図検査

ナルメフェン群で臨床的に重要な心電図の変動はなかった。プラセボ群では，1 例にスクリーニング時，Month 7，Month 10 で「陰性 T 波心房粗動又は心房細動」，1 例に Month 7 で第 III 誘導に「T 波平低化の増強」，1 例に Month 7 で「心室性期外収縮及び上室性期外収縮」及び「発作性心房細動」が認められた。

(i) ベックのうつ病調査票及び不安調査票

不安のスコアは，両投与群で同様に減少した（資料番号 5.3.5.1-06：Text Figure 29，14.3.6.5，参照）。うつ病のスコアはナルメフェン群でプラセボ群より改善した（$p = 0.0084$，反復測定による分散分析，投与群と時間の交互作用）（資料番号 5.3.5.1-06 : Text Figure 30，14.3.6.6 参照）。

(6) 結論

- 本治験の主要評価項目である HDD 数は，プラセボ群に比べてナルメフェン群で減少し，ナルメフェンはプラセボより飲酒量を低減させることが確認された。
- 被験者が評価した CGI では，ナルメフェン群でプラセボ群より主観的な改善効果が大きかった。
- 医師が評価した CGI でも，プラセボ群よりもナルメフェン群が優れていると評価された。
- 発現割合が高かった有害事象の持続期間は，不眠症を除き短かった。また，臨床検査値からはナルメフェンの安全性の問題は示唆されなかった。
- 幻覚 NOS，解離，妄想症が発現し，ナルメフェンは有害な向精神作用を有する可能性が示唆された。
- 不安及びうつ病のスコアから，ナルメフェンは不安及びうつ病を引き起こさなかった。
- 以上，多量飲酒者に 10 mg，20 mg 又は 40 mg を頓用した結果，ナルメフェンはプラセボよりも飲酒量を低減させた。また，多量飲酒者でナルメフェンは安全で忍容性は良好であった。

2.7.6.5.6.4　付録

(1)　有害事象

表 2.7.6.5.6-19　　すべての有害事象－治療期－（ITT）

		Nalmefene			Placebo			Total		
		Number of patients		Total events	Number of patients		Total events	Number of patients		Total events
SOC term	Preferred term	N	%	N	N	%	N	N	%	N
Any system organ class	Any event	75	88.2	393	63	76.8	274	138	82.6	667
心臓障害	Any event	6	7.1	6	4	4.9	6	10	6.0	12
	動悸	4	4.7	4	1	1.2	1	5	3.0	5
	不整脈NOS	1	1.2	1	-	-	-	1	0.6	1
	頻脈NOS	1	1.2	1	2	2.4	2	3	1.8	3
	心房細動	-	-	-	1	1.2	1	1	0.6	1
	上室性期外収縮	-	-	-	1	1.2	1	1	0.6	1
	心室性期外収縮	-	-	-	1	1.2	1	1	0.6	1
耳および迷路障害	Any event	1	1.2	1	1	1.2	1	2	1.2	2
	迷路炎NOS	1	1.2	1	-	-	-	1	0.6	1
	耳垢栓塞	-	-	-	1	1.2	1	1	0.6	1
眼障害	Any event	6	7.1	7	3	3.7	3	9	5.4	10
	眼精疲労	2	2.4	2	-	-	-	2	1.2	2
	眼刺激	2	2.4	3	-	-	-	2	1.2	3
	結膜炎	1	1.2	1	-	-	-	1	0.6	1
	霧視	1	1.2	1	1	1.2	1	2	1.2	2
	白内障	-	-	-	1	1.2	1	1	0.6	1
	視覚障害NOS	-	-	-	1	1.2	1	1	0.6	1
胃腸障害	Any event	44	51.8	88	29	35.4	56	73	43.7	144
	悪心	27	31.8	37	11	13.4	13	38	22.8	50
	嘔吐NOS	13	15.3	18	6	7.3	6	19	11.4	24
	口内乾燥	6	7.1	6	-	-	-	6	3.6	6
	便秘	4	4.7	4	5	6.1	5	9	5.4	9
	腹痛NOS	3	3.5	3	1	1.2	1	4	2.4	4
	下痢NOS	3	3.5	3	9	11.0	10	12	7.2	13
	消化不良	2	2.4	2	3	3.7	3	5	3.0	5
	口腔内潰瘍形成	2	2.4	2	-	-	-	2	1.2	2
	レッチング	2	2.4	3	-	-	-	2	1.2	3
	腹部不快感	1	1.2	1	1	1.2	1	2	1.2	2
	下腹部痛	1	1.2	1	-	-	-	1	0.6	1
	便失禁	1	1.2	2	-	-	-	1	0.6	2
	鼓腸	1	1.2	1	1	1.2	1	2	1.2	2
	胃腸炎NOS	1	1.2	1	1	1.2	1	2	1.2	2
	胃食道逆流性疾患	1	1.2	1	1	1.2	1	2	1.2	2
	膵炎NOS	1	1.2	1	1	1.2	1	2	1.2	2
	直腸出血	1	1.2	1	1	1.2	1	2	1.2	2
	齲歯NOS	1	1.2	1	-	-	-	1	0.6	1
	上腹部痛	-	-	-	5	6.1	6	5	3.0	6
	消化不良の増悪	-	-	-	1	1.2	1	1	0.6	1
	嚥下障害	-	-	-	1	1.2	1	1	0.6	1
	嚥下障害増悪	-	-	-	1	1.2	1	1	0.6	1
	排便回数増加	-	-	-	1	1.2	2	1	0.6	2
	軟便	-	-	-	1	1.2	1	1	0.6	1

表 2.7.6.5.6-19　すべての有害事象－治療期－（ITT）（続き）

		Nalmefene			Placebo			Total		
		Number of patients		Total events	Number of patients		Total events	Number of patients		Total events
SOC term	Preferred term	N	%	N	N	%	N	N	%	N
全身障害および投与局所様態	Any event	26	30.6	34	16	19.5	19	42	25.1	53
	嗜眠	8	9.4	8	2	2.4	2	10	6.0	10
	疲労	7	8.2	8	6	7.3	6	13	7.8	14
	倦怠感	4	4.7	4	-	-	-	4	2.4	4
	転倒	3	3.5	3	3	3.7	3	6	3.6	6
	悪寒	2	2.4	2	-	-	-	2	1.2	2
	口渇	2	2.4	2	2	2.4	2	4	2.4	4
	異常感	1	1.2	2	1	1.2	1	2	1.2	3
	冷感	1	1.2	1	-	-	-	1	0.6	1
	熱感	1	1.2	1	-	-	-	1	0.6	1
	歩行異常	1	1.2	1	-	-	-	1	0.6	1
	意味不明な障害NOS	1	1.2	1	-	-	-	1	0.6	1
	寝汗	1	1.2	1	-	-	-	1	0.6	1
	胸痛	-	-	-	4	4.9	4	4	2.4	4
	宿酔	-	-	-	1	1.2	1	1	0.6	1
免疫系障害	Any event	1	1.2	1	-	-	-	1	0.6	1
	季節性アレルギー	1	1.2	1	-	-	-	1	0.6	1
感染症および寄生虫症	Any event	12	14.1	16	11	13.4	13	23	13.8	29
	下気道感染NOS	3	3.5	3	6	7.3	7	9	5.4	10
	歯膿瘍	2	2.4	2	1	1.2	1	3	1.8	3
	上気道感染NOS	2	2.4	2	-	-	-	2	1.2	2
	耳の感染症NOS	1	1.2	1	-	-	-	1	0.6	1
	感染NOS	1	1.2	1	-	-	-	1	0.6	1
	インフルエンザ	1	1.2	1	2	2.4	2	3	1.8	3
	外耳炎NOS	1	1.2	3	-	-	-	1	0.6	3
	副鼻腔炎NOS	1	1.2	1	-	-	-	1	0.6	1
	尿路感染NOS	1	1.2	1	-	-	-	1	0.6	1
	ウイルス感染NOS	1	1.2	1	1	1.2	1	2	1.2	2
	眼感染症NOS	-	-	-	1	1.2	1	1	0.6	1
	気道感染NOS	-	-	-	1	1.2	1	1	0.6	1
傷害、中毒および処置合併症	Any event	6	7.1	6	6	7.3	6	12	7.2	12
	損傷NOS	2	2.4	2	-	-	-	2	1.2	2
	四肢損傷NOS	2	2.4	2	-	-	-	2	1.2	2
	頚部損傷NOS	1	1.2	1	-	-	-	1	0.6	1
	皮膚裂傷	1	1.2	1	1	1.2	1	2	1.2	2
	関節捻挫	-	-	-	3	3.7	3	3	1.8	3
	足関節部骨折	-	-	-	1	1.2	1	1	0.6	1
	手骨折	-	-	-	1	1.2	1	1	0.6	1

表 2.7.6.5.6-19　すべての有害事象－治療期－（ITT）（続き）

		Nalmefene			Placebo			Total		
		Number of patients		Total events	Number of patients		Total events	Number of patients		Total events
SOC term	Preferred term	N	%	N	N	%	N	N	%	N
臨床検査	Any event	6	7.1	8	7	8.5	8	13	7.8	16
	心拍数増加	2	2.4	2	-	-	-	2	1.2	2
	血中コレステロール増加	1	1.2	1	-	-	-	1	0.6	1
	血便	1	1.2	1	-	-	-	1	0.6	1
	血圧上昇	1	1.2	1	3	3.7	3	4	2.4	4
	心拍数不整	1	1.2	2	1	1.2	1	2	1.2	3
	体重増加	1	1.2	1	-	-	-	1	0.6	1
	血中トリグリセリド増加	-	-	-	1	1.2	1	1	0.6	1
	心電図T波振幅増加	-	-	-	1	1.2	1	1	0.6	1
	肝機能検査NOS異常	-	-	-	1	1.2	1	1	0.6	1
	体重減少	-	-	-	1	1.2	1	1	0.6	1
代謝および栄養障害	Any event	12	14.1	14	5	6.1	5	17	10.2	19
	食欲不振	6	7.1	7	-	-	-	6	3.6	7
	食欲減退NOS	5	5.9	5	1	1.2	1	6	3.6	6
	食欲亢進NOS	1	1.2	1	-	-	-	1	0.6	1
	痛風増悪	1	1.2	1	1	1.2	1	2	1.2	2
	食物欲求	-	-	-	1	1.2	1	1	0.6	1
	痛風	-	-	-	1	1.2	1	1	0.6	1
	高脂血症NOS	-	-	-	1	1.2	1	1	0.6	1
筋骨格系および結合組織障害	Any event	14	16.5	14	11	13.4	16	25	15.0	30
	背部痛	3	3.5	3	4	4.9	5	7	4.2	8
	筋痙攣	2	2.4	2	1	1.2	1	3	1.8	3
	筋攣縮	2	2.4	2	-	-	-	2	1.2	2
	関節痛	1	1.2	1	2	2.4	2	3	1.8	3
	関節炎NOS	1	1.2	1	-	-	-	1	0.6	1
	バニオン	1	1.2	1	-	-	-	1	0.6	1
	局所腫脹	1	1.2	1	-	-	-	1	0.6	1
	頚部痛	1	1.2	1	1	1.2	2	2	1.2	3
	足部痛	1	1.2	1	-	-	-	1	0.6	1
	坐骨神経痛	1	1.2	1	-	-	-	1	0.6	1
	背部痛増悪	-	-	-	2	2.4	2	2	1.2	2
	筋骨格系胸痛	-	-	-	1	1.2	1	1	0.6	1
	筋骨格硬直	-	-	-	1	1.2	1	1	0.6	1
	筋痛	-	-	-	1	1.2	1	1	0.6	1
	腫脹NOS	-	-	-	1	1.2	1	1	0.6	1
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）	Any event	1	1.2	1	-	-	-	1	0.6	1
	皮膚乳頭腫	1	1.2	1	-	-	-	1	0.6	1
神経系障害	Any event	39	45.9	67	28	34.1	49	67	40.1	116
	坐骨神経痛	-	-	-	1	1.2	1	1	0.6	1
	浮動性めまい	15	17.6	21	8	9.8	9	23	13.8	30
	頭痛	14	16.5	19	16	19.5	28	30	18.0	47
	味覚異常	5	5.9	5	1	1.2	1	6	3.6	6
	錯感覚	4	4.7	4	1	1.2	2	5	3.0	6
	振戦	4	4.7	4	-	-	-	4	2.4	4
	注意力障害	2	2.4	2	-	-	-	2	1.2	2
	感覚障害NOS	2	2.4	2	1	1.2	1	3	1.8	3
	傾眠	2	2.4	2	1	1.2	1	3	1.8	3
	平衡障害NOS	1	1.2	1	-	-	-	1	0.6	1

表 2.7.6.5.6-19　すべての有害事象－治療期－（ITT）（続き）

		Nalmefene			Placebo			Total		
		Number of patients		Total events	Number of patients		Total events	Number of patients		Total events
SOC term	Preferred term	N	%	N	N	%	N	N	%	N
神経系障害	意識レベルの低下	1	1.2	1	-	-	-	1	0.6	1
	頭部不快感	1	1.2	2	-	-	-	1	0.6	2
	記憶障害	1	1.2	1	1	1.2	1	2	1.2	2
	落ち着きのなさ	1	1.2	1	-	-	-	1	0.6	1
	失神	1	1.2	2	-	-	-	1	0.6	2
	意識消失	-	-	-	2	2.4	2	2	1.2	2
	片頭痛NOS	-	-	-	1	1.2	1	1	0.6	1
	鎮静	-	-	-	1	1.2	1	1	0.6	1
	回転性眩暈	-	-	-	1	1.2	1	1	0.6	1
精神障害	Any event	49	57.6	85	21	25.6	30	70	41.9	115
	不眠症	16	18.8	17	8	9.8	9	24	14.4	26
	睡眠障害NOS	7	8.2	7	1	1.2	1	8	4.8	8
	解離	6	7.1	7	1	1.2	1	7	4.2	8
	異常な夢	4	4.7	5	1	1.2	1	5	3.0	6
	錯乱状態	4	4.7	4	-	-	-	4	2.4	4
	不安	3	3.5	3	-	-	-	3	1.8	3
	うつ病の増悪	3	3.5	3	-	-	-	3	1.8	3
	失見当識	3	3.5	3	-	-	-	3	1.8	3
	リビドー減退	3	3.5	3	-	-	-	3	1.8	3
	悪夢	3	3.5	3	1	1.2	2	4	2.4	5
	パニック発作	3	3.5	6	-	-	-	3	1.8	6
	攻撃性	2	2.4	4	1	1.2	1	3	1.8	5
	激越	2	2.4	2	-	-	-	2	1.2	2
	幻覚NOS	2	2.4	4	1	1.2	1	3	1.8	5
	リビドー亢進	2	2.4	2	-	-	-	2	1.2	2
	気分動揺	2	2.4	2	-	-	-	2	1.2	2
	うつ病	1	1.2	1	2	2.4	2	3	1.8	3
	高揚状態	1	1.2	1	-	-	-	1	0.6	1
	多幸気分	1	1.2	1	-	-	-	1	0.6	1
	幻聴	1	1.2	1	-	-	-	1	0.6	1
	幻視	1	1.2	1	-	-	-	1	0.6	1
	易刺激性	1	1.2	1	3	3.7	3	4	2.4	4
	妄想症	1	1.2	1	-	-	-	1	0.6	1
	人格変化	1	1.2	1	-	-	-	1	0.6	1
	ストレス症状	1	1.2	1	-	-	-	1	0.6	1
	涙ぐむ	1	1.2	1	1	1.2	1	2	1.2	2
	抑うつ気分	-	-	-	2	2.4	2	2	1.2	2
	感情不安定	-	-	-	1	1.2	1	1	0.6	1
	アルコール離脱症候群	-	-	-	1	1.2	1	1	0.6	1
	怒り	-	-	-	1	1.2	1	1	0.6	1
	不安増悪	-	-	-	1	1.2	1	1	0.6	1
	死別反応	-	-	-	1	1.2	1	1	0.6	1
	気分変動NOS	-	-	-	1	1.2	1	1	0.6	1

表 2.7.6.5.6-19　すべての有害事象－治療期－（ITT）（続き）

		Nalmefene			Placebo			Total		
		Number of patients		Total events	Number of patients		Total events	Number of patients		Total events
SOC term	Preferred term	N	%	N	N	%	N	N	%	N
腎および尿路障害	Any event	4	4.7	4	1	1.2	1	5	3.0	5
	着色尿	1	1.2	1	-	-	-	1	0.6	1
	排尿困難	1	1.2	1	-	-	-	1	0.6	1
	尿意切迫	1	1.2	1	-	-	-	1	0.6	1
	蛋白尿	1	1.2	1	-	-	-	1	0.6	1
	血尿	-	-	-	1	1.2	1	1	0.6	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Any event	13	15.3	15	19	23.2	23	32	19.2	38
	鼻咽頭炎	8	9.4	8	4	4.9	4	12	7.2	12
	咳嗽	2	2.4	2	3	3.7	3	5	3.0	5
	呼吸困難NOS	2	2.4	2	3	3.7	3	5	3.0	5
	カタル	1	1.2	1	2	2.4	2	3	1.8	3
	咽喉乾燥	1	1.2	1	-	-	-	1	0.6	1
	喘鳴音	1	1.2	1	1	1.2	1	2	1.2	2
	咽頭炎	-	-	-	3	3.7	3	3	1.8	3
	鼻出血	-	-	-	1	1.2	1	1	0.6	1
	喀血	-	-	-	1	1.2	1	1	0.6	1
	鼻閉	-	-	-	1	1.2	1	1	0.6	1
	湿性咳嗽	-	-	-	1	1.2	1	1	0.6	1
	鼻炎NOS	-	-	-	1	1.2	1	1	0.6	1
	変色痰	-	-	-	1	1.2	1	1	0.6	1
	咽喉絞扼感	-	-	-	1	1.2	1	1	0.6	1
皮膚および皮下組織障害	Any event	20	23.5	23	20	24.4	26	40	24.0	49
	寝汗	2	2.4	2	2	2.4	2	4	2.4	4
	皮膚裂傷	-	-	-	1	1.2	1	1	0.6	1
	多汗	7	8.2	7	4	4.9	4	11	6.6	11
	発疹NOS	4	4.7	4	4	4.9	5	8	4.8	9
	挫傷	2	2.4	2	4	4.9	4	6	3.6	6
	そう痒症	2	2.4	2	-	-	-	2	1.2	2
	脱毛症	1	1.2	1	-	-	-	1	0.6	1
	紅斑	1	1.2	1	-	-	-	1	0.6	1
	乾癬増悪	1	1.2	1	1	1.2	1	2	1.2	2
	全身性皮疹	1	1.2	1	-	-	-	1	0.6	1
	斑状皮疹	1	1.2	1	-	-	-	1	0.6	1
	そう痒性皮疹	1	1.2	1	1	1.2	1	2	1.2	2
	皮膚炎NOS	-	-	-	1	1.2	1	1	0.6	1
	湿疹	-	-	-	1	1.2	1	1	0.6	1
	顔面浮腫	-	-	-	1	1.2	1	1	0.6	1
	せつ	-	-	-	1	1.2	1	1	0.6	1
	挫傷発生の増加傾向	-	-	-	1	1.2	1	1	0.6	1
	爪の障害NOS	-	-	-	1	1.2	1	1	0.6	1
	皮膚病変NOS	-	-	-	1	1.2	1	1	0.6	1
	皮膚異常臭	-	-	-	1	1.2	1	1	0.6	1
外科および内科処置	Any event	2	2.4	2	-	-	-	2	1.2	2
	白内障による水晶体摘出	1	1.2	1	-	-	-	1	0.6	1
	抜歯NOS	1	1.2	1	-	-	-	1	0.6	1

表 2.7.6.5.6-19　すべての有害事象－治療期－（ITT）（続き）

		Nalmefene			Placebo			Total		
		Number of patients		Total events	Number of patients		Total events	Number of patients		Total events
SOC term	Preferred term	N	%	N	N	%	N	N	%	N
血管障害	Any event	1	1.2	1	7	8.5	7	8	4.8	8
	高血圧NOS	1	1.2	1	2	2.4	2	3	1.8	3
	ほてりNOS	-	-	-	3	3.7	3	3	1.8	3
	吐血	-	-	-	1	1.2	1	1	0.6	1
	高血圧増悪	-	-	-	1	1.2	1	1	0.6	1
血液およびリンパ系障害	Any event	-	-	-	1	1.2	1	1	0.6	1
	大赤血球症	-	-	-	1	1.2	1	1	0.6	1
肝胆道系障害	Any event	-	-	-	1	1.2	1	1	0.6	1
	肝障害NOS	-	-	-	1	1.2	1	1	0.6	1
生殖系および乳房障害	Any event	-	-	-	2	2.4	2	2	1.2	2
	性交後出血	-	-	-	1	1.2	1	1	0.6	1
	膣出血	-	-	-	1	1.2	1	1	0.6	1
社会環境	Any event	-	-	-	1	1.2	1	1	0.6	1
	作業能力障害者	-	-	-	1	1.2	1	1	0.6	1

MedDRA/J Version 5.1

＜資料番号 5.3.5.1-06：14.3.1.2＞

(2) 重症度別有害事象及び副作用

表 2.7.6.5.6-20 重症度別有害事象及び副作用－治療期－（ITT）

Treatment = Nalmefene

		Patients reporting event		Severity of event			Relationship			Outcome		
SOC term	Preferred term	N	%	Mild	Mode-rate	Severe	Pos-sible	Pro-bable	Unli-kely	Resolved, no sequelae	Not known	Resolved, with sequelae
心臓障害	不整脈NOS	1	1.2	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	動悸	4	4.7	1	3	-	1	3	-	4	-	-
	頻脈NOS	1	1.2	-	1	-	-	-	1	1	-	-
耳および迷路障害	迷路炎NOS	1	1.2	-	1	-	-	-	1	1	-	-
眼障害	眼精疲労	2	2.4	2	-	-	2	-	-	2	-	-
	結膜炎	1	1.2	1	-	-	-	-	1	-	1	-
	眼刺激	2	2.4	3	-	-	-	-	3	2	-	-
	霧視	1	1.2	1	-	-	1	-	-	1	-	-
胃腸障害	腹部不快感	1	1.2	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	腹痛NOS	3	3.5	1	2	-	2	-	1	2	1	-
	下腹部痛	1	1.2	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	便秘	4	4.7	4	-	-	4	-	-	3	-	-
	下痢NOS	3	3.5	2	1	-	2	1	-	3	-	-
	口内乾燥	6	7.1	6	-	-	4	2	-	5	1	-
	消化不良	2	2.4	-	2	-	1	-	1	1	-	-
	便失禁	1	1.2	-	-	2	2	-	-	2	-	-
	鼓腸	1	1.2	-	-	1	1	-	-	1	-	-
	胃腸炎NOS	1	1.2	-	1	-	-	-	1	1	-	-
	胃食道逆流性疾患	1	1.2	-	1	-	1	-	-	1	-	-
	口腔内潰瘍形成	2	2.4	1	-	1	-	-	2	2	-	-
	悪心	27	31.8	20	16	1	26	10	1	33	4	-
	膵炎NOS	1	1.2	-	-	1	-	-	1	-	-	-
	直腸出血	1	1.2	-	1	-	-	-	1	1	-	-
	レッチング	2	2.4	3	-	-	2	1	-	2	1	-
	齲歯NOS	1	1.2	-	1	-	-	-	1	1	-	-
	嘔吐NOS	13	15.3	8	8	2	14	3	1	17	-	-
全身障害および投与局所様態	転倒	3	3.5	-	1	2	-	-	3	1	1	1
	疲労	7	8.2	3	5	-	7	1	-	7	1	-
	異常感	1	1.2	2	-	-	2	-	-	1	1	-
	冷感	1	1.2	-	1	-	1	-	-	1	-	-
	熱感	1	1.2	1	-	-	-	-	1	1	-	-
	歩行異常	1	1.2	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	意味不明な障害NOS	1	1.2	-	-	1	1	-	-	1	-	-
	嗜眠	8	9.4	3	3	1	6	2	-	7	-	-
	倦怠感	4	4.7	-	3	-	-	2	2	4	-	-
	寝汗	1	1.2	-	1	-	-	-	1	-	1	-
	悪寒	2	2.4	1	-	-	1	1	-	2	-	-
	口渇	2	2.4	1	1	-	2	-	-	2	-	-
免疫系障害	季節性アレルギー	1	1.2	-	1	-	-	-	1	1	-	-

表 2.7.6.5.6-20　重症度別有害事象及び副作用－治療期－（ITT）（続き）

Treatment = Nalmefene

SOC term	Preferred term	Patients reporting event N	%	Severity of event Mild	Mode-rate	Severe	Relationship Pos-sible	Pro-bable	Unli-kely	Outcome Resolved, no sequelae	Not known	Resolved, with sequelae
感染症および寄生虫症	耳の感染症NOS	1	1.2	1	-	-	-	-	1	1	-	-
	感染NOS	1	1.2	-	1	-	-	-	1	1	-	-
	インフルエンザ	1	1.2	-	-	1	-	-	1	1	-	-
	下気道感染NOS	3	3.5	1	1	1	-	-	3	3	-	-
	外耳炎NOS	1	1.2	-	3	-	-	-	3	3	-	-
	副鼻腔炎NOS	1	1.2	1	-	-	-	-	1	1	-	-
	歯膿瘍	2	2.4	-	1	1	-	-	2	2	-	-
	上気道感染NOS	2	2.4	1	1	-	-	-	2	2	-	-
	尿路感染NOS	1	1.2	1	-	-	-	-	1	1	-	-
	ウイルス感染NOS	1	1.2	-	1	-	-	-	1	1	-	-
傷害、中毒および処置合併症	損傷NOS	2	2.4	-	2	-	-	-	2	1	1	-
	四肢損傷NOS	2	2.4	1	1	-	-	-	2	2	-	-
	頚部損傷NOS	1	1.2	-	1	-	-	-	1	1	-	-
	皮膚裂傷	1	1.2	-	1	-	-	-	1	1	-	-
臨床検査	血中コレステロール増加	1	1.2	-	1	-	-	-	1	-	-	1
	血便	1	1.2	-	1	-	1	-	-	1	-	-
	血圧上昇	1	1.2	-	1	-	1	-	-	-	-	-
	心拍数増加	2	2.4	1	-	1	2	-	-	1	1	-
	心拍数不整	1	1.2	1	1	-	2	-	-	-	-	1
	体重増加	1	1.2	-	1	-	1	-	-	-	-	-
代謝および栄養障害	食欲不振	6	7.1	4	3	-	3	4	-	6	1	-
	食欲減退NOS	5	5.9	4	-	1	4	-	1	2	3	-
	食欲亢進NOS	1	1.2	-	-	1	1	-	-	1	-	-
	痛風増悪	1	1.2	-	1	-	-	-	1	1	-	-
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	1	1.2	-	1	-	-	-	1	-	1	-
	関節炎NOS	1	1.2	-	1	-	-	-	1	-	-	-
	背部痛	3	3.5	1	1	1	-	-	3	3	-	-
	バニオン	1	1.2	-	1	-	-	-	1	-	-	-
	局所腫脹	1	1.2	1	-	-	-	-	1	-	-	-
	筋痙攣	2	2.4	-	-	1	-	1	1	2	-	-
	筋攣縮	2	2.4	2	-	-	-	-	2	2	-	-
	頚部痛	1	1.2	1	-	-	-	-	1	1	-	-
	足部痛	1	1.2	1	-	-	-	-	1	1	-	-
	坐骨神経痛	1	1.2	1	-	-	-	-	1	1	-	-
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）	皮膚乳頭腫	1	1.2	1	-	-	-	-	1	1	-	-
神経系障害	平衡障害NOS	1	1.2	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	意識レベルの低下	1	1.2	1	-	-	-	1	-	1	-	-
	注意力障害	2	2.4	-	1	-	-	2	-	2	-	-
	浮動性めまい	15	17.6	9	7	3	12	8	1	21	-	-
	味覚異常	5	5.9	4	1	-	2	3	-	3	2	-
	頭部不快感	1	1.2	1	1	-	2	-	-	2	-	-
	頭痛	14	16.5	12	5	2	12	5	2	19	-	-
	記憶障害	1	1.2	-	-	1	-	-	1	-	1	-
	錯感覚	4	4.7	3	-	1	2	-	2	2	1	-
	落ち着きのなさ	1	1.2	1	-	-	-	-	1	1	-	-
	感覚障害NOS	2	2.4	1	1	-	1	1	-	1	1	-
	傾眠	2	2.4	1	1	-	2	-	-	2	-	-
	失神	1	1.2	1	1	-	1	-	1	2	-	-
	振戦	4	4.7	1	3	-	3	-	1	3	-	-

表 2.7.6.5.6-20　重症度別有害事象及び副作用－治療期－（ITT）（続き）

Treatment = Nalmefene

SOC term	Preferred term	Patients reporting event N	%	Severity of event Mild	Mode-rate	Severe	Relationship Pos-sible	Pro-bable	Unli-kely	Outcome Resolved, no sequelae	Not known	Resolved, with sequelae
精神障害	異常な夢	4	4.7	-	4	1	-	5	-	4	-	-
	攻撃性	2	2.4	1	3	-	1	1	2	3	-	-
	激越	2	2.4	-	1	1	1	1	-	2	-	-
	不安	3	3.5	1	1	1	1	1	1	1	2	-
	錯乱状態	4	4.7	1	3	-	3	1	-	3	1	-
	うつ病	1	1.2	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	うつ病の増悪	3	3.5	-	2	1	1	-	2	-	2	-
	失見当識	3	3.5	-	2	1	2	1	-	3	-	-
	解離	6	7.1	1	5	-	2	5	-	6	1	-
	高揚状態	1	1.2	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	多幸気分	1	1.2	-	1	-	1	-	-	1	-	-
	幻覚NOS	2	2.4	-	4	-	1	-	3	4	-	-
	幻聴	1	1.2	-	-	1	-	1	-	1	-	-
	幻視	1	1.2	-	1	-	1	-	-	1	-	-
	不眠症	16	18.8	5	10	2	10	1	6	15	1	-
	易刺激性	1	1.2	-	1	-	-	1	-	-	1	-
	リビドー減退	3	3.5	1	2	-	1	1	1	1	1	-
	リビドー亢進	2	2.4	1	-	1	2	-	-	2	-	-
	気分動揺	2	2.4	2	-	-	2	-	-	1	1	-
	悪夢	3	3.5	1	2	-	2	1	-	3	-	-
	パニック発作	3	3.5	2	4	-	5	1	-	6	-	-
	妄想症	1	1.2	-	-	1	1	-	-	1	-	-
	人格変化	1	1.2	1	-	-	1	-	-	-	1	-
	睡眠障害NOS	7	8.2	4	3	-	5	2	-	6	1	-
	ストレス症状	1	1.2	-	1	-	-	-	1	1	-	-
	涙ぐむ	1	1.2	-	1	-	-	-	1	1	-	-
腎および尿路障害	着色尿	1	1.2	-	1	-	1	-	-	1	-	-
	排尿困難	1	1.2	-	1	-	-	-	1	1	-	-
	尿意切迫	1	1.2	-	-	1	-	1	-	1	-	-
	蛋白尿	1	1.2	1	-	-	-	-	1	-	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	カタル	1	1.2	1	-	-	-	-	1	-	-	-
	咳嗽	2	2.4	2	-	-	-	-	2	2	-	-
	咽喉乾燥	1	1.2	1	-	-	-	-	1	-	1	-
	呼吸困難NOS	2	2.4	-	1	1	1	1	-	2	-	-
	鼻咽頭炎	8	9.4	5	3	-	-	-	8	7	1	-
	喘鳴音	1	1.2	-	1	-	-	-	1	-	-	-
皮膚および皮下組織障害	脱毛症	1	1.2	1	-	-	1	-	-	-	-	-
	挫傷	2	2.4	-	-	2	-	-	2	2	-	-
	紅斑	1	1.2	1	-	-	1	-	-	-	-	-
	寝汗	2	2.4	-	2	-	1	-	1	-	-	-
	そう痒症	2	2.4	2	-	-	-	-	2	1	-	-
	乾癬増悪	1	1.2	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	発疹NOS	4	4.7	3	1	-	2	-	2	2	-	-
	全身性皮疹	1	1.2	-	-	1	1	-	-	1	-	-
	斑状皮疹	1	1.2	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	そう痒性皮疹	1	1.2	-	1	-	1	-	-	1	-	-
	多汗	7	8.2	1	5	-	5	1	1	6	1	-
外科および内科処置	白内障による水晶体摘出	1	1.2	-	1	-	-	-	1	1	-	-
	抜歯NOS	1	1.2	-	-	1	-	-	1	1	-	-
血管障害	高血圧NOS	1	1.2	1	-	-	-	-	1	-	-	-

表 2.7.6.5.6-20　重症度別有害事象及び副作用－治療期－（ITT）（続き）

Treatment = Placebo

SOC term	Preferred term	Patients reporting event N	%	Severity of event Mild	Mode-rate	Severe	Relationship Pos-sible	Pro-bable	Unli-kely	Outcome Resolved, no sequelae	Not known	Resolved, with sequelae
血液およびリンパ系障害	大赤血球症	1	1.2	1	-	-	-	-	1	-	1	-
心臓障害	心房細動	1	1.2	1	-	-	1	-	-	-	-	-
	動悸	1	1.2	-	1	-	1	-	-	1	-	-
	上室性期外収縮	1	1.2	1	-	-	-	-	1	-	-	-
	頻脈NOS	2	2.4	2	-	-	1	-	1	2	-	-
	心室性期外収縮	1	1.2	1	-	-	1	-	-	-	-	-
耳および迷路障害	耳垢栓塞	1	1.2	1	-	-	-	-	1	1	-	-
眼障害	白内障	1	1.2	-	1	-	-	-	1	-	-	-
	霧視	1	1.2	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	視覚障害NOS	1	1.2	1	-	-	-	-	1	1	-	-
胃腸障害	腹部不快感	1	1.2	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	腹痛NOS	1	1.2	-	1	-	1	-	-	1	-	-
	上腹部痛	5	6.1	1	4	1	1	1	4	4	1	-
	便秘	5	6.1	2	3	-	3	-	2	5	-	-
	下痢NOS	9	11.0	2	5	3	4	-	6	8	2	-
	消化不良	3	3.7	2	1	-	1	-	2	1	2	-
	消化不良の増悪	1	1.2	-	1	-	-	-	1	1	-	-
	嚥下障害	1	1.2	1	-	-	-	-	1	1	-	-
	嚥下障害増悪	1	1.2	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	鼓腸	1	1.2	1	-	-	1	-	-	-	1	-
	排便回数増加	1	1.2	1	1	-	2	-	-	2	-	-
	胃腸炎NOS	1	1.2	-	1	-	-	-	1	1	-	-
	胃食道逆流性疾患	1	1.2	-	1	-	-	-	1	-	1	-
	軟便	1	1.2	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	悪心	11	13.4	6	7	-	8	3	2	12	-	-
	膵炎NOS	1	1.2	-	-	1	-	-	1	-	-	1
	直腸出血	1	1.2	-	1	-	-	-	1	1	-	-
	嘔吐NOS	6	7.3	2	3	1	1	1	4	6	-	-
全身障害および投与局所様態	胸痛	4	4.9	1	3	-	1	-	3	4	-	-
	転倒	3	3.7	1	1	1	-	-	3	2	-	1
	疲労	6	7.3	4	2	-	4	-	2	3	3	-
	異常感	1	1.2	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	宿酔	1	1.2	-	1	-	-	1	-	1	-	-
	嗜眠	2	2.4	1	1	-	1	-	1	1	1	-
	口渇	2	2.4	1	-	1	2	-	-	1	-	-
肝胆道系障害	肝障害NOS	1	1.2	-	1	-	-	-	1	-	1	-
感染症および寄生虫症	眼感染症NOS	1	1.2	1	-	-	-	-	1	1	-	-
	インフルエンザ	2	2.4	-	2	-	-	-	2	2	-	-
	下気道感染NOS	6	7.3	-	6	1	-	-	7	5	1	1
	気道感染NOS	1	1.2	-	1	-	-	-	1	-	-	-
	歯膿瘍	1	1.2	-	1	-	-	-	1	1	-	-
	ウイルス感染NOS	1	1.2	-	1	-	-	-	1	1	-	-
傷害、中毒および処置合併症	足関節部骨折	1	1.2	-	1	-	-	-	1	-	-	1
	手骨折	1	1.2	-	1	-	-	-	1	1	-	-
	関節捻挫	3	3.7	-	2	1	-	-	3	2	1	-
	皮膚裂傷	1	1.2	-	1	-	-	-	1	1	-	-

表 2.7.6.5.6-20　重症度別有害事象及び副作用－治療期－（ITT）（続き）

Treatment = Placebo

		Patients reporting event		Severity of event			Relationship			Outcome		
SOC term	Preferred term	N	%	Mild	Mode-rate	Severe	Pos-sible	Pro-bable	Unli-kely	Resolved, no sequelae	Not known	Resolved, with sequelae
臨床検査	血圧上昇	3	3.7	2	1	-	3	-	-	1	1	-
	血中トリグリセリド増加	1	1.2	-	1	-	1	-	-	-	-	-
	心電図T波振幅増加	1	1.2	-	-	-	-	-	-	-	1	-
	心拍数不整	1	1.2	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	肝機能検査NOS異常	1	1.2	-	1	-	1	-	-	1	-	-
	体重減少	1	1.2	-	1	-	1	-	-	1	-	-
代謝および栄養障害	食欲減退NOS	1	1.2	1	-	-	-	-	1	-	-	-
	食物欲求	1	1.2	1	-	-	-	-	1	-	-	-
	痛風	1	1.2	-	1	-	-	-	1	1	-	-
	痛風増悪	1	1.2	-	1	-	-	-	1	-	-	-
	高脂血症NOS	1	1.2	1	-	-	-	-	1	-	-	-
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	2	2.4	-	1	-	-	-	2	1	-	-
	背部痛	4	4.9	1	3	1	-	-	5	4	-	-
	背部痛増悪	2	2.4	-	1	1	-	-	2	-	-	1
	筋痙攣	1	1.2	-	1	-	-	-	1	-	-	-
	筋骨格系胸痛	1	1.2	-	1	-	-	-	1	1	-	-
	筋骨格硬直	1	1.2	1	-	-	-	-	1	1	-	-
	筋痛	1	1.2	1	-	-	-	-	1	1	-	-
	頚部痛	1	1.2	1	1	-	-	-	2	2	-	-
	腫脹NOS	1	1.2	-	-	1	-	-	1	-	1	-
神経系障害	浮動性めまい	8	9.8	4	5	-	8	-	1	6	2	-
	味覚異常	1	1.2	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	頭痛	16	19.5	9	15	4	11	1	16	24	2	-
	意識消失	2	2.4	-	-	2	2	-	-	2	-	-
	記憶障害	1	1.2	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	片頭痛NOS	1	1.2	-	1	-	-	-	1	1	-	-
	錯感覚	1	1.2	2	-	-	2	-	-	1	-	-
	坐骨神経痛	1	1.2	-	1	-	-	-	1	-	-	-
	鎮静	1	1.2	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	感覚障害NOS	1	1.2	-	1	-	-	-	1	1	-	-
	傾眠	1	1.2	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	回転性眩暈	1	1.2	1	-	-	1	-	-	1	-	-
精神障害	異常な夢	1	1.2	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	感情不安定	1	1.2	1	-	-	1	-	-	-	-	-
	攻撃性	1	1.2	-	1	-	1	-	-	1	-	-
	アルコール離脱症候群	1	1.2	-	-	1	-	-	1	1	-	-
	怒り	1	1.2	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	不安増悪	1	1.2	-	-	1	1	-	-	-	1	-
	死別反応	1	1.2	-	1	-	-	-	1	-	-	-
	抑うつ気分	2	2.4	-	2	-	-	-	2	2	-	-
	うつ病	2	2.4	1	1	-	1	-	1	-	2	-
	解離	1	1.2	-	-	1	-	1	-	1	-	-
	幻覚NOS	1	1.2	-	-	1	-	-	1	1	-	-
	不眠症	8	9.8	3	3	3	5	1	3	4	1	-

表 2.7.6.5.6-20　重症度別有害事象及び副作用－治療期－（ITT）（続き）

Treatment = Placebo

		Patients reporting event		Severity of event			Relationship			Outcome		
SOC term	Preferred term	N	%	Mild	Mode-rate	Severe	Pos-sible	Pro-bable	Unli-kely	Resolved, no sequelae	Not known	Resolved, with sequelae
精神障害	易刺激性	3	3.7	1	1	1	3	-	-	1	2	-
	気分変動NOS	1	1.2	1	-	-	1	-	-	-	1	-
	悪夢	1	1.2	-	2	-	1	1	-	2	-	-
	睡眠障害NOS	1	1.2	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	涙ぐむ	1	1.2	-	1	-	-	-	1	1	-	-
腎および尿路障害	血尿	1	1.2	-	1	-	-	-	1	-	1	-
生殖系および乳房障害	性交後出血	1	1.2	1	-	-	-	-	1	1	-	-
	膣出血	1	1.2	-	-	1	-	-	1	-	1	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	カタル	2	2.4	-	2	-	1	-	1	1	-	-
	咳嗽	3	3.7	2	1	-	-	-	3	2	1	-
	呼吸困難NOS	3	3.7	2	1	-	1	-	2	2	-	1
	鼻出血	1	1.2	1	-	-	-	-	1	1	-	-
	喀血	1	1.2	1	-	-	-	-	1	-	1	-
	鼻閉	1	1.2	1	-	-	-	-	1	-	-	-
	鼻咽頭炎	4	4.9	2	2	-	-	-	4	4	-	-
	咽頭炎	3	3.7	1	2	-	-	-	3	2	1	-
	湿性咳嗽	1	1.2	-	1	-	-	-	1	1	-	-
	鼻炎NOS	1	1.2	-	1	-	-	-	1	1	-	-
	変色痰	1	1.2	-	1	-	-	-	1	-	1	-
	咽喉絞扼感	1	1.2	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	喘鳴音	1	1.2	-	1	-	-	-	1	-	1	-
皮膚および皮下組織障害	挫傷	4	4.9	2	2	-	1	-	3	4	-	-
	皮膚炎NOS	1	1.2	1	-	-	-	-	1	1	-	-
	湿疹	1	1.2	1	-	-	-	-	1	-	-	-
	顔面浮腫	1	1.2	1	-	-	1	-	-	-	1	-
	せつ	1	1.2	1	-	-	-	-	1	1	-	-
	挫傷発生の増加傾向	1	1.2	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	爪の障害NOS	1	1.2	-	-	1	-	-	1	1	-	-
	寝汗	2	2.4	1	1	-	-	-	2	-	2	-
	乾癬増悪	1	1.2	-	-	1	1	-	-	-	-	1
	発疹NOS	4	4.9	5	-	-	3	-	2	3	1	-
	そう痒性皮疹	1	1.2	-	1	-	1	-	-	1	-	-
	皮膚裂傷	1	1.2	-	1	-	-	-	1	1	-	-
	皮膚病変NOS	1	1.2	1	-	-	-	-	1	-	-	-
	皮膚異常臭	1	1.2	1	-	-	-	-	1	1	-	-
	多汗	4	4.9	3	1	-	4	-	-	2	2	-
社会環境	作業能力障害者	1	1.2	-	1	-	1	-	-	-	1	-
血管障害	吐血	1	1.2	-	-	1	-	-	1	1	-	-
	ほてりNOS	3	3.7	1	2	-	2	-	1	3	-	-
	高血圧NOS	2	2.4	-	2	-	-	-	2	-	2	-
	高血圧増悪	1	1.2	-	1	-	-	-	1	-	-	-

MedDRA/J Version 5.1

＜資料番号 5.3.5.1-06：14.3.1.4＞

(3) 重篤及び重要な有害事象一覧表

表 2.7.6.5.6-21 重篤及び重要な有害事象一覧表（ITT）

Patient	Treatment	SAE	Adverse events	Relationship to study drug	Severity	Frequency	Action study medication	Action other treatment	Randomisation date (DD/MM/YY)	Start date (DD/MM/YY)	Ongoing	End date (DD/MM/YY)	Outcome	SOC-term	Preferred term
[redacted]	Nalmefene		NIGHTMARES	POSSIBLE	MILD	INTERMITTENT	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	悪夢
			HEAVY EYES	POSSIBLE	MILD	INTERMITTENT	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	眼障害	眼精疲労
[redacted]	Nalmefene		INSOMNIA	UNLIKELY	MODERATE	INTERMITTENT	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	不眠症
			DIZZYNESS	PROBABLE	MILD	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	浮動性めまい
			INDIGESTION	UNLIKELY	MODERATE	INTERMITTENT	DISCONTINUED PERMANENTLY	MEDICATION ONLY	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	消化不良
			ABDOMINAL PAIN	POSSIBLE	MILD	INTERMITTENT	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	-	NOT KNOWN	胃腸障害	腹痛NOS
[redacted]	Nalmefene		SEVERE DISORIENTATION EPISODE	POSSIBLE	SEVERE	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	-	-	-	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	失見当識
			PARANOID	POSSIBLE	SEVERE	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	-	-	-	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	妄想症
[redacted]	Nalmefene		ABDO PAIN	POSSIBLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	腹痛NOS
[redacted]	Nalmefene		CHEST INFECTION	UNLIKELY	SEVERE	CONTINUOUS	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	感染症および寄生虫症	下気道感染NOS
[redacted]	Nalmefene		FEELING "AGGRESSIVE"	UNLIKELY	MODERATE	CONTINUOUS	DISCONTINUED PERMANENTLY	MEDICATION ONLY	[redacted]	[redacted]	ONGOING	-	-	精神障害	攻撃性
[redacted]	Nalmefene		NIGHTMARES	PROBABLE	MODERATE	CONTINUOUS	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	悪夢
[redacted]	Nalmefene		DIFFICULTY BREATHING	PROBABLE	SEVERE	CONTINUOUS	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	-	-	-	RESOLVED, NO SEQUELAE	呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難NOS
[redacted]	Nalmefene		HORRIBLE TASTE	PROBABLE	MODERATE	CONTINUOUS	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	味覚異常
			LOSS OF APPETITE	PROBABLE	MODERATE	CONTINUOUS	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	代謝および栄養障害	食欲不振

表 2.7.6.5.6-21　重篤及び重要な有害事象一覧表（ITT）（続き）

Pati-ent	Treat-ment	SAE	Adverse events	Relationship to study drug	Severity	Frequency	Action study medication	Action other treatment	Randomi-sation date (DD/MM/YY)	Start date (DD/MM/YY)	Ongoing	End date (DD/MM/YY)	Outcome	SOC-term	Preferred term
[redacted]	Nalmefene		WHOLE BODY RASH	POSSIBLE	SEVERE	CONTINUOUS	DISCONTINUED PERMANENTLY	MEDICATION ONLY	[redacted]	-	-	-	RESOLVED, NO SEQUELAE	皮膚および皮下組織障害	全身性皮疹
			SICK	POSSIBLE	SEVERE	INTERMITTENT	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	-	-	-	RESOLVED, NO SEQUELAE	全身障害および投与局所様態	意味不明な障害NOS
[redacted]	Nalmefene		FAECALLY INCONTINENT	POSSIBLE	SEVERE	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	便失禁
[redacted]	Nalmefene		NAUSEA	POSSIBLE	MILD	INTERMITTENT	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	悪心
			LETHARGY	POSSIBLE	MILD	INTERMITTENT	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	全身障害および投与局所様態	嗜眠
[redacted]	Nalmefene		NAUSEA	POSSIBLE	MILD	INTERMITTENT	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	悪心
			SHORTNESS OF BREATH	POSSIBLE	MODERATE	CONTINUOUS	DISCONTINUED PERMANENTLY	MEDICATION ONLY	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難NOS
[redacted]	Nalmefene		DIZZINESS	POSSIBLE	MODERATE	INTERMITTENT	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	-	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	浮動性めまい
			SWEATING	POSSIBLE	MODERATE	INTERMITTENT	DISCONTINUED TEMPORARILY	NONE	[redacted]	-	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	皮膚および皮下組織障害	多汗
			NAUSEA	POSSIBLE	MODERATE	INTERMITTENT	DISCONTINUED TEMPORARILY	NONE	[redacted]	-	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	悪心
			SHAKING	POSSIBLE	MODERATE	INTERMITTENT	DISCONTINUED TEMPORARILY	NONE	[redacted]	-	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	振戦
			DIAHOREA	POSSIBLE	MODERATE	INTERMITTENT	DISCONTINUED TEMPORARILY	NONE	[redacted]	-	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	下痢NOS
[redacted]	Nalmefene		DROWSY	POSSIBLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	傾眠
			SHAKING EPISODE	POSSIBLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	振戦

表 2.7.6.5.6-21　重篤及び重要な有害事象一覧表（ITT）（続き）

Patient	Treatment	SAE	Adverse events	Relationship to study drug	Severity	Frequency	Action study medication	Action other treatment	Randomisation date (DD/MM/YY)	Start date (DD/MM/YY)	Ongoing	End date (DD/MM/YY)	Outcome	SOC-term	Preferred term
[redacted]	Nalmefene		SHIVERS	PROBABLE	-	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	全身障害および投与局所様態	悪寒
			MALAISE	PROBABLE	-	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	全身障害および投与局所様態	倦怠感
			FEELING OF DETACHMENT	PROBABLE	-	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	解離
			POOR CONCENTRATION	PROBABLE	-	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	注意力障害
			DIZZINESS	PROBABLE	-	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	浮動性めまい
			LEG CRAMPS	PROBABLE	-	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	筋骨格系および結合組織障害	筋痙攣
			LETHARGY	PROBABLE	-	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	全身障害および投与局所様態	嗜眠
[redacted]	Nalmefene		FEELING OF DETACHMENT	PROBABLE	MILD	CONTINUOUS	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	-	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	解離
			LIGHT HEADEDNESS	PROBABLE	-	CONTINUOUS	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	-	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	浮動性めまい
[redacted]	Nalmefene		INDIGESTION	POSSIBLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	-	ONGOING	-	-	胃腸障害	消化不良
			INDIGESTION	POSSIBLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	-	ONGOING	-	-	胃腸障害	消化不良

表 2.7.6.5.6-21　重篤及び重要な有害事象一覧表（ITT）（続き）

Pati-ent	Treat-ment	SAE	Adverse events	Relationship to study drug	Severity	Frequency	Action study medication	Action other treatment	Randomi-sation date (DD/MM/YY)	Start date (DD/MM/YY)	Ongoing	End date (DD/MM/YY)	Outcome	SOC-term	Preferred term
[redacted]	Nalmefene		DISORIENTATION	PROBABLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	失見当識
			DIZZINESS	PROBABLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	浮動性めまい
			HEADACHE	PROBABLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	頭痛
			NAUSEA	PROBABLE	MODERATE	CONTINUOUS	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	悪心
			DIARRHOEA	PROBABLE	MILD	CONTINUOUS	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	下痢NOS
			THIRST	POSSIBLE	MODERATE	CONTINUOUS	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	全身障害および投与局所様態	口渇
[redacted]	Nalmefene		CONSTIPATION	POSSIBLE	MILD	INTERMITTENT	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	便秘
			DEPRESSED APPETITE	POSSIBLE	MILD	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	-	NOT KNOWN	代謝および栄養障害	食欲減退NOS
			SWEATING (HOT & COLD)	POSSIBLE	MILD	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	皮膚および皮下組織障害	多汗
[redacted]	Nalmefene		FEELINGS OF AGGRESSION	POSSIBLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED TEMPORARILY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	攻撃性
			PANIC ATTACK	POSSIBLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED TEMPORARILY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	パニック発作
			FEELINGS OF AGGRESSION	PROBABLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	攻撃性
			PANIC ATTAK	PROBABLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	パニック発作

表 2.7.6.5.6-21　重篤及び重要な有害事象一覧表（ITT）（続き）

Patient	Treatment	SAE	Adverse events	Relationship to study drug	Severity	Frequency	Action study medication	Action other treatment	Randomisation date (DD/MM/YY)	Start date (DD/MM/YY)	Ongoing	End date (DD/MM/YY)	Outcome	SOC-term	Preferred term
[redacted]	Nalmefene		LOSS OF APPETITE	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	代謝および栄養障害	食欲不振
			LIGHT HEADEDNESS	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	浮動性めまい
			INSOMNIA	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	不眠症
			VIVID DREAMS	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	異常な夢
			POOR CONCENTRATION	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	注意力障害
			NAUSEA	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	悪心
			NAUSEA	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	悪心
			LIGHT HEADEDNESS	PROBABLE	MODERATE	CONTINUOUS	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	浮動性めまい
			VIVID DREAMS	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	異常な夢
			HEADACHE	PROBABLE	MODERATE	CONTINUOUS	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	頭痛
			PALPITATIONS	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	心臓障害	動悸
[redacted]	Nalmefene		AGITATION	PROBABLE	SEVERE	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	激越
			ANXIETY	PROBABLE	SEVERE	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	不安
			PALPITATIONS	PROBABLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	心臓障害	動悸
			AUDITORY HALLUCINATION	PROBABLE	SEVERE	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	幻聴
			VIVID DREAMS	PROBABLE	SEVERE	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	異常な夢
			FATIGUE	POSSIBLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	全身障害および投与局所様態	疲労

表 2.7.6.5.6-21　重篤及び重要な有害事象一覧表（ITT）（続き）

Patient	Treatment	SAE	Adverse events	Relationship to study drug	Severity	Frequency	Action study medication	Action other treatment	Randomisation date (DD/MM/YY)	Start date (DD/MM/YY)	Ongoing	End date (DD/MM/YY)	Outcome	SOC-term	Preferred term
[redacted]	Nalmefene		DIZZINESS	PROBABLE	MODERATE	CONTINUOUS	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	浮動性めまい
			NAUSEOUS	PROBABLE	MODERATE	CONTINUOUS	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	悪心
			CONFUSION	PROBABLE	MODERATE	CONTINUOUS	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	錯乱状態
			PALPITATIONS	PROBABLE	MODERATE	CONTINUOUS	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	心臓障害	動悸
			SWEATING	PROBABLE	MODERATE	CONTINUOUS	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	皮膚および皮下組織障害	多汗
[redacted]	Nalmefene		TENSION IN HEAD	POSSIBLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	頭部不快感
			NAUSEA	POSSIBLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	悪心
			VOMITING	POSSIBLE	MODERATE	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	嘔吐NOS
			TENSION IN HEAD	POSSIBLE	MILD	INTERMITTENT	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	頭部不快感
			NAUSEA	POSSIBLE	MILD	INTERMITTENT	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	悪心
			VISUAL STRAIN	POSSIBLE	MILD	INTERMITTENT	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	眼障害	眼精疲労
			DETACHED FEELING	POSSIBLE	MODERATE	INTERMITTENT	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	解離
			DENTAL ABCESS	UNLIKELY	MODERATE	CONTINUOUS	DISCONTINUED TEMPORARILY	MEDICATION ONLY	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	感染症および寄生虫症	歯膿瘍
[redacted]	Nalmefene		NAUSEA	PROBABLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	悪心
			FATIGUE	PROBABLE	MODERATE	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	全身障害および投与局所様態	疲労

表 2.7.6.5.6-21　重篤及び重要な有害事象一覧表（ITT）（続き）

Patient	Treatment	SAE	Adverse events	Relationship to study drug	Severity	Frequency	Action study medication	Action other treatment	Randomisation date (DD/MM/YY)	Start date (DD/MM/YY)	Ongoing	End date (DD/MM/YY)	Outcome	SOC-term	Preferred term
[redacted]	Nalmefene		DISTURBED SLLEP	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	睡眠障害NOS
			FEELING OF DETACHMENT	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	解離
			DAYTIME LETHARGY	PROBABLE	MILD	INTERMITTENT	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	全身障害および投与局所様態	嗜眠
			INCREASED DREAMING	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	異常な夢
[redacted]	Nalmefene		LEFT CATARACT REMOVAL	UNLIKELY	MODERATE	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED TEMPORARILY	BOTH	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	外科および内科処置	白内障による水晶体摘出
			DIFFICULTY SLEEPING	POSSIBLE	MODERATE	INTERMITTENT	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	不眠症
			REDUCED LIBIDO	PROBABLE	MODERATE	CONTINUOUS	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	リビドー減退
[redacted]	Nalmefene	YES	PANCREATITIS	UNLIKELY	SEVERE	CONTINUOUS	NONE	MEDICATION ONLY	[redacted]	[redacted]	ONGOING	-	-	胃腸障害	膵炎NOS
[redacted]	Placebo	YES	CHEST INFECTION	UNLIKELY	SEVERE	CONTINUOUS	NONE	-	[redacted]	[redacted]	-	-	NOT KNOWN	感染症および寄生虫症	下気道感染NOS
		YES	MULTIPLE LIVER	UNLIKELY	SEVERE	CONTINUOUS	NONE	MEDICATION	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	DEATH	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）	肝転移
[redacted]	Placebo		HOT FLUSHES	POSSIBLE	MILD	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	血管障害	ほてりNOS
			MEMORY IMPAIRED	POSSIBLE	MILD	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	記憶障害
[redacted]	Placebo		STABBING PAIN LEFT THORAX	UNLIKELY	MILD	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	-	-	RESOLVED, NO SEQUELAE	全身障害および投与局所様態	胸痛

表 2.7.6.5.6-21　重篤及び重要な有害事象一覧表（ITT）（続き）

Patient	Treatment	SAE	Adverse events	Relationship to study drug	Severity	Frequency	Action study medication	Action other treatment	Randomisation date (DD/MM/YY)	Start date (DD/MM/YY)	Ongoing	End date (DD/MM/YY)	Outcome	SOC-term	Preferred term
[redacted]	Placebo		DIZZINESS	POSSIBLE	MODERATE	INTERMITTENT	DISCONTINUED TEMPORARILY	MEDICATION ONLY	[redacted]	[redacted]	ONGOING	-	NOT KNOWN	神経系障害	浮動性めまい
			HYPERTENSION	UNLIKELY	MODERATE	CONTINUOUS	DISCONTINUED TEMPORARILY	MEDICATION ONLY	[redacted]	[redacted]	ONGOING	-	NOT KNOWN	血管障害	高血圧NOS
[redacted]	Placebo	YES	PANCREATITIS	UNLIKELY	SEVERE	CONTINUOUS	DISCONTINUED TEMPORARILY	MEDICATION ONLY	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, WITH SEQUELAE	胃腸障害	膵炎NOS
[redacted]	Placebo		BLACK OUTS	POSSIBLE	SEVERE	INTERMITTENT	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	意識消失
			HEADACHE	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DISCONTINUED TEMPORARILY	MEDICATION ONLY	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	神経系障害	頭痛
[redacted]	Placebo		NIGHTMARES	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	悪夢
[redacted]	Placebo	YES	SUICIDE ATTEMPT	UNLIKELY	SEVERE	SINGLE EPISODE	NONE	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	自殺企図
		YES	SUICIDE ATTEMPT	UNLIKELY	SEVERE	SINGLE EPISODE	NONE	MEDICATION ONLY	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	自殺企図
		YES	SUICIDE ATTEMPT	UNLIKELY	SEVERE	SINGLE EPISODE	NONE	MEDICATION ONLY	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	自殺企図
		YES	SUICIDE ATTEMPT	UNLIKELY	SEVERE	SINGLE EPISODE	NONE	MEDICATION ONLY	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	自殺企図
[redacted]	Placebo		VOMITING	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	-	-	-	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	嘔吐NOS
			INSOMNIA	PROBABLE	MODERATE	INTERMITTENT	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	-	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	不眠症
			NAUSEA	PROBABLE	MODERATE	CONTINUOUS	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	-	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	悪心
[redacted]	Placebo	YES	DIARRHOEA	UNLIKELY	SEVERE	INTERMITTENT	DISCONTINUED TEMPORARILY	MEDICATION ONLY	[redacted]	-	ONGOING	-	NOT KNOWN	胃腸障害	下痢NOS
[redacted]	Placebo		MEDICATIONS WERE AFFECTING WORK	POSSIBLE	MODERATE	INTERMITTENT	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	-	-	-	NOT KNOWN	社会環境	作業能力障害者

表 2.7.6.5.6-21　重篤及び重要な有害事象一覧表（ITT）（続き）

Patient	Treatment	SAE	Adverse events	Relationship to study drug	Severity	Frequency	Action study medication	Action other treatment	Randomisation date (DD/MM/YY)	Start date (DD/MM/YY)	Ongoing	End date (DD/MM/YY)	Outcome	SOC-term	Preferred term
[redacted]	Placebo		HIGH BLOOD PRESSURE	POSSIBLE	MILD	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	-	ONGOING	-	-	臨床検査	血圧上昇
			HIGH BLOOD PRESSURE	POSSIBLE	MILD	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	-	ONGOING	-	-	臨床検査	血圧上昇
[redacted]	Placebo		ABNORMAL LIVER FUNCTION TESTS	POSSIBLE	MODERATE	CONTINUOUS	DISCONTINUED PERMANENTLY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	臨床検査	肝機能検査NOS異常
[redacted]	Placebo		DETACHED FEELING	PROBABLE	SEVERE	SINGLE EPISODE	DISCONTINUED TEMPORARILY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	精神障害	解離
			NAUSEA	PROBABLE	MODERATE	CONTINUOUS	DISCONTINUED TEMPORARILY	NONE	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	RESOLVED, NO SEQUELAE	胃腸障害	悪心
[redacted]	Placebo		HEADACHES	POSSIBLE	MILD	CONTINUOUS	DOSAGE REDUCED	MEDICATION ONLY	[redacted]	[redacted]	ONGOING	-	NOT KNOWN	神経系障害	頭痛
			FACIAL PUFFINESS	POSSIBLE	MILD	CONTINUOUS	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	-	NOT KNOWN	皮膚および皮下組織障害	顔面浮腫
			TIREDNESS	POSSIBLE	MILD	CONTINUOUS	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	-	NOT KNOWN	全身障害および投与局所様態	疲労
			DIZZINESS	POSSIBLE	MILD	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	-	NOT KNOWN	神経系障害	浮動性めまい
			DEPRESSION	POSSIBLE	MILD	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	-	NOT KNOWN	精神障害	うつ病
			MOOD IRRITATION	POSSIBLE	MILD	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	-	NOT KNOWN	精神障害	気分変動NOS
			INCREASED SWEATING	POSSIBLE	MILD	INTERMITTENT	DOSAGE REDUCED	NONE	[redacted]	[redacted]	ONGOING	-	NOT KNOWN	皮膚および皮下組織障害	多汗

MedDRA/J Version 5.1

Action Other Treatment - Both = Medication and non-drug treatment

＜資料番号 5.3.5.1-06：14.3.2＞