

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

劇薬
処方箋医薬品

セリンクロ®錠 10^{mg}

Selincro® tablets 10^{mg}

| | |
|-------------------------------|--|
| 剤形 | フィルムコーティング錠 |
| 製剤の規制区分 | 劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること） |
| 規格・含量 | 1錠中ナルメフェン塩酸塩水和物 10.959 mg（ナルメフェン塩酸塩として 10 mg）を含有 |
| 一般名 | 和名：ナルメフェン塩酸塩水和物（JAN） 洋名：Nalmefene Hydrochloride Hydrate（JAN） |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日 | 製造販売承認年月日：2019年1月8日 薬価基準収載年月日：2019年2月26日 発売年月日：2019年3月5日 |
| 開発・製造販売（輸入） ・提携・販売会社名 | 製造販売元：大塚製薬株式会社 提携：ルンドベック・ジャパン株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 大塚製薬株式会社 医薬情報センター TEL：0120-189-840 FAX：03-6717-1414 医療関係者向けホームページ https://www.otsuka.co.jp/for-healthcare-professionals/ |

本 I F は 2021 年 11 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

| | |
|----------------------|---|
| 1. 開発の経緯 | 1 |
| 2. 製品の治療学的特性 | 1 |
| 3. 製品の製剤学的特性 | 1 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性 | 1 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 | 2 |
| 6. RMPの概要 | 2 |

II. 名称に関する項目

| | |
|-------------------|---|
| 1. 販売名 | 3 |
| 2. 一般名 | 3 |
| 3. 構造式又は示性式 | 3 |
| 4. 分子式及び分子量 | 3 |
| 5. 化学名（命名法）又は本質 | 3 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 3 |

III. 有効成分に関する項目

| | |
|----------------------|---|
| 1. 物理化学的性質 | 4 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 4 |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法 | 4 |

IV. 製剤に関する項目

| | |
|----------------------|---|
| 1. 剤形 | 5 |
| 2. 製剤の組成 | 5 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量 | 5 |
| 4. 力価 | 5 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物 | 5 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性 | 6 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性 | 6 |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） | 6 |
| 9. 溶出性 | 6 |
| 10. 容器・包装 | 6 |
| 11. 別途提供される資材類 | 6 |
| 12. その他 | 6 |

V. 治療に関する項目

| | |
|------------------|---|
| 1. 効能又は効果 | 7 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意 | 7 |
| 3. 用法及び用量 | 8 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意 | 8 |
| 5. 臨床成績 | 9 |

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群……………14
2. 薬理作用……………14

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移……………18
2. 薬物速度論的パラメータ……………19
3. 母集団（ポピュレーション）解析……………19
4. 吸収……………20
5. 分布……………20
6. 代謝……………21
7. 排泄……………21
8. トランスポーターに関する情報……………22
9. 透析等による除去率……………22
10. 特定の背景を有する患者……………22
11. その他……………22

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由……………23
2. 禁忌内容とその理由……………23
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………23
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………23
5. 重要な基本的注意とその理由……………23
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………23
7. 相互作用……………26
8. 副作用……………27
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……………30
10. 過量投与……………30
11. 適用上の注意……………30
12. その他の注意……………30

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験……………31
2. 毒性試験……………31

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分……………33
2. 有効期間……………33
3. 包装状態での貯法……………33
4. 取扱い上の注意……………33
5. 患者向け資材……………33
6. 同一成分・同効薬……………33
7. 国際誕生年月日……………33
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日……………33

| | |
|-----------------------------------|----|
| 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 | 33 |
| 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 33 |
| 11. 再審査期間 | 33 |
| 12. 投薬期間制限に関する情報 | 33 |
| 13. 各種コード | 34 |
| 14. 保険給付上の注意 | 34 |

XI. 文献

| | |
|-------------|----|
| 1. 引用文献 | 35 |
| 2. その他の参考文献 | 35 |

XII. 参考資料

| | |
|-----------------|----|
| 1. 主な外国での発売状況 | 36 |
| 2. 海外における臨床支援情報 | 37 |

XIII. 備考

| | |
|---------------------------------|----|
| 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 | 38 |
| 2. その他の関連資料 | 38 |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ナルメフェンは 1960 年代に米国ロックフェラー大学で合成された選択的オピオイド受容体調節薬です。本剤はオピオイド受容体に選択的に結合し、 μ オピオイド受容体及び δ オピオイド受容体に対してはアンタゴニスト活性を示し、 κ オピオイド受容体に対しては部分アゴニスト活性を有します。

アルコール依存症は飲酒により得られる快の情動を求めて飲酒をする“正の強化”と、アルコールを繰り返し摂取することで次第に快が減少し代償的に不快が強くなり不快を避けるために飲酒をする“負の強化”の2つによりアルコールへの渴望を生じ、飲酒行動をコントロールする能力が障害されることにより進展すると考えられています¹⁾。アルコールによる“強化作用”には内因性オピオイドの関与が知られており、本剤はオピオイド受容体に作用し、内因性オピオイドにより引き起こされる快・不快の情動を調節することにより飲酒量低減効果を発現すると考えられています。

アルコール依存症の治療は断酒の達成とその継続が原則ですが、アルコール依存症の患者によっては達成困難と感じて断酒を受け入れずに依存症の治療そのものを拒否してしまうこと、また、断酒に至る前に治療を放棄してしまうことが臨床的に問題となっています。このため、断酒が困難な患者に対しては、飲酒量の低減を目標とした治療が世界的に広まっています。本剤は、繰り返し飲酒したい欲求を抑制することで飲酒量の低減効果が期待できることから、Lundbeck A/S 社において飲酒量低減を目的として開発が進められ、2013 年に欧州にて世界で初めて承認されました。

日本においても、国内臨床試験で有用性が確認されたことから、「アルコール依存症患者における飲酒量の低減」の効能・効果にて製造販売承認を取得しました。本剤は、アルコール依存症の治療への新たな選択肢の一つとして期待されます。

海外では、欧州を含め 30 カ国以上で承認されています（2021 年 9 月現在）。

2. 製品の治療学的特性

- ① アルコール依存症における飲酒量低減を効能・効果とする国内で初めての薬剤です。
- ② 内因性オピオイドに拮抗することにより飲酒量低減効果を示すと考えられています。（15 頁参照）
- ③ 国内第Ⅲ相試験において、飲酒 1～2 時間前の服薬と、治療遵守を目的とした心理社会的治療の併用により、飲酒量低減効果は治療早期より認められ、48 週まで維持されました。（13 頁参照）
- ④ 副作用の概要

第Ⅲ相二重盲検比較試験において安全性解析の対象となった 432 例中、臨床検査値の異常を含む副作用が 307 例（71.1%）に認められた。主な副作用は悪心（31.0%）、浮動性めまい（16.0%）、傾眠（12.7%）、頭痛（9.0%）、嘔吐（8.8%）、不眠症（6.9%）、倦怠感（6.7%）でした。（「Ⅷ. 8. (2)その他の副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

特記事項なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

| | | |
|--------------------------|--------|--|
| 適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等 | 有 無 | タイトル、参照先 |
| RMP | 有 | 「I. 6. RMP の概要」の項参照 |
| 追加のリスク最小化活動として作成されている資材 | 有 | 医療従事者向けの資材：適正使用ガイド (URL : https://www.otsuka-elibrary.jp/) |
| 最適使用推進ガイドライン | 無 | — |
| 保険適用上の留意事項通知 | 有 | ・ナルメフェン塩酸塩水和物の使用に当たっての留意事項について（平成 31 年 1 月 8 日付 薬生薬審発 0108 第 13 号、薬生安発 0108 第 4 号、障精発 0108 第 4 号） ・疑義解釈資料の送付について（その 77）（令和 3 年 10 月 8 日付 事務連絡） 「X. 17. 保険給付上の注意」の項参照 |

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。（「I. 6. RMPの概要」の項参照）
2. 本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、アルコール依存症治療を適切に実施することができる医師によってのみ本剤が処方されるよう、適切な措置を講じること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

| | | |
|-------------------------------|--|-----------|
| 安全性検討事項 | | |
| 【重要な特定されたリスク】 | 【重要な潜在的リスク】 | 【重要な不足情報】 |
| 該当なし | オピオイド系薬剤との併用、肝機能障害患者への投与、自殺行動・自殺念慮、注意力障害・浮動性めまい・傾眠、錯乱・幻覚・解離等の精神症状、敵意・攻撃性 | 該当なし |
| 有効性に関する検討事項 | | |
| アルコール依存症における飲酒量低減達成後の予後に関する情報 | | |

↓上記に基づく安全性監視のための活動

| |
|--|
| 医薬品安全監視計画 |
| 通常の医薬品安全監視活動 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行） |
| 追加の医薬品安全性監視活動 特定使用成績調査（安全性および飲酒量低減達成後の予後の確認） |
| 有効性に関する調査・試験の計画 |
| 特定使用成績調査（安全性および飲酒量低減達成後の予後の確認） |

↓上記に基づく最小化のための活動

| |
|--|
| リスク最小化計画 |
| 通常のリスク最小化活動 添付文書による情報提供・注意喚起 |
| 追加のリスク最小化活動 ・医療従事者向け資材：適正使用ガイドの作成、配布 ・関連学会と連携した適正使用の推進 |

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

セリンクロ錠®10 mg

(2) 洋名

Selincro® tablets 10 mg

(3) 名称の由来

Select, Increase and Control の3文字からなる造語

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ナルメフェン塩酸塩水和物（JAN）

(2) 洋名（命名法）

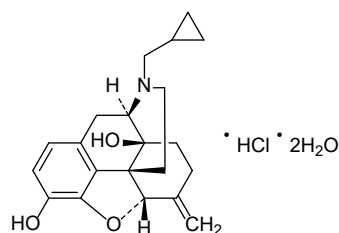
Nalmefene Hydrochloride Hydrate（JAN）

nalmefene（INN）

(3) ステム（stem）

オピオイド受容体調節薬：nal-

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

 $C_{21}H_{25}NO_3 \cdot HCl \cdot 2H_2O$

411.92

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

LuAA36143（治験番号）

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

ジメチルスルホキシド及び水に溶けやすく、アセトン及びアセトニトリルに溶けにくく、イソプロパノールに極めて溶けにくい。

(3) 吸湿性

吸湿性はない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

明確な融点は示さない。

(5) 酸塩基解離定数

pKa : 9.2 及び 9.9

(6) 分配係数

1-オクタノール／水 (pH 7.4) 分配係数 (logD_{7.4}) : 1.3

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{25}$: $-150 \sim -160^\circ$

2. 有効成分の各種条件下における安定性

| 試験 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 | |
|--------|------------|-------------------------------|-------|---------|------|
| 長期保存試験 | 25°C 60%RH | ポリエチレン袋（二重） | 60 箇月 | 変化なし | |
| 加速試験 | 40°C 75%RH | ／アルミニウム袋（乾燥剤を含む）／高密度ポリエチレンドラム | 6 箇月 | 変化なし | |
| 苛酷試験 | 光 | キセノンランプ | 無包装 | 8 時間 a) | 変化なし |

測定項目：性状、確認試験、類縁物質、水分、含量（苛酷試験は類縁物質のみ）

a) 総照度 120 万 lx・h 以上、総近紫外照射エネルギー 200 W・h/m² 以上

3. 有効成分の確認試験法、定量法

〔確認試験法〕

赤外吸収スペクトル測定法

液体クロマトグラフィー

〔定量法〕

液体クロマトグラフィー


IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤

(2) 製剤の外観及び性状

| 販売名 | 性 状 | 外 形 | 直径 (mm) | 厚さ (mm) | 重さ (mg) |
|--------------|---------------------------------|--|------------|------------|------------|
| セリンクロ錠 10 mg | 白色～微黄白色の 円形のフィルムコー ーティング錠 |  | 7.2 | 4.0 | 約 155 |

(3) 識別コード

S10

(4) 製剤の物性

「9. 溶出性」の項参照

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

| 販売名 | 有効成分 | 添 加 物 |
|--------------|--|--|
| セリンクロ錠 10 mg | 1 錠中 ナルメフェン塩酸塩水和物 10.959mg (ナルメフェン塩 酸塩として 10mg) | 結晶セルロース、無水乳糖、クロスポビドン、 ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、 マクロゴール 400、酸化チタン |

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混入する可能性のある夾雑物は、有効成分由来分解生成物である。

6. 製剤の各種条件下における安定性

〔セリクロ錠 10 mg の安定性〕

| 試験の種類 | | 保存条件 | 包装形態 | 保存期間 | 結果 |
|--------|----|---|-------------------------------|----------------------|---------------------------------|
| 長期保存試験 | | 25°C 60%RH | PTP 包装 | 24 箇月 | 類縁物質増加（規格内）、水分増加、硬度低下、崩壊時間短縮 |
| 加速試験 | | 40°C 75%RH | | 6 箇月 | 類縁物質増加（規格内）、水分増加、硬度低下、崩壊時間短縮 |
| 苛酷試験 | 温度 | 50°C | | 4 週間 | 類縁物質増加（規格内）、水分減少、崩壊時間遅延 |
| | 光 | 白色・近紫外蛍光ランプ (3,000 lx、50 μ W/cm ²) | ガラスシャーレ ／ポリ塩化ビニ リデンフィルム | 600 時間 ^{a)} | 変化なし |
| 使用時試験 | | 30°C 75%RH | ガラスシャーレ (開放) | 3 箇月 | 水分増加、硬度低下 ^{b)} 、崩壊時間短縮 |

測定項目：性状、類縁物質、溶出性、含量、水分、硬度、崩壊性等

a) 総照度 180 万 lx・h／総近紫外照射エネルギー 300W・h/m²

b) 1 箇月後から 30%以上の硬度低下を示したが、保存期間中は 2.0 kg 重以上を維持した。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

日局溶出試験法（パドル法）

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

PTP：40 錠（10 錠×4）、100 錠（10 錠×10）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：ポリプロピレン、アルミ箔

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

アルコール依存症患者における飲酒量の低減

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 アルコール依存症の治療目標は、原則、断酒の達成とその継続である。アルコール依存症に伴う精神・身体症状及び患者の意思を総合的に勘案し、断酒ではなく飲酒量低減を治療目標とすることが適切と判断された患者に対して本剤を投与すること。

(解説)

アルコール依存症の治療目標は、原則、断酒の達成とその継続です。本剤の投与が適切と判断された患者に対して本剤による飲酒量低減治療を行ってください。

5.2 アルコール依存症治療の主体は心理社会的治療であることから、服薬遵守及び飲酒量の低減を目的とした心理社会的治療と併用すること。服薬遵守及び飲酒量の低減を目的とした心理社会的治療と併用していない場合の有効性は確立していない。

(解説)

アルコール依存症治療の主体は心理社会的治療です。そのため、本剤による治療の際には、服薬遵守及び飲酒量の低減を目的とした心理社会的治療と併用してください。なお、本剤の国内第Ⅲ相試験では薬物療法を含む治療のコンプライアンス及びその効果を一般的に高めることを目的として行われる心理社会的治療（BRENDA法²⁾）と併用して有効性が確認されました。

5.3 アルコール依存症の診断は、国際疾病分類等の適切な診断基準に基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。

(解説)

アルコール依存症の診断は、現在「WHOの国際疾病分類である国際疾病分類（ICD-10）のアルコール依存症候群の診断基準」又は「米国精神医学会の精神疾患の診断・統計マニュアル（DSM-5）のアルコール使用障害の診断基準」が用いられています。これらの診断基準を基に適切に診断いただき、基準を満たす場合にのみ投与してください。なお、本剤の国内第Ⅲ相試験では「米国精神医学会の精神疾患の診断・統計マニュアル（DSM-IV-TR）のアルコール依存症の診断基準」によって診断されたアルコール依存症患者に対して有効性及び安全性が確認されました。

5.4 習慣的に多量飲酒が認められる患者に使用すること。その目安は、純アルコールとして1日平均男性60g超、女性40g超の飲酒量とすること。

(解説)

本剤は飲酒量を低減することによって、アルコールに関連する様々な健康問題や社会問題のリスクを減らすことを目的としています。本剤の国内第Ⅲ相試験では、WHOの1日の平均飲酒量に基づくリスクレベルを参考に、1日平均男性60g超、女性40g超の飲酒量のアルコール依存症患者を対象として有効性及び安全性が確認されました。

<参考>

WHOの1日の平均飲酒量に基づくリスクレベル
(Drinking Risk Level; DRL)

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

1日平均アルコール消費量（g/日）、純エタノールに換算した量。

5.5 緊急の治療を要するアルコール離脱症状（幻覚、痙攣、振戦せん妄等）を呈している患者では、離脱症状に対する治療が終了してから使用すること。緊急の治療を要するアルコール離脱症状が認められる患者における安全性及び有効性は確立していない。

（解説）

幻覚、痙攣、振戦せん妄等の緊急の治療を要するアルコール離脱症状が認められる患者に対する安全性及び有効性は検討されていません。緊急の治療を要するこれらの離脱症状が認められる患者では、離脱症状に対する治療が終了してから本剤を投与してください。

5.6 飲酒量低減治療の意思のある患者にのみ使用すること。

（解説）

飲酒量低減治療の意思のある患者に対して本剤による飲酒量低減治療を行ってください。断酒を目標とした治療を選択すべき患者には、断酒治療が望ましいこと説明の上、説得し、説得がうまく行かない場合の選択肢として、飲酒量低減を目標とした治療を行ってください。

＜参考：断酒を目標とした治療を選択すべき患者の例＞

入院による治療が必要な患者、飲酒に伴って生じる問題が重篤で社会・家庭生活が困難な患者、臓器障害が重篤で飲酒により生命に危機があるような患者、緊急の治療を要するアルコール離脱症状のある患者

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはナルメフェン塩酸塩として1回10mgを飲酒の1～2時間前に経口投与する。ただし、1日1回までとする。なお、症状により適宜増量することができるが、1日量は20mgを超えないこと。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

用法は、本剤服薬後速やかな効果発現が期待され、国内第Ⅲ相試験の用法により有効性及び安全性が確認されたことから、1日1回飲酒の1～2時間前に経口投与することと設定した。

用量は、国内第Ⅲ相試験の結果より、推奨用量を10mgに設定し、国内長期投与試験の結果を踏まえ、20mgの必要性について検討した結果、一部の被験者では10mgから20mgへ増量することによって飲酒量の低減に対するさらなる効果が確認され、また、20mgへの増量による安全性上の大きな問題は認められなかったことから、患者の症状に応じて適宜増量できるように本剤の用量として10mgに加えて20mgも設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 服薬せずに飲酒し始めた場合には、気付いた時点で直ちに服薬すること。ただし、飲酒終了後には服薬しないこと。

（解説）

飲酒の1～2時間前に服薬しなかった場合でも、本剤の有効性を確実に発揮させるために気付いた時点で服薬してください。ただし、飲酒終了後には服薬しないでください。

7.2 重度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh分類C）には、1日最高用量を10mgとすること。軽度及び中等度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh分類A及びB）並びに重度の腎機能障害のある患者（eGFR 30 mL/min/1.73m²未満）では、20mgに増量する場合には、患者の状態を観察しながら慎重に行うこと。[9.2.1、9.3.1、9.3.2、16.6.1、16.6.2 参照]

（解説）

重度の肝機能障害のある患者に本剤20mgを投与した際に、病的賭博患者で本剤の安全性が確認された範囲（最大100mg/日）を超えて曝露量が増大するおそれがあるため、本剤の1日最高用量を10mgとしてください。また、軽度及び中等度の肝機能障害のある患者並びに重度の腎機能障害のある患者に本剤20mgを投与した際に、国内第Ⅲ相試験において安全性が確認された範囲を超えて曝露量が増大する

おそれがあるため、20mg に増量する場合には、患者の状態を観察しながら慎重に行ってください。なお、本剤の第Ⅲ相二重盲検比較試験では、有害事象として、浮動性めまい、傾眠、嘔吐、倦怠感の発現割合が 10mg 群に比べて 20mg 群で高く認められました。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

| 試験の種類 (実施地域) | 対象 (症例数) | 概要 | 評価資料◎ 参考資料○ | 引用文献 番号 |
|------------------------|---|--|----------------|------------|
| 臨床薬理試験：臨床薬物動態 (国内) | 健康成人 (7 例) | 単回投与時の薬物動態試験 (錠剤 10mg) | ◎ | 3 |
| 臨床薬理試験：内因性要因の影響 (海外) | パート A：健康成人 (13 例_日本人)、パート B：健康成人 (81 例、日本人 41 例を含む) | 日本人及び白人を対象とした単回及び反復投与時の薬物動態試験 (錠剤 20mg、40mg) | ◎ | 4 |
| 臨床薬理試験：薬力学 (海外) | 健康成人 (12 例) | PET 試験 (錠剤 20mg) | ○ | 5 |
| 臨床薬理試験：QTc (海外) | 健康成人 (270 例) | QTc 評価試験 (錠剤 20mg、80mg) | ○ | 7 |
| 検証的試験：第Ⅲ相二重盲検比較試験 (国内) | アルコール依存症患者 (677 例) | 有効性、安全性及び用量反応性 (錠剤 10mg、20mg) | ◎ | 9 |
| 安全性試験：長期投与試験 (国内) | アルコール依存症患者 (403 例) | 長期の安全性及び有効性 (錠剤 20mg) | ◎ | 10 |

(2) 臨床薬理試験

① 単回投与時の薬物動態試験 (錠剤 10mg)³⁾

健康成人男性を対象に、本剤 10mg を単回経口投与した時の安全性、忍容性及び薬物動態を検討した。その結果、本剤 10mg を単回経口投与した場合、本剤は安全かつ忍容性は良好であった。副作用 (治験薬との関連性が否定できない有害事象、以下同様) として悪心、嘔吐が 1 例 (同一被験者) に発現した。重篤な副作用は認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン及び体重の変動、心電図に臨床的に重要な変化は認められなかった。本剤 10mg 単回経口投与時の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度 ①単回投与」に示した。

社内資料 (健康成人における薬物動態 (10mg))

② 日本人及び白人を対象とした単回及び反復投与時の薬物動態試験 (錠剤 20mg、40mg)⁴⁾

日本人健康成人男女を対象に、本剤 20mg を単回及び本剤 20mg 又は 40mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与した時の安全性、忍容性及び薬物動態を評価し、白人健康成人男女での反復経口投与の結果と比較検討した。その結果、本剤 20mg 又は 40mg を反復投与した場合、本剤は日本人と白人で同様に安全かつ忍容性は良好であった。主な副作用は、疲労、浮動性めまい、悪心であり、重篤な副作用は認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン及び体重の変動、心電図に臨床的に重要な変化は認められなかった。また、日本人男女間と白人男女間で本剤の曝露 (体重補正時) には差は認められなかった。本剤 20mg を単回経口投与した時の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度 ①単回投与」に示し、1 日 1 回 5 日間反復投与した時の累積係数を「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (4) 食事・併用薬の影響 ①食事の影響」に示した。

社内資料：健康成人における薬物動態・食事の影響

③ PET 試験 (外国人による成績)^{5,6)}

健康成人男性を対象に、本剤 20mg を単回及び 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時の薬物動態及び脳内 μ -オピオイド受容体占有率を検討した。その結果、投与後 3 時間に極めて高い μ -オピオイド受容体占有率 (94%~100%) が認められ、投与後 50 時間でも 50%を上回っていた。占有率の低下は単回投与と反復投与で同程度であり、ナルメフェンの血漿中濃度の低下より緩徐であった。主な副作用は、下肢静止不能症候群、疲労、浮動性めまい、中期不眠症であり、重篤な副作用は認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン及び体重の変動、心電図に臨床的に重要な変化

は認められなかった。

社内資料 (PET 試験)

Ingman, K. et al. : Neuropsychopharmacology., 30(12), 2245-2253, 2005.

④ QTc 評価試験 (外国人による成績) ^{7,8)}

健康成人男性を対象に、本剤 20mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与、又は 40mg を 1 日 1 回 2 日間投与に続いて 80mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与した時の QTc 間隔に及ぼす影響を検討した。その結果、臨床的に問題となる QTc の延長は認められなかった。また、用量依存性の変化も認められなかった。主な副作用は、浮動性めまい、悪心、頭痛、不眠症、傾眠、嗜眠、嘔吐であり、重篤な副作用は認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン及び体重の変動、心電図に臨床的に重要な変化は認められなかった。

社内資料 : QTc 評価試験

Matz, J. et al. : Clin Drug Investig., 31(11), 799-811, 2011.

注意 : 本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人にはナルメフェン塩酸塩として 1 回 10mg を飲酒の 1~2 時間前に経口投与する。ただし、1 日 1 回までとする。なお、症状により適宜増量することができるが、1 日量は 20mg を超えないこと。」です。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〔第Ⅲ相二重盲検比較試験〕⁹⁾

| | |
|--------|---|
| 目的 | アルコール依存症患者を対象として、ナルメフェン塩酸塩 10mg 又は 20mg の有効性、安全性及び用量反応性を検討する。ナルメフェン塩酸塩 20mg についてはプラセボに対する飲酒量低減効果の優越性を検証する。 |
| 治験デザイン | 多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行 3 群間比較 |
| 対象 | アルコール依存症患者 (合計 677 例 : ナルメフェン塩酸塩 10mg 群 184 例、ナルメフェン塩酸塩 20mg 群 248 例、プラセボ群 245 例) |
| 主な選択基準 | <ul style="list-style-type: none"> DSM-IV-TR に基づきアルコール依存症と診断され、M.I.N.I. (mini-international neuropsychiatric interview) により確認された患者 スクリーニング来院時及び無作為化来院時に共に DRL (Drinking Risk Level) が High 以上の患者 |
| 主な除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> スクリーニング来院前 4 週間における HDD (heavy drinking day; 多量飲酒日) 数が 6 日未満であった患者 (HDD は男性で 60g 超、女性で 40g 超のアルコールを飲酒した日とする) スクリーニング来院前 4 週間に 5 日間を超える連続した断酒日があった患者 スクリーニング来院時又は無作為化来院時に CIWA-Ar (revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol) スコアが 10 点以上の患者 DSM-IV-TR の I 軸疾患 (統合失調症、大うつ病性障害、不安障害、双極性障害、統合失調感情障害など) を合併する患者。ただし、アルコール、ニコチン及びカフェイン使用障害を除く 臨床的に重大かつ安定していない疾患 (たとえば NYHA (New York heart association) 心機能分類クラス III 度以上の心不全・狭心症の合併、eGFR が 30mL/min/1.73m² 未満の腎機能障害、肝不全、腫瘍性疾患) を合併する患者 アルコール離脱せん妄又はアルコール離脱による痙攣発作の既往がある患者 ALT (alanine aminotransferase) 又は AST (aspartate aminotransferase) が基準範囲上限の 3 倍を超える値 |
| 用法・用量 | ナルメフェン塩酸塩錠 10mg、20mg 又はプラセボ錠 1 錠を、飲酒のおそれがある場合に、飲酒の 1~2 時間前に頓用した。なお、服薬せずに飲酒し始めた場合は、できる限り早く 1 錠服薬することとした。1 日 (午前 0 時から翌日の午前 0 時まで) 1 錠を限度とした。錠剤の分割投与はしないこととした。 |

| | |
|---------|---|
| 有効性評価項目 | 主要評価項目：HDD 数のベースラインから治療期 12 週への変化量 (HDD 数は 1 日のアルコール消費量が男性で 60g、女性で 40g を超えた日の 1 ヶ月当たりの日数 (日/月) と定義した。) 副次的評価項目：TAC (total alcohol consumption; 総飲酒量) のベースラインから治療期 12 週への変化量 (TAC は 1 ヶ月当たりの平均アルコール消費量 (g/日) と定義した。) |
| 安全性評価項目 | 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図、身体学的検査、POMS (profile of mood states)、C-SSRS (Columbia-suicide severity rating scale) |

【結果】

<主要評価項目>

HDD 数のベースラインから治療期 12 週への変化量 (最小二乗平均値 ± 標準誤差、以下同様) は、ナルメフェン 20mg 群 -12.25 ± 0.64 日/月、10mg 群 -12.09 ± 0.74 日/月、プラセボ群 -7.91 ± 0.61 日/月であった。プラセボ群と比較して 20mg 群及び 10mg 群で統計学的に有意な HDD 数の減少が認められた [プラセボとの差 (対応する 95%信頼区間) p 値、20mg 群: -4.34 ± 0.87 (-6.05 , -2.62) $p < 0.0001$ 、10mg 群: -4.18 ± 0.95 (-6.05 , -2.32) $p < 0.0001$ 、MMRM]。20mg 群と 10mg 群のプラセボ群との変化量の差は同程度であった。

治療期 4 週に 20mg 群及び 10mg 群で HDD 数の減少が認められ、治療期を通してプラセボ群と比較して 20mg 群及び 10mg 群で HDD 数が減少した (「(2) 臨床効果①」の項の表及び図参照)。

<副次的評価項目>

TAC のベースラインから治療期 12 週への変化量 (最小二乗平均値 ± 標準誤差、以下同様) は、ナルメフェン 20mg 群 -44.90 ± 2.01 g/日、10mg 群 -45.36 ± 2.32 g/日、プラセボ群 -32.43 ± 1.91 g/日であった。プラセボ群と比較してナルメフェン 20mg 群及び 10mg 群で TAC の減少が認められた [プラセボ群との差 (対応する 95%信頼区間) p 値、20 mg 群: -12.47 ± 2.72 (-17.81 , -7.13) $p < 0.0001$ 、10mg 群: -12.94 ± 2.95 (-18.72 , -7.15) $p < 0.0001$ 、MMRM]。20mg 群と 10mg 群のプラセボ群との変化量の差は同程度であった。

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

〔治療期 12 週時における TAC^a のベースラインからの変化量〕

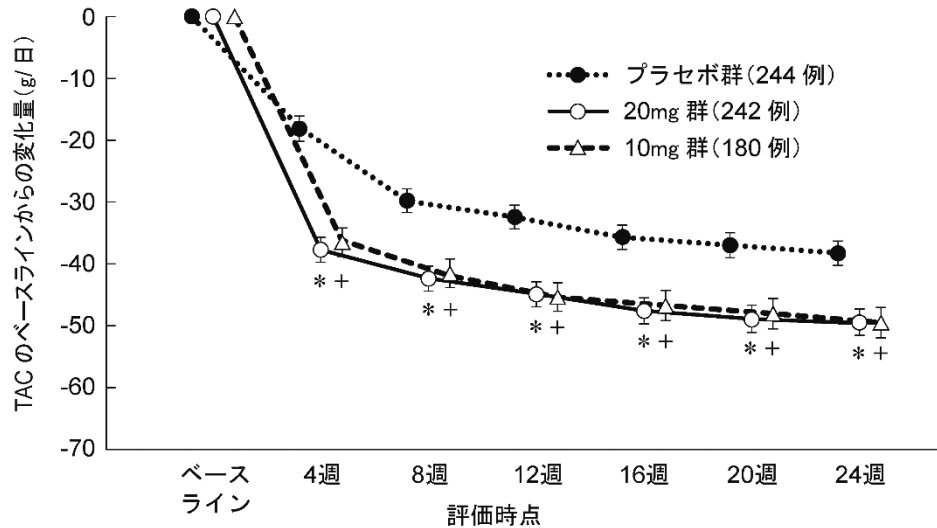
| 投与群 | 例数 | ベースライン ^b | 治療期 12 週時 ^d | |
|---------|-----|---------------------|---------------------------|--|
| | | | ベースラインからの変化量 ^c | プラセボとの差 [95%信頼区間] p 値 |
| プラセボ | 244 | 95.08 ± 48.70 | -32.43 ± 1.91 | — |
| 本剤 10mg | 180 | 95.93 ± 41.10 | -45.36 ± 2.32 | -12.94 [-18.72 , -7.15] $p < 0.0001$ |
| 本剤 20mg | 242 | 93.07 ± 37.45 | -44.90 ± 2.01 | -12.47 [-17.81 , -7.13] $p < 0.0001$ |

a: 1 ヶ月当たりの平均アルコール消費量 (g/日)

b: 平均値 ± 標準偏差

c: 最小二乗平均値 ± 標準誤差

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



〔TACのベースラインからの変化量の推移〕

* : p 値 < 0.05 (プラセボ群 vs 20mg 群)

+ : p 値 < 0.05 (プラセボ群 vs 10mg 群)

MMRM 解析により算出した最小二乗平均±標準誤差

<安全性>

有害事象の発現割合は、ナルメフェン 20mg 群で 87.9% (218/248 例)、10mg 群で 84.8% (156/184 例)、プラセボ群で 79.2% (194/245 例) であり、このうち、副作用の発現割合は、ナルメフェン 20mg 群で 71.0% (176/248 例)、10mg 群で 71.2% (131/184 例)、プラセボ群で 37.1% (91/245 例) であった。いずれの投与群でも、重症度の多くは軽度又は中等度であった。20mg 群又は 10mg 群で 5%以上に発現した副作用は、悪心、浮動性めまい、傾眠、嘔吐、倦怠感、頭痛、不眠症であった。ナルメフェン各投与群で重篤な副作用として、10mg 群で死亡が 1 例、20mg 群で慢性肝炎が 1 例に認められた。死亡は治験薬の初回投与後から 168 日であり、死因は不明であった。慢性肝炎は治験薬の初回投与後 41 日に発現し、転帰は回復であった。臨床検査、バイタルサイン、体重、及び心電図検査では、各投与群で安全性上問題となる差は認められなかった。

社内資料：アルコール依存症患者を対象とした国内二重盲検比較試験

2) 安全性試験

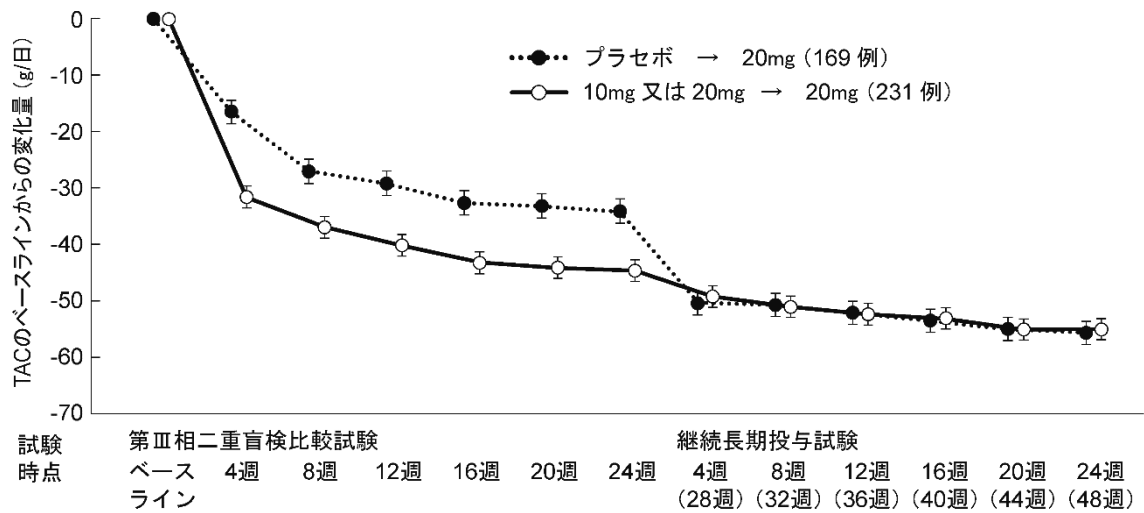
〔継続長期投与試験〕¹⁰⁾

| | |
|--------|--|
| 目的 | アルコール依存症患者を対象として、ナルメフェン塩酸塩 20mg の長期の安全性及び有効性を検討する。 |
| 治験デザイン | 多施設共同、非盲検、非対照 (退薬期は二重盲検、プラセボ対照)、継続長期 |
| 対象 | アルコール依存症患者 (第Ⅲ相二重盲検比較試験からの移行例：合計 403 例) |
| 主な選択基準 | 第Ⅲ相二重盲検比較試験を完了した患者 |
| 用法・用量 | 治療期では全被験者にナルメフェン塩酸塩錠 20mg を投与し、退薬期ではナルメフェン塩酸塩錠 20mg 又はプラセボ錠 1 錠を投与した。ナルメフェン塩酸塩錠 20mg 又はプラセボ錠 1 錠を、飲酒のおそれがある場合に、飲酒の 1~2 時間前に頓用した。なお、服薬せずに飲酒し始めた場合は、できる限り早く 1 錠服薬することとした。1 日 (午前 0 時から翌日の午前 0 時まで) 1 錠を限度とした。錠剤の分割投与はしないこととした。 |
| 評価項目 | 安全性：有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図、身体学的検査、POMS、C-SSRS、依存性調査 有効性：HDD 数のベースラインからの変化量、TAC のベースラインからの変化量 |

【結果】

<有効性>

第Ⅲ相二重盲検比較試験の完了例を対象に、継続長期投与試験にて本剤 20mg を心理社会的治療 (BRENDA 法) と併用して 24 週間頓用した結果、HDD 数において安定した飲酒量低減の効果が維持された (「(2) 臨床効果①」の項の図参照)。また、TAC も同様であった。



〔TACのベースラインからの変化量の推移(第Ⅲ相二重盲検比較試験及び継続長期投与試験の治療期)〕

MMRM解析により算出した最小二乗平均 ± 標準誤差

TAC：総飲酒量

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

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

＜安全性＞

第Ⅲ相二重盲検比較試験から本治療に 405 例（ナルメフェン 20mg 群からの移行例 139 例、10mg 群からの移行例 94 例、プラセボ群からの移行例 172 例、以下同順）が移行し、403 例（137 例、94 例、172 例）に治療薬が 1 回以上投与された。

本治療の治療期での有害事象の発現割合は、全体で 75.4%（304/403 例）であり、このうち、副作用の発現割合は、52.4%（211/403 例）であった。重症度の多くは軽度又は中等度であった。全体で 5%以上に発現した副作用は、悪心、浮動性めまい、頭痛、傾眠、腹部不快感であった。第Ⅲ相二重盲検比較試験及び本治療を通して、全体で投与期間の延長に伴って発現割合が明らかに高くなる事象はなかった。重篤な副作用として、器質化肺炎が 1 例に認められた。当該事象は第Ⅲ相二重盲検比較試験及び本治療の治療期で本剤 20mg の投与を受け（投与期間：338 日）、本治療の退薬期でプラセボの初回投与後 18 日に発現し、転帰は軽快であった。臨床検査値、バイタルサイン、体重、及び心電図検査では、本治療で臨床的に重要な変化は認められなかった。また、本剤投与による依存性及び離脱症状は認められなかった。

社内資料：アルコール依存症患者を対象とした国内二重盲検比較試験の継続長期投与試験

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

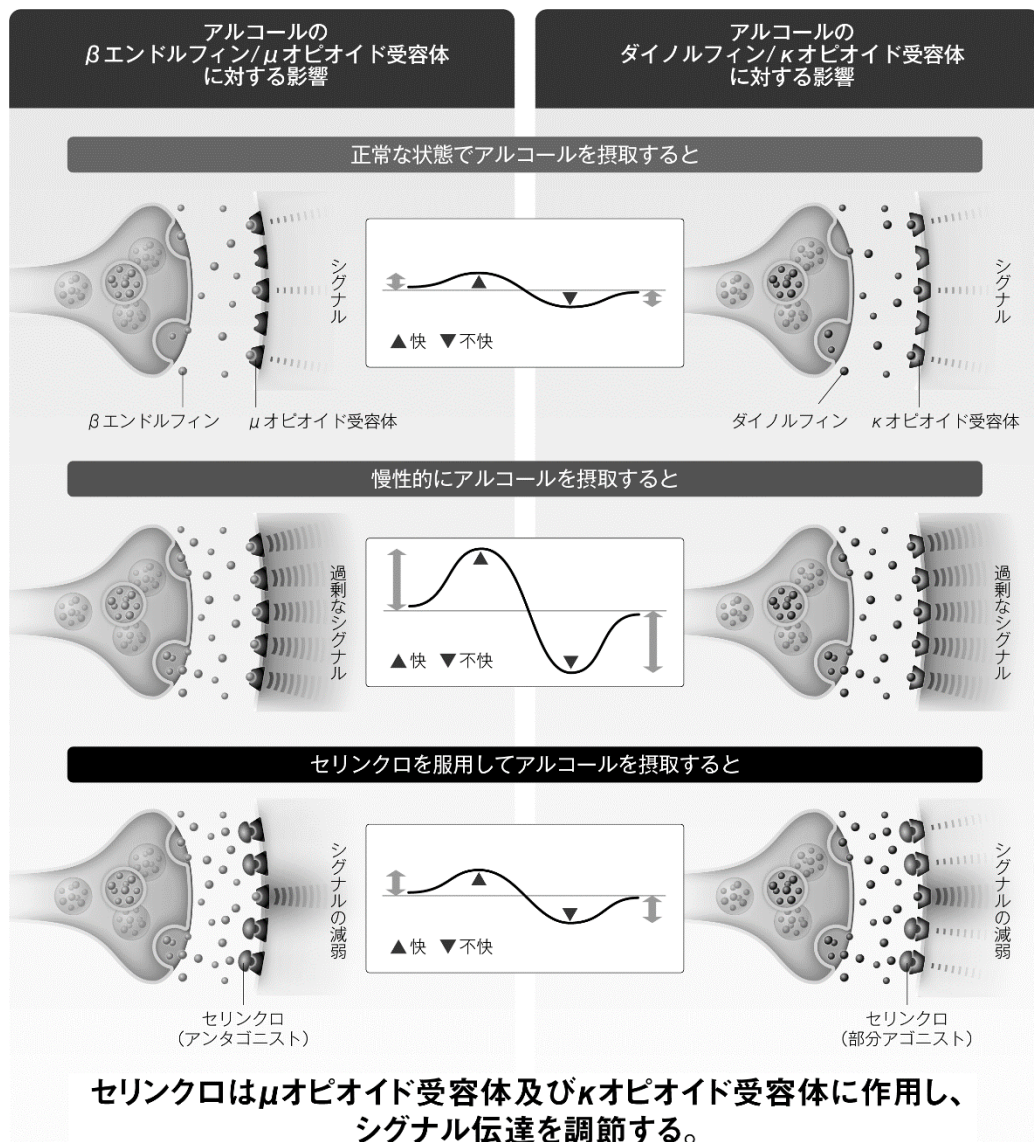
ナロキソン塩酸塩、ナルデメジントシル酸塩、ナルフラフィン塩酸塩等

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ナルメフェンは μ オピオイド受容体及び δ オピオイド受容体に対しては拮抗薬として、 κ オピオイド受容体に対しては部分的作動薬として作用することにより飲酒量の低減作用を発揮すると考えられているが、明確な機序は不明である。



監修：東京慈恵会医科大学 教授 宮田久嗣

(2) 薬効を裏付ける試験成績

①受容体親和性¹¹⁾

ナルメフェンは、オピオイド受容体に対して選択的に作用し、*in vitro* 受容体結合試験において、 μ オピオイド受容体及び κ オピオイド受容体に対して高い親和性(μ : $K_i = 0.20 \sim 1.3 \text{ nmol/L}$ 及び κ : $K_i = 0.31 \sim 1.1 \text{ nmol/L}$)を示し、 δ オピオイド受容体に対してはそれらよりやや弱い親和性 ($K_i = 16 \sim 53 \text{ nmol/L}$)を示した。

| 受容体 | 組み換え型 | 結合親和性 K _i 値 (nmol/L) |
|-------------------|-----------|------------------------------------|
| μ オピオイド受容体 | ヒト | 0.20~1.3 |
| κ オピオイド受容体 | ラットあるいはヒト | 0.31~1.1 |
| δ オピオイド受容体 | ヒト | 16~53 |

データは K_i 値 nmol/L で示す。 K_i 値が低いほど高い結合親和性を示す。

②受容体親和性¹²⁾

ナルメフェンは、*in vitro* 試験あるいはマウス及びラットを用いた試験において、 μ オピオイド受容体及び δ オピオイド受容体に対して拮抗薬として作用し、 κ オピオイド受容体に対しては、部分的作動薬として作用した。

i) オピオイド受容体発現細胞における作用 (*in vitro*)

ナルメフェンのオピオイド受容体に対する機能的活性を、各受容体発現細胞を用いて、cAMP 蓄積、 $[^{35}\text{S}]\text{-GTP}\gamma\text{S}$ 結合、又は細胞膜の電気抵抗値：インピーダンスの変化を指標に評価した。ナルメフェンは μ オピオイド受容体に対して拮抗薬として作用する場合もあれば、固有活性の低い (IA = 41%) 部分的作動薬として作用する場合もあった。 κ オピオイド受容体に対しては、比較的固有活性の高い (IA = 52%~80%) 部分的作動薬として作用し、 δ オピオイド受容体に対しては拮抗薬として作用した。

ii) μ オピオイド受容体拮抗作用 (*in vitro*)

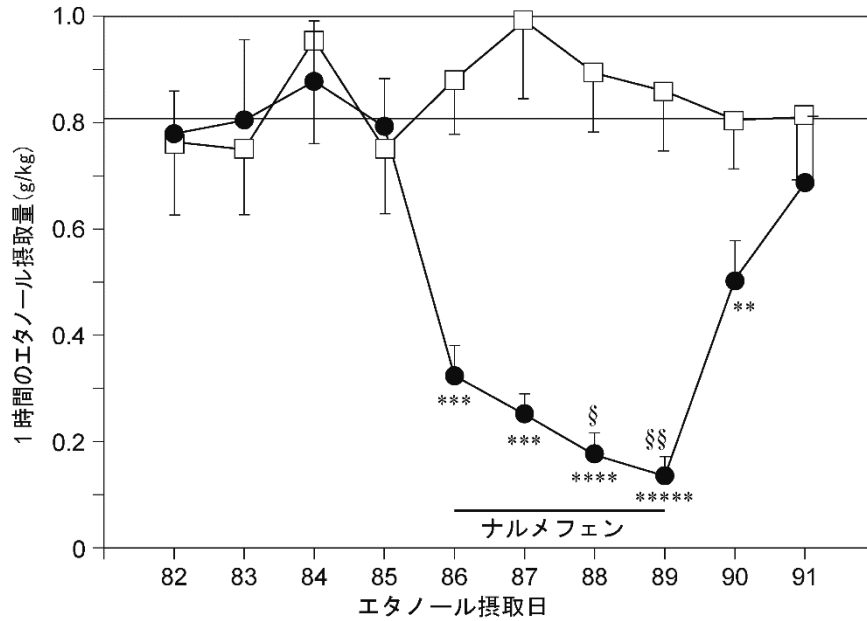
ナルメフェンのオピオイド受容体に対する機能的活性を、モルモット摘出回腸を用いて評価した。ナルメフェン (3nmol/L~10 μ mol/L) 単独では電気刺激したモルモット摘出回腸に対して攣縮作用を示さず、 μ オピオイド受容体作動薬であるモルヒネによる攣縮作用に対して拮抗作用を示した。よって、ナルメフェンは μ オピオイド受容体に対して拮抗薬として作用することが示された。

iii) μ オピオイド受容体拮抗作用 (ラット及びマウス)

ナルメフェンの μ オピオイド受容体に対する機能的活性を、ラット及びマウスのテールフリック試験及びマウスライジング試験により評価した。ナルメフェン (1~100mg/kg、皮下投与) は、マウステールフリック試験及びマウスライジング試験において、鎮痛作用を示さなかった。一方で、マウス及びラットを用いたテールフリック試験では、ナルメフェンはモルヒネの鎮痛作用に対して拮抗作用を示した。

③アルコール依存症に関連する動物モデルでの改善作用¹³⁾

エタノール自発摂取モデルラットにおいて、ナルメフェン (塩酸塩として 0.36mg/kg (皮下投与) あるいは 16.1mg/kg (混餌投与)) は、エタノール摂取量を減少させた。また、ナルメフェン (塩酸塩として 0.36mg/kg) を反復皮下投与 (5日間ナルメフェン投与後9日間の休薬期間を置き、再度5日間ナルメフェンを投与) 及び長期皮下投与 (26日間) した場合も、ナルメフェン投与期間中のエタノール摂取量は減少した。また、エタノール摂取を中断し、再開した時に起こるエタノール摂取量の上昇に対する作用を評価したところ、対照群で認められたエタノール摂取量の上昇が、ナルメフェン (塩酸塩として 0.18mg/kg) の皮下投与群では認められなかった。以上、ナルメフェンはエタノール自発摂取モデルのラットにおいて、エタノール摂取量の減少が認められた。



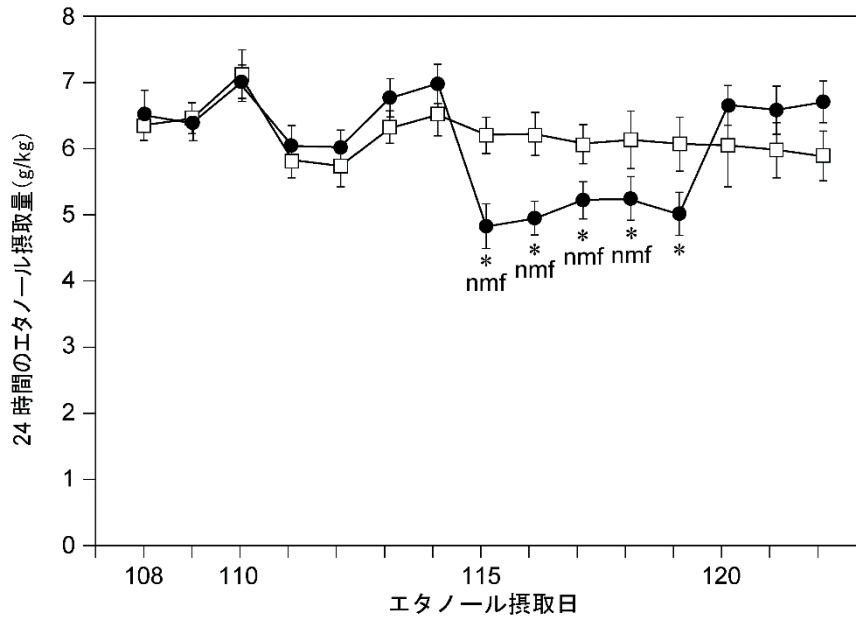
〔自発的エタノール摂取に対する作用（皮下投与）〕

平均値 ± 標準誤差 (N = 15)

□ : 対照群、● : ナルメフェン投与群 (0.36mg/kg、皮下投与)

p = 0.0002、*p < 0.0001、****p < 0.00001、*****p < 0.000001 (ナルメフェン投与前4日間の平均エタノール摂取量との比較、反復測定分散分析によるt検定)

§p = 0.022、§§p = 0.002 (86日目のナルメフェン投与群のエタノール摂取量との比較、反復測定分散分析によるt検定)



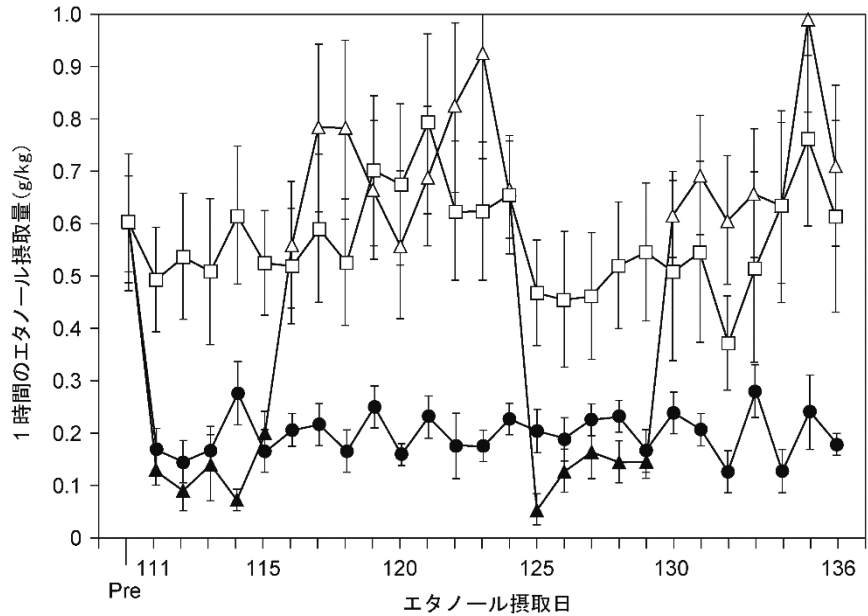
〔自発的エタノール摂取に対する作用（混餌投与）〕

平均値 ± 標準誤差 (N = 15)

□ : 対照群、● : ナルメフェン投与群 (16.1mg/kg、混餌投与)

nmf : 混餌投与日 (115~118日目)

*p < 0.01 (対照群との比較、反復測定分散分析によるt検定)



〔自発的エタノール摂取に対する作用（反復皮下投与及び長期皮下投与）〕

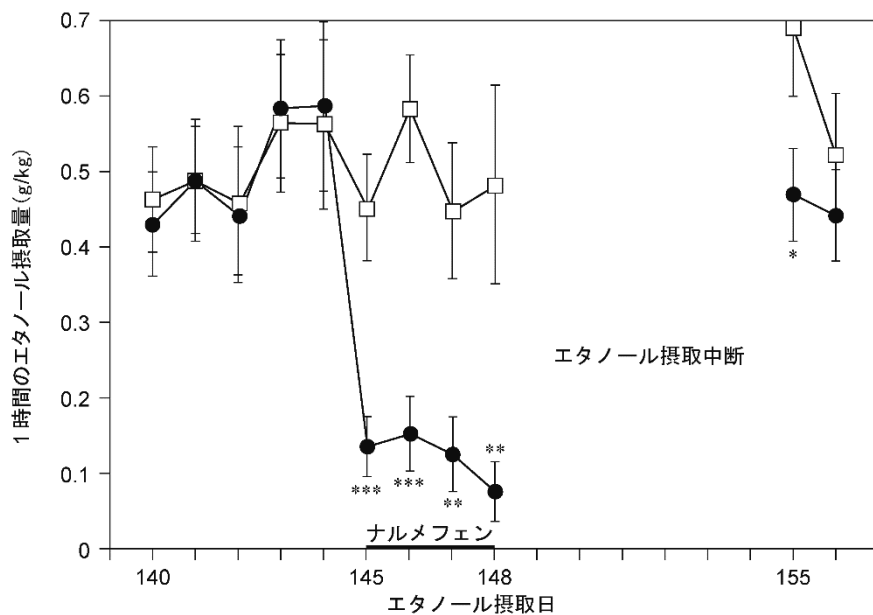
平均値 ± 標準誤差 (N = 7)

□ : 対照群、● : ナルメフェン (0.36 mg/kg) 26日間 (111~136日目) 皮下投与群

△ : ナルメフェン (0.36 mg/kg) (111~115日目及び125~129日目) 及び生理食塩水 (116~124日目及び130~136日目) をそれぞれ皮下投与した群

Pre : 110日目までの7日間のエタノール摂取量の平均値 (ベースライン値) を示す。

●、▲ : ベースライン値に比し、エタノール摂取量が有意に減少 ($p < 0.01$) (反復測定分散分析による t 検定)



〔エタノール摂取中断後再開時の自発的エタノール摂取に対する作用〕

平均値 ± 標準誤差 (N = 13)

● : ナルメフェン (0.18mg/kg) 投与群 (145~148日目)、□ : 対照群

「エタノール摂取中断」の記載がない日は、すべてのラットに1日1時間に制限してエタノールを摂取させた。

* $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$ 、*** $p < 0.001$ (対照群のエタノール摂取量との比較、反復測定分散分析による t 検定)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

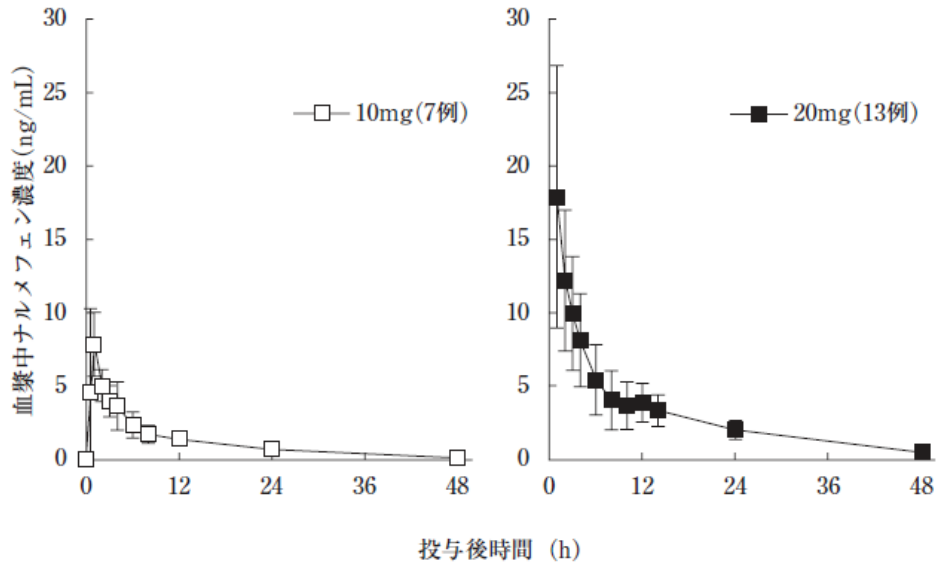
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

① 単回投与^{3,4)}

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



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

〔本剤単回投与時のナルメフェンの薬物動態パラメータ〕

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

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

② 反復投与⁴⁾

健康成人 7 例に本剤 20mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与した時の AUC_{24h} の累積係数は 1.4 であった。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

① 食事の影響⁴⁾

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

② 併用薬の影響(外国人による成績)¹⁴⁾

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

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法¹⁵⁾

第 I 相 9 試験から得られた、健康被験者 243 例（外国人データ）、4136 点のナルメフェン血漿中濃度を用いて母集団薬物動態解析を行い、ラグタイムのない一次吸収及び一次消失を含む 2-コンパートメントを構造モデルとして選択した。

(2) 吸収速度定数¹⁵⁾

母集団薬物動態解析より推定した、健康成人における本剤の吸収速度定数 (k_a) は 0.75 /h であった。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

母集団薬物動態解析より推定した、健康成人 (LBM : 56.28kg) における本剤のクリアランス (CL) は 60.4L/h であった。なお、CL に対して LBM の影響が認められた（「VII. 3. (2) パラメータ変動要因」の項参照）。

(5) 分布容積

母集団薬物動態解析より推定した、健康成人（年齢：28 歳）における本剤の中央コンパートメントの分布容積 (V2) は 266L であった。なお、V2 に対して年齢の影響が認められたが、 C_{max} 及び AUC に与える影響は小さかった（「VII. 3. (2) パラメータ変動要因」の項参照）。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

第 I 相 9 試験から得られた健康被験者 243 例（外国人データ）、4136 点のナルメフェン血漿中濃度を用いて、母集団薬物動態解析を行った。

ラグタイムのない一次吸収及び一次消失を含む 2-コンパートメントを構造モデルとして選択し、個体間変動はクリアランス (CL)、中央コンパートメントの分布容積 (V2)、コンパートメント間クリアランス (Q)、末梢コンパートメントの分布容積 (V3)、吸収速度定数 (k_a) 及び絶対的バイオアベイラビリティ (F1) に設定した。共変量解析では、CL 及び V2 に対する、年齢、性別、体重、BMI 及び除脂肪体重 (LBM) の影響を検討した。さらに、 k_a 及び F1 について製剤及び用量の影響を検討した。

(2) パラメータ変動要因

共変量解析の結果、以下に示す様に、 k_a に対する製剤（経口液剤と錠剤の比較）、CL に対する LBM、及び V2 に対する年齢の有意な影響が認められた ($p < 0.005$)。

- 経口液剤の k_a (1.4/h) は錠剤 (0.75/h) より大きかった。
- LBM の増加に伴ってナルメフェンの CL が上昇し、LBM が 37.3kg から 74.2kg に増加すると CL が 46.7L/h から 71.8L/h に上昇した。
- 加齢に伴い、ナルメフェンの V2 が線形に減少した。18 歳から 80 歳までの年齢範囲で、V2 が 287L から 156L に減少した。なお、最終モデルのパラメータを用いたシミュレーションの結果、年齢の V2 に対する影響について、 C_{max} 及び AUC に与える影響は小さく、ナルメフェンの薬物動態は年齢による影響を受けないと考えられた。

4. 吸収

治験製剤のバイオアベイラビリティ¹⁵⁾

母集団薬物動態解析より推定した、健康成人における本剤を空腹時に経口投与した時の絶対的バイオアベイラビリティは41%であった。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性⁵⁾

健康成人（外国人）に本剤 20mg を単回経口投与した時及び 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時の脳内 μ -オピオイド受容体占有率は、投与後 3 時間において 94%～100%であり、本剤が血液－脳関門を通過することが示された。

(2) 血液－胎盤関門通過性¹⁶⁾

妊娠ラットに ¹⁴C-ナルメフェンを単回静脈内投与後、放射能は胎盤を通過することが確認されている。

(3) 乳汁への移行性¹⁶⁾

授乳中ラットに ¹⁴C-ナルメフェンを単回静脈内投与後、放射能は乳汁中へ分泌されることが確認されている。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性¹⁷⁾

ラットに ¹⁴C-ナルメフェンを単回経口投与後、ほとんどの組織内放射能濃度は投与後 1 時間にピークに達し、投与後 48 時間にはほとんどの組織で放射能は消失した。放射能濃度の高い組織は肝臓及び腎臓であった。

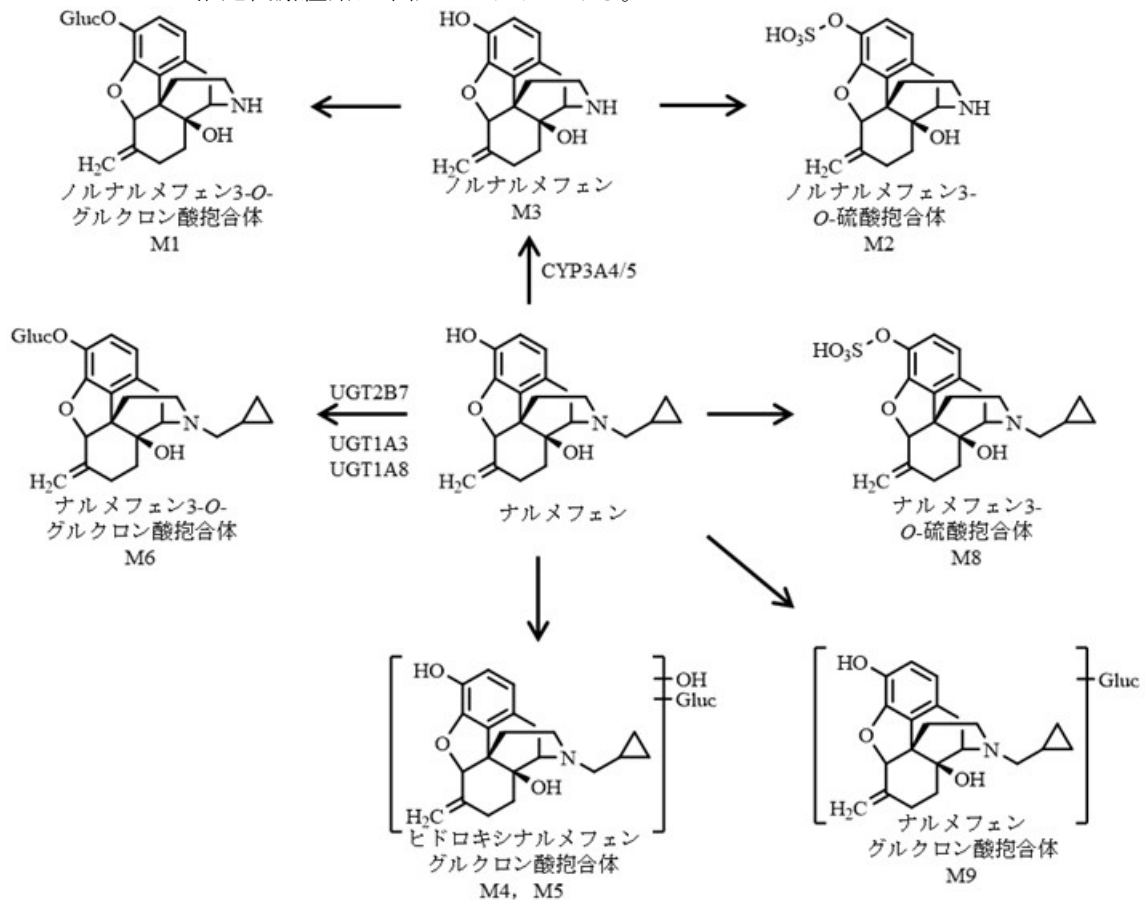
(6) 血漿蛋白結合率¹⁸⁾

ヒト血漿蛋白結合率は、約 30%であった (*in vitro*、限外ろ過法)。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路¹⁹⁾

ナルメフェンの推定代謝経路は下記のとおりである。

(2) 代謝に關与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率¹⁹⁾

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

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

オピオイド受容体に対して、ナルメフェン 3-*O*-グルクロン酸抱合体はほとんど親和性を示さず、ノルナルメフェン及びノルナルメフェン 3-*O*-硫酸抱合体はナルメフェンより低い親和性を示し、ナルメフェン 3-*O*-硫酸抱合体はナルメフェンと同程度の親和性を示した¹¹⁾。健康成人に ¹⁴C-ナルメフェン 20mg を単回経口投与した時の血漿中ナルメフェン、ノルナルメフェン、ノルナルメフェン 3-*O*-硫酸抱合体及びナルメフェン 3-*O*-硫酸抱合体の AUC_{0-inf} はそれぞれ 148、26、135 及び 2.5 ng eq h/mL であり、これらの代謝物の中枢作用への寄与は小さいと考えられる²⁰⁾。

7. 排泄²⁰⁾

排泄部位及び経路：糞中及び尿中

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

排泄速度：健康成人（外国人）に ¹⁴C-ナルメフェン 20mg を単回経口投与した時の総放射能の総回収率は投与後 120 時間で 89%、投与後 240 時間で 91% であり、投与後 120 時間には排泄がほぼ完了していた。

8. トランスポーターに関する情報²¹⁾

ナルメフェンは OCT1 及び OCT2 への阻害作用を示し、IC₅₀ 値はそれぞれ 1.21 及び 7.37 µmol/L であった。P-gp、BCRP、MRP2、BSEP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1 及び OAT3 への阻害作用は認められなかった。ナルメフェンは P-gp、BCRP、MRP2、OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1 の基質ではなかった。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

①腎障害（外国人による成績）²²⁾

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

②肝障害（外国人による成績）²³⁾

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

③高齢者（外国人による成績）¹⁵⁾

本剤の静脈内投与時の薬物動態に年齢による影響は認められなかった。

④性別（外国人を含む成績）¹⁵⁾

本剤の薬物動態に性別による影響は認められなかった。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

本剤の成分に対する過敏症の既往歴がある患者に、本剤を再投与した場合、再び過敏症状が発現する可能性が高いと考えられますので、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には、本剤の投与を避けてください。

なお、本剤は有効成分としてナルメフェン塩酸塩水和物、添加物として結晶セルロース、無水乳糖、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 400、酸化チタンを含有しております。

2.2 オピオイド系薬剤（鎮痛、麻酔）を投与中又は投与中止後 1 週間以内の患者 [10.1 参照]

（解説）

本剤は μ オピオイド受容体拮抗作用を有しており、オピオイド系薬剤と併用した場合、本剤によりオピオイド受容体作動薬の鎮痛作用を減弱させるため、効果を得るために必要な用量が通常用量より多くなり、呼吸抑制等の重篤な症状を惹起する可能性があります。

また、オピオイド系薬剤の急激な効果減弱を引き起こし、オピオイドの離脱症状（自律神経症状、振戦等）があらわれる可能性があることから、鎮痛または麻酔目的で使用されるオピオイド系薬剤との併用は避けてください。

「7. (1) 併用禁忌とその理由」の項の解説もご参照ください。

2.3 オピオイドの依存症又は離脱の急性症状がある患者 [オピオイドの離脱症状（又はその悪化）があらわれるおそれがある。]

（解説）

本剤は μ オピオイド受容体拮抗作用を有しており、オピオイドの離脱症状（自律神経症状、振戦等）があらわれる可能性があることから、オピオイドの依存症の患者又はオピオイドの離脱症状の急性症状がある患者には、本剤の投与を避けてください。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 注意力障害、浮動性めまい、傾眠等が起こることがあるので、本剤を服用している患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

（解説）

国内第Ⅲ相試験において、めまい、傾眠、注意力障害などの発現が認められており、企業中核データシートにも記載があることから設定しました。自動車の運転、高所での作業等危険を伴う機械操作の作業等には従事させないよう十分注意してください。

8.2 アルコール依存症の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、投与すること。

(解説)

アルコール依存症治療においては、心理社会的治療が治療の主体であり、薬物療法は補助的役割を担います。飲酒量低減を達成するために、本剤による治療中は服薬遵守及び飲酒量の低減を目的とした心理社会的治療の併用が必須となります。

本剤の適正使用の観点から、適切な診断基準に基づくアルコール依存症の診断がなされ、アルコール依存症の専門医療機関または専門医療機関との連携が可能な医療機関において、心理社会的治療を含むアルコール依存症治療が実施可能な体制のもと、本剤の投与が適切と判断された患者のみを対象とする必要があります。アルコール依存症の十分な診療及び心理社会的治療の経験のない医師は、アルコール依存症の診断や心理社会的治療に関する講習会等に参加してください。

8.3 本剤との因果関係は明らかではないが、自殺念慮、自殺企図等が報告されているので、患者の状態を十分に観察するとともに、関連する症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[9.1.2 参照]

(解説)

アルコール依存症は、希死念慮、自殺企図及び自殺既遂のリスクを増加させることが知られています²⁴⁾。また、海外製造販売後安全性情報において本剤との因果関係が否定できない重篤な自殺関連の有害事象が報告されています。本剤による治療中は、患者の状態を十分に観察するとともに、自殺念慮または自殺企図等の関連症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止してください。

8.4 本剤の投与継続及び治療目標の見直しの要否について定期的に検討し、漫然と投与しないこと。国内臨床試験において1年を超える使用経験はない。

(解説)

患者の意思、希望や身体状況等を基に、断酒治療への移行、本剤中止又は継続など、治療内容を定期的に検討し、漫然と投与しないでください。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意**(1) 合併症・既往歴等のある患者****9.1 合併症・既往歴等のある患者****9.1.1 アルコール離脱症状を呈したことがある患者**

幻覚、痙攣、振戦せん妄、ふるえ、発汗、睡眠障害等があらわれるおそれがある。

(解説)

本剤による治療の過程で、飲酒量が低減された場合、アルコール離脱症候群が再発するおそれがあるため、アルコール離脱症状の既往歴のある患者には慎重に投与してください。

9.1.2 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者

自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。

(解説)

アルコール依存症は、希死念慮、自殺企図及び自殺既遂のリスクを増加させることが知られています²⁴⁾。また、海外製造販売後安全性情報において本剤との因果関係が否定できない重篤な自殺関連の有害事象が報告されています。自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者には、慎重に投与してください。

(2) 腎機能障害患者**9.2 腎機能障害患者****9.2.1 重度の腎機能障害のある患者（eGFR 30 mL/min/1.73 m²未満）**

過度に血中濃度が上昇するおそれがある。[7.2、16.6.1 参照]

9.2.2 腎機能障害のある患者（重度の腎機能障害のある患者を除く）

腎機能の低下に伴い血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.1 参照]

(解説)

本剤は主にグルクロン酸抱合され、代謝物は主に腎排泄されます。腎機能障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあります。腎機能障害のある患者には、慎重に投与してください。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh 分類 C）

血中濃度が過度に上昇するおそれがある。重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。[7.2 参照]

9.3.2 軽度及び中等度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh 分類 A 及び B）

血中濃度が過度に上昇するおそれがある。[7.2、16.6.2 参照]

(解説)

本剤は主にグルクロン酸抱合され、代謝物は主に腎排泄されます。肝機能障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあります。肝機能障害のある患者には、慎重に投与してください。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

アルコール依存症の妊婦又は妊娠している可能性のある女性の治療目標は断酒とすること。治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。アルコール摂取は胎児の発育に影響がある。また、動物実験（ウサギ）において、ナルメフェン投与により、胎児に軽度の発育遅延が報告されている²⁵⁾。

(解説)

アルコール摂取は胎児の発育に影響を与えるため、妊婦又は妊娠している可能性のある患者の治療目標は断酒としてください。

動物実験（妊娠ウサギ 200mg/kg/日）において、胎児に軽度の発育遅延が認められています。

治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与するようにしてください。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

アルコール依存症の授乳中の患者の治療目標は断酒とすること。治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている¹⁶⁾。

(解説)

アルコール摂取は胎児の発育に影響を与えるため、授乳中の患者の治療目標は断酒としてください。

動物実験（ラット）において、ナルメフェンは乳汁中に移行することが認められています。授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させてください。

<参考>

分娩後約 1 週間の授乳中ラットに ¹⁴C-ナルメフェンを 2mg/kg で単回静脈内投与したとき、血液中及び乳汁中放射能の C_{max} は 497 及び 1430ng eq/mL, AUC_t は 2000 及び 3100ng eq h/mL であり、¹⁴C-ナルメフェン由来成分の一部は乳汁に移行することが認められた¹⁶⁾。

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

(解説)

一般的に高齢者では、肝・腎・心機能等の生理機能が低下し、併発症や他の薬剤治療下にあることも多いことから、慎重に投与してください。

<参考>16.6.3 高齢者（添付文書）

本剤の静脈内投与時の薬物動態に年齢による影響は認められなかった（外国人データによる母集団解析¹⁵⁾。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|--|---|
| オピオイド系薬剤（鎮痛、麻酔）（ただし、緊急事態により使用する場合を除く） モルヒネ（MSコンチン等） フェンタニル（フェントス等） フェンタニル・ドロペリドール（タラモナール） レミフェンタニル（アルチバ等） オキシコドン（オキシコンチン等） メサドン（メサペイン） ブプレノルフィン（ノルспан等） タペンタドール（タペンタ） トラマドール（トラマール等） トラマドール・アセトアミノフェン（トラムセット） ペチジン ペチジン・レバロルフアン（ペチロルフアン） ペンタゾシン（ソセゴン等） ヒドロモルフォン（ナルサス等） [2.2参照] | 本剤によりオピオイド受容体作動薬の離脱症状を起こすおそれがある。また、本剤によりオピオイド受容体作動薬の鎮痛作用を減弱させるため、効果を得るために必要な用量が通常用量より多くなるおそれがある。緊急の手術等によりやむを得ずオピオイド系薬剤を投与する場合、患者毎にオピオイド用量を漸増し、呼吸抑制等の中枢神経抑制症状を注意深く観察すること。また、手術等においてオピオイド系薬剤を投与することが事前にわかる場合には、少なくとも1週間前に本剤の投与を中断すること。本剤を処方する際には、事前に本剤を服用している旨を医療従事者へ伝える必要があることを患者に説明すること。 | 本剤の μ オピオイド受容体拮抗作用により、 μ オピオイド受容体作動薬に対して競合的に阻害する。 |

(解説)

本剤と鎮痛または麻酔目的で使用されるオピオイド系薬剤との併用は避けてください。

本剤は μ オピオイド受容体への拮抗作用を有しているため、オピオイド系薬剤と併用した場合、オピオイド系薬剤を競合的に阻害し、鎮痛または麻酔目的で使用されるオピオイド受容体作動薬の離脱症状（自律神経症状、振戦等）や過量投与のリスクが高くなるおそれがあります。

「2. 禁忌内容とその理由」の項の解説もご参照ください。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| オピオイド系薬剤（併用禁忌の薬剤を除く） コデイン、ジヒドロコデイン、ロペラミド、トリメブチン等 | 本剤によりオピオイド受容体作動薬の効果を減弱させるため、効果が得られないことがあるので、注意すること。 | 本剤の μ オピオイド受容体拮抗作用により、 μ オピオイド受容体作動薬に対して競合的に阻害する。 |

(解説)

本剤は μ オピオイド受容体への拮抗作用を有しているため、オピオイド系薬剤との併用した場合、オピオイド系薬剤を競合的に阻害し、オピオイド受容体作動薬の効果が減弱される可能性がありますので、患者の状態を観察しながら併用に当たってはご注意ください。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

| 種類/頻度 | 5%以上 | 1~5%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
|--------|------------------|--------------------------------------|--|--|
| 精神神経系 | 浮動性めまい、傾眠、頭痛、不眠症 | 味覚異常、感覚鈍麻、睡眠の質低下、注意力障害 | 不安、抑うつ、易刺激性、睡眠障害、頭部不快感、無為、健忘、自律神経失調、体位性めまい、異常感覚、知覚過敏、仮面状顔貌、記憶障害、精神的機能障害、ミオクローヌス、鎮静、振戦、激越、無感情、不快気分、リビドー減退、気力低下、気分動揺、パニック発作、落ち着きのなさ、性的興奮障害 | 精神症状(錯乱、幻覚、幻視、幻聴、解離等) 注)リビドー消失、悪夢、緊張、多幸気分、アカシジア、ジスキネジア、錯感覚、片頭痛、麻痺 |
| 循環器 | | 動悸、高血圧 | 頻脈、第一度房室ブロック、心室性期外収縮、心電図QT延長、低血圧、起立性低血圧 | 右脚ブロック、不整脈 |
| 消化器 | 悪心(31.0%)、嘔吐 | 食欲減退、便秘、腹部不快感、腹部膨満、下痢、腹痛 | 口内乾燥、消化不良、流涎過多、口の感覚鈍麻、口の錯感覚、口角口唇炎、食欲亢進 | 胃腸炎、胃腸音異常、口腔知覚不全、硬便、大腸ポリープ、軟便、早期満腹 |
| 血液 | | | 白血球減少症、白血球数増加、赤血球数減少 | 好中球数減少 |
| 内分泌・代謝 | | 高プロラクチン血症 | 血中プロラクチン減少、血中トリグリセリド増加、血中カリウム減少、血中ブドウ糖増加、体重増加、高脂血症、尿中ケトン体陽性 | 血中コレステロール増加、体重減少 |
| 肝臓 | | 肝機能異常(AST、ALT、γ-GTP、ALP、血中ビリルビンの増加等) | 慢性肝炎、肝硬変 | |
| 腎・尿路 | | 頻尿 | 尿中血陽性、尿中蛋白陽性、排尿困難 | |
| 皮膚 | | | 蕁麻疹、全身性そう痒症、皮膚乾燥、湿疹、せつ、多形紅斑、発疹、丘疹性皮膚疹 | 全身性皮膚疹、皮膚炎、血管性浮腫 |
| 呼吸器 | | | 鼻出血、喉頭不快感、息詰まり感、咽喉乾燥、鼻閉、呼吸異常、喘鳴、口腔咽頭不快感、咽頭炎、口腔咽頭痛 | 器質性肺炎、過換気、鼻漏 |
| 眼 | | | 眼乾燥、眼刺激、眼痛、眼瞼浮腫、羞明、動揺視 | 視力障害 |
| 生殖器 | | | 勃起増強、不正子宮出血、勃起不全 | 自発陰茎勃起 |
| 耳 | | 回転性めまい | 耳鳴、聴力低下、耳不快感 | 一過性難聴、聴覚過敏 |
| その他 | 倦怠感 | 疲労、口渇、異常感、ほてり、二日酔い | 筋骨格硬直、多汗症、寝汗、冷汗、無力症、不快感、酩酊感、筋骨格不快感、胸部不快感、悪寒、末梢冷感、冷感、熱感、灼熱感、発熱、疼痛、末梢腫脹、過敏症、花粉症、帯状疱疹、関節痛、背部痛、筋痙縮、筋力低下 | 筋緊張、筋固縮、筋肉痛 |

注：患者の状態に十分注意し、異常が認められた場合には、原疾患の影響、遷延性等を考慮し、症状に応じ投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(解説)

精神症状について、国内長期投与試験で1例の幻聴が精神系の副作用として報告されています。また、海外のアルコール依存症患者（組み入れ時のDrinking Risk Level(DRL)がHigh以上であった被験者）での臨床試験の統合データでは本剤とプラセボ間での精神系の有害事象が、本剤投与群でプラセボ群よりも高頻度で報告されており、欧州では企業中核データシートを基に、錯乱状態、幻覚、解離として欧州添付文書(SPC) 4.8Undesirable effectsにて注意喚起されていることから、同様に注釈で注意喚起を記載しました。承認時までの国内第Ⅲ相試験において認められた副作用については『副作用発現頻度一覧等』をご参照ください。

◆副作用頻度一覧表等

調査症例 432 例中 307 例（71.1%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められています。

| | 承認時 |
|-------------|------|
| 調査症例数 | 432 |
| 副作用発現症例数 | 307 |
| 副作用発現件数 | 771 |
| 副作用発現症例率(%) | 71.1 |

| 副作用名 | 副作用発現件数(%) |
|--------------------|------------|
| 感染症および寄生虫症 | |
| せつ | 1 (0.2) |
| 咽頭炎 | 1 (0.2) |
| 口角口唇炎 | 1 (0.2) |
| 带状疱疹 | 1 (0.2) |
| 血液およびリンパ系障害 | |
| 白血球減少症 | 1 (0.2) |
| 汎血球減少症 | 1 (0.2) |
| 免疫系障害 | |
| 過敏症 | 1 (0.2) |
| 季節性アレルギー | 1 (0.2) |
| 内分泌障害 | |
| 高プロラクチン血症 | 2 (0.5) |
| 代謝および栄養障害 | |
| 高脂血症 | 1 (0.2) |
| 食欲減退 | 20 (4.6) |
| 食欲亢進 | 1 (0.2) |
| 精神障害 | |
| アルコールによる宿酔 | 4 (0.9) |
| パニック発作 | 1 (0.2) |
| リビドー減退 | 1 (0.2) |
| 易刺激性 | 3 (0.7) |
| 気分動揺 | 1 (0.2) |
| 気力低下 | 1 (0.2) |
| 激越 | 1 (0.2) |
| 初期不眠症 | 1 (0.2) |
| 睡眠障害 | 3 (0.7) |
| 性的興奮障害 | 1 (0.2) |
| 早朝覚醒型不眠症 | 1 (0.2) |
| 中期不眠症 | 12 (2.8) |
| 不安 | 3 (0.7) |
| 不快気分 | 1 (0.2) |
| 不眠症 | 30 (6.9) |
| 無為 | 2 (0.5) |
| 無感情 | 1 (0.2) |
| 予期不安 | 1 (0.2) |
| 抑うつ気分 | 3 (0.7) |
| 抑うつ症状 | 1 (0.2) |
| 落ち着きのなさ | 1 (0.2) |
| 神経系障害 | |
| ミオクローヌス | 1 (0.2) |
| 異常感覚 | 1 (0.2) |
| 感覚鈍麻 | 8 (1.9) |
| 記憶障害 | 1 (0.2) |
| 傾眠 | 55 (12.7) |
| 健忘 | 1 (0.2) |

| 神経系障害（続き） | |
|----------------------|------------|
| 自律神経失調 | 1 (0.2) |
| 精神的機能障害 | 1 (0.2) |
| 体位性めまい | 1 (0.2) |
| 知覚過敏 | 1 (0.2) |
| 注意力障害 | 5 (1.2) |
| 鎮静 | 1 (0.2) |
| 頭痛 | 39 (9.0) |
| 頭部不快感 | 2 (0.5) |
| 仮面状顔貌 | 1 (0.2) |
| 浮動性めまい | 69 (16.0) |
| 味覚異常 | 9 (2.1) |
| 眼障害 | |
| 眼乾燥 | 2 (0.5) |
| 眼刺激 | 1 (0.2) |
| 眼痛 | 1 (0.2) |
| 眼瞼浮腫 | 1 (0.2) |
| 動揺視 | 1 (0.2) |
| 羞明 | 1 (0.2) |
| 耳および迷路障害 | |
| 回転性めまい | 8 (1.9) |
| 耳不快感 | 1 (0.2) |
| 耳鳴 | 1 (0.2) |
| 聴力低下 | 1 (0.2) |
| 心臓障害 | |
| 心室性期外収縮 | 1 (0.2) |
| 第一度房室ブロック | 1 (0.2) |
| 動悸 | 17 (3.9) |
| 頻脈 | 2 (0.5) |
| 血管障害 | |
| ほてり | 6 (1.4) |
| 起立性低血圧 | 1 (0.2) |
| 高血圧 | 2 (0.5) |
| 低血圧 | 1 (0.2) |
| 末梢冷感 | 1 (0.2) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | |
| 咽喉乾燥 | 1 (0.2) |
| 呼吸異常 | 1 (0.2) |
| 口腔咽頭痛 | 1 (0.2) |
| 口腔咽頭不快感 | 1 (0.2) |
| 喉頭不快感 | 2 (0.5) |
| 息詰まり感 | 1 (0.2) |
| 鼻出血 | 2 (0.5) |
| 鼻閉 | 1 (0.2) |
| 喘鳴 | 1 (0.2) |
| 胃腸障害 | |
| 悪心 | 134 (31.0) |

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| 胃腸障害（続き） | |
|-------------------|----------|
| 下腹部痛 | 1 (0.2) |
| 下痢 | 11 (2.5) |
| 口の感覚鈍麻 | 1 (0.2) |
| 口の錯感覚 | 1 (0.2) |
| 口内乾燥 | 2 (0.5) |
| 消化不良 | 1 (0.2) |
| 上腹部痛 | 4 (0.9) |
| 腹痛 | 3 (0.7) |
| 腹部不快感 | 14 (3.2) |
| 腹部膨満 | 11 (2.5) |
| 便秘 | 15 (3.5) |
| 流涎過多 | 1 (0.2) |
| 嘔吐 | 38 (8.8) |
| 肝胆道系障害 | |
| 肝機能異常 | 2 (0.5) |
| 肝硬変 | 1 (0.2) |
| 慢性肝炎 | 1 (0.2) |
| 皮膚および皮下組織障害 | |
| 丘疹性皮膚 | 1 (0.2) |
| 湿疹 | 1 (0.2) |
| 寝汗 | 2 (0.5) |
| 全身性そう痒症 | 2 (0.5) |
| 多汗症 | 3 (0.7) |
| 多形紅斑 | 1 (0.2) |
| 発疹 | 1 (0.2) |
| 皮膚乾燥 | 1 (0.2) |
| 冷汗 | 1 (0.2) |
| 蕁麻疹 | 1 (0.2) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | |
| 関節痛 | 1 (0.2) |
| 筋骨格硬直 | 4 (0.9) |
| 背部痛 | 1 (0.2) |
| 腎および尿路障害 | |
| 排尿困難 | 1 (0.2) |
| 頻尿 | 3 (0.7) |
| 夜間頻尿 | 2 (0.5) |
| 生殖系および乳房障害 | |
| 不正子宮出血 | 1 (0.2) |
| 勃起増強 | 4 (0.9) |
| 勃起不全 | 1 (0.2) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | |
| 悪寒 | 1 (0.2) |
| 異常感 | 10 (2.3) |
| 胸部不快感 | 1 (0.2) |
| 倦怠感 | 29 (6.7) |
| 口渇 | 11 (2.5) |
| 死亡 | 1 (0.2) |
| 宿酔 | 2 (0.5) |
| 熱感 | 1 (0.2) |
| 発熱 | 1 (0.2) |
| 疲労 | 11 (2.5) |
| 不快感 | 2 (0.5) |
| 末梢腫脹 | 1 (0.2) |
| 無力症 | 2 (0.5) |
| 冷感 | 1 (0.2) |

| 一般・全身障害および投与部位の状態（続き） | |
|-----------------------|---------|
| 疼痛 | 1 (0.2) |
| 酩酊感 | 2 (0.5) |
| 臨床検査 | |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 3 (0.7) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 3 (0.7) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 3 (0.7) |
| 肝機能検査異常 | 1 (0.2) |
| 肝機能検査値上昇 | 1 (0.2) |
| 血圧上昇 | 4 (0.9) |
| 血中カリウム減少 | 1 (0.2) |
| 血中トリグリセリド増加 | 2 (0.5) |
| 血中ビリルビン増加 | 2 (0.5) |
| 血中ブドウ糖増加 | 1 (0.2) |
| 血中プロラクチン減少 | 2 (0.5) |
| 血中プロラクチン増加 | 9 (2.1) |
| 心電図QT延長 | 1 (0.2) |
| 赤血球数減少 | 1 (0.2) |
| 体重増加 | 1 (0.2) |
| 尿中ケトン体陽性 | 1 (0.2) |
| 尿中血陽性 | 2 (0.5) |
| 尿中蛋白陽性 | 1 (0.2) |
| 白血球数減少 | 1 (0.2) |
| 白血球数増加 | 1 (0.2) |

副作用発現件数 (%) は、(副作用発現件数/調査症例数) × 100

MedDRA 基本語による集計 (MedDRA Ver 19.0)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

本剤を分割したり、粉碎したりしないこと。動物実験（マウス）で皮膚感作性が報告されている²⁵⁾。

（解説）

動物実験（マウス）において、皮膚感作性試験で感作性が認められていることから設定しました。

14.2 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

（解説）

本剤の包装には、PTP（Press Through Package）を使用しております。本剤を服用する際には、本剤を PTP シートから取り出して服用するよう指導してください。日薬連発第 54 号（平成 31 年 1 月 17 日付）に基づき、PTP 誤飲対策の一環として記載しました。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験²⁶⁾

① 中枢神経系及び呼吸器系に及ぼす影響

ラットに経口投与して検討した結果、100mg/kgで投与90分後に活動性の上昇がみられ、150mg/kgでは投与30、90及び180分後に立毛、投与30分後に触反応亢進、排尿亢進及び発声、180分後に活動性の上昇、360分後にカタレプシー、異常姿勢及び異常歩行がみられたが、呼吸器系に関しては、150mg/kgの用量まで呼吸数及び一回換気量に対して影響はみられなかった。

② 心血管系に及ぼす影響

*in vitro*試験では、ウサギ摘出プルキンエ線維の活動電位に対して、2000ng/mLで生理的な刺激頻度である1Hz（60拍/分）で活動電位振幅をわずかに低下させ、非生理的徐脈に相当する刺激頻度である0.25Hz（15拍/分）で活動電位持続時間を延長させた。また、hERGチャネル電流に対しては、200～6000ng/mLで濃度増加に伴い12%～47%の抑制がみられ、IC₅₀値は6000ng/mLをやや上回る値と推定された。*in vivo*試験では、テレメトリー装着覚醒イヌにおいて、25及び50mg/kgの経口投与により投与360分後にわずかなQRS間隔延長がみられたが生理的正常範囲内の変化であり、その他の心電図評価項目、血圧及び心拍数に影響は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験²⁵⁾

(1) 単回投与毒性試験

単回強制経口投与による概略の致死量はマウスで 200mg/kg、ラットで 250mg/kg、ウサギで 225mg/kg であり、各動物に共通して振戦、痙攣等の中枢神経系の毒性症状がみられ、マウスでは投与後 15 分以内、ウサギでは投与後 30 分以内、ラットでは投与後 4 時間以内（投与翌日に死亡を発見した 1 例を除く）に死亡した。

(2) 反復投与毒性試験

① ラット

13週間（0、20、100及び500mg/kg/日）及び52週間（0、30、100及び300mg/kg/日）混餌投与試験において、100mg/kg/日以上で摂餌量の低下を伴う体重増加抑制がみられた。しかしながら、52週間混餌投与試験の無毒性量は、1年に及ぶ長期投与期間を通じて体重増加量の抑制はあったが体重自体は増加傾向にあり、加えて被験物質投与に起因した死亡及び一般状態の異常はなく、血液学的検査、血液生化学的検査、器官重量、剖検及び病理組織学的検査においても毒性変化はみられなかったことを踏まえ、300mg/kg/日と推定された。

② イヌ

13週間（0、4、20及び100mg/kg/日）及び52週間（0、4、16及び64mg/kg/日）経口投与試験において、振戦、痙攣等の中枢神経系への毒性発現がみられ、52週間反復投与試験の無毒性量は、雄が4mg/kg/日、雌が16mg/kg/日と推定された。

(3) 遺伝毒性試験

ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験及びマウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異試験では変異原性は認められなかった。ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験では、代謝活性化系の非存在下で細胞毒性を示す極めて高い濃度（3 mg/mL、8 mmol/Lに相当；55%相対有糸分裂指数）で染色体異常が増加したことを除き、有意な陽性結果は認められなかった。さらに、マウス骨髄小核試

験及びラット骨髓染色体異常試験を実施したが、いずれの *in vivo* 試験においても遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験

マウス 80 週間及びラット 104 週間の混餌投与ががん原性試験において、マウス、ラットともに最大耐量の 100mg/kg/日においても、対照群に比べ有意な発生頻度の変化を示した腫瘍はみられず、がん原性は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

① 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

雌雄ラットに配偶子形成、交配及び妊娠の期間を通して200mg/kg/日（交配後に100mg/kg/日に減量）までの投与量を経口投与した試験及びラットの交配開始前から雄については交配終了まで、雌については着床までの期間200mg/kg/日までの投与量を経口投与した試験が実施され、これらの試験結果から、100mg/kg/日まで雌雄の受胎能及び初期胚発生に関するパラメータに影響がないことが確認された。

② 胚・胎児発生に関する試験

妊娠ラット及び妊娠ウサギに200mg/kg/日の投与量を各々経口投与した試験において、胚・胎児の生存性及び形態形成に影響は認められなかったが、ウサギにおいて胎児の軽度な発育遅延がみられた。また、妊娠ウサギに8mg/kg/日までの投与量を妊娠6～18日に静脈内投与した試験では、8mg/kg/日まで胚・胎児の生存性及び形態形成に影響は認められなかった。

③ 出生前及び出生後発生並びに母体の機能に関する試験

配偶子形成、交配、妊娠、分娩及び授乳の期間を通して200mg/kg/日（交配後に100mg/kg/日に減量した）までの投与量を経口投与した試験の雌ラットにおいて、200mg/kg/日群の母動物に哺育不良がみられ、出生児の生存率が有意に低下し、軽微な体重増加抑制がみられたが、妊娠期間、分娩時間、出生児数及び出生児の発達に影響は認められなかった。また、妊娠ラットに100mg/kg/日までの投与量を経口投与した試験においても、100mg/kg/日において母動物の哺育不良が認められ、出生児の生存率が低下したが、その他のパラメータに影響は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験

in vitro 溶血性試験と *in vivo* 静脈内、血管周囲、筋肉内、皮下及び動脈内投与局所刺激性試験を実施したが刺激性は認められなかった。なお、モルモットを用いた皮膚感作性試験では陰性であったが、マウスを用いた皮膚感作性試験では、感作性を示すことが確認された。

(7) その他の特殊毒性

① 依存性試験

アケザルを用いた依存性に関する試験において、オピオイド受容体作動薬として作用せず、オピオイド受容体拮抗作用によりモルヒネ休薬時にみられる離脱症状を増強させ、さらに身体依存性を有さないことが確認された。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：セリシクロ錠 10 mg
 劇薬、処方箋医薬品 （注意—医師等の処方箋により使用すること）
 有効成分：ナルメフェン塩酸塩水和物 劇薬

2. 有効期間

36 箇月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり
 くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし
 同 効 薬：なし

7. 国際誕生年月日

2013 年 2 月 25 日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

| 販売名 | 製造販売承認 年月日 | 承認番号 | 薬価基準収載 年月日 | 販売開始 年月日 |
|-------------|---------------|------------------|---------------|-------------|
| セリシクロ錠10 mg | 2019年1月8日 | 23100AMX00009000 | 2019年2月26日 | 2019年3月5日 |

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8 年間（2019 年 1 月 8 日～2027 年 1 月 7 日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は設定されていない。

13. 各種コード

| 販売名 | 厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード | 個別医薬品コード (YJコード) | HOT (9桁) 番号 | レセプト電算処理 システム用コード |
|-------------|---------------------------|---------------------|-------------|----------------------|
| セリンクロ錠10 mg | 1190025F1023 | 1190025F1023 | 126076201 | 622607601 |

14. 保険給付上の注意

- ・ナルメフェン塩酸塩水和物の使用に当たっての留意事項について（平成 31 年 1 月 8 日付 薬生薬審発 0108 第 13 号、薬生安発 0108 第 4 号、障精発 0108 第 4 号）
 - ①本製剤の効能・効果に関連する使用上の注意において「アルコール依存症治療の主体は心理社会的治療であることから、服薬遵守及び飲酒量の低減を目的とした心理社会的治療と併用すること。」とされているので、本製剤の薬剤料については、以下のすべての要件を満たした場合に限り算定できること。
 - ア アルコール依存症の患者に対して、アルコール依存症に係る適切な研修を修了した医師が、アルコール依存症に係る適切な研修を修了した看護師、精神保健福祉士、公認心理師等と協力し、家族等と協議の上、詳細な診療計画を作成し、患者に対して説明を行うこと
 - イ 必要に応じて患者の受入が可能な精神科以外の診療科を有する医療体制との連携体制があること
 - ウ 心理社会的治療については、アルコール依存症に係る適切な研修を修了した医師によって行い、その要点及び診療時間を診療録に記載すること
 - なお、少なくとも本剤の初回投与時においては、30 分を超えて当該治療を行うこと（本剤の初回投与までの診療時において 30 分を超えて当該治療を行った場合を除く）
 - エ ア及びウに定めるアルコール依存症に係る適切な研修は、「診療報酬の算定方法」（平成 20 年厚生労働省告示第 59 号）別表第一医科診療報酬点数表（以下「医科点数表」という。）区分番号「A231-3」重度アルコール依存症入院医療管理加算の算定にあたり医師等に求められる研修に準じたものであること
 - ②本製剤の効能・効果に関連する使用上の注意において「アルコール依存症の診断は、国際疾病分類等の適切な診断基準に基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。」「アルコール依存症に伴う精神・身体症状及び患者の意思を総合的に勘案し、断酒ではなく飲酒量低減を治療目標とすることが適切と判断された患者に対して本剤を投与すること。」及び「飲酒量低減治療の意思のある患者にのみ使用すること。」とされているので、投与に当たっては十分留意すること。
 - ③本製剤の用法・用量に関連する使用上の注意において「本剤の投与継続及び治療目標の見直しの可否について定期的に検討し、漫然と投与しないこと。」とされているので、3 ヶ月ごとを目安に治療の評価を行うこと。

- ・疑義解釈資料の送付について（その 77）（令和 3 年 10 月 8 日付 事務連絡）

医科診療報酬点数表関係

問 1 平成 31 年 2 月 25 日付保医発 0225 第 9 号「使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について」2 (1) セリンクロ錠 10mg①エにおいて、「アルコール依存症に係る適切な研修は・・・「A231-3」重度アルコール依存症入院医療管理加算の算定にあたり医師等に求められる研修に準じたものであること」とされているが、ここでいう「準じたもの」とは、どのような研修があるのか。

（答）現時点では、一般社団法人日本アルコール・アディクション医学会及び一般社団法人日本肝臓学会が主催する「アルコール依存症の診断と治療に関する e-ラーニング研修」が該当する。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Koob, G.F. : Front Psychiatry. 2013; 4(72): 1-18. (PMID: 23914176)
- 2) Starosta, A. N., et al. : J. Psychiatr. Pract. 2006; 12(2): 80-9. (PMID: 16728904)
- 3) 社内資料：健康成人における薬物動態（10 mg）（承認日 2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.7.6.3）
- 4) 社内資料：健康成人における薬物動態・食事の影響（承認日 2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.7.6.3）
- 5) 社内資料：PET 試験（承認日 2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.7.6.4）
- 6) Ingman, K. et al. : Neuropsychopharmacology. 2005; 30(12): 2245-2253. (PMID: 15956985)
- 7) 社内資料：QTc 評価試験（承認日 2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.7.6.4）
- 8) Matz, J. et al. : Clin Drug Investig. 2011; 31(11): 799-811. (PMID: 21967071)
- 9) 社内資料：アルコール依存症患者を対象とした国内二重盲検比較試験（承認日 2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.7.6.5）
- 10) 社内資料：アルコール依存症患者を対象とした国内二重盲検比較試験の継続長期投与試験（承認日 2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.7.6.5）
- 11) 社内資料：*In vitro* 受容体親和性及び機能性評価試験（承認日 2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.6.2.2）
- 12) 社内資料：*In vivo* 機能性評価試験（承認日 2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.6.2.2）
- 13) 社内資料：エタノール自発摂取モデルラットにおける作用（承認日 2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.6.2.2）
- 14) 社内資料：エタノールとの相互作用（承認日 2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.7.6.3）
- 15) 社内資料：母集団薬物動態解析（承認日 2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.7.2.3）
- 16) 社内資料：ラットにおける乳汁排泄（承認日 2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.6.4.6）
- 17) 社内資料：ラットにおける分布（承認日 2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.6.4.4）
- 18) 社内資料：たん白結合の検討（承認日 2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.6.4.4）
- 19) 社内試験：ヒト推定代謝経路（承認日 2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.7.2.2）
- 20) 社内資料：マスバランス試験（承認日 2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.7.2.2）
- 21) 社内資料：*In vitro* ヒト薬物トランスポーター試験（承認日 2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.7.2.2）
- 22) 社内資料：腎障害患者における薬物動態（承認日 2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.7.6.3）
- 23) 社内資料：肝障害患者における薬物動態（承認日 2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.7.6.3）
- 24) Pirkola, S.P. et al.: CNS Drugs. 2004; 18(7): 423-436. (PMID: 15139798)
- 25) 社内資料：毒性試験（承認日 2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.6.6）
- 26) 社内資料：安全性薬理試験（承認日 2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.6.2.4）

2. その他の参考文献

該当しない

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ナルメフェン塩酸塩は、欧州（オーストリア、ベルギー、ブルガリア、クロアチア、キプロス、チェコ共和国、デンマーク、エストニア、フィンランド、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、アイスランド、アイルランド、イタリア、ラトヴィア、リヒテンシュタイン、リトアニア、ルクセンブルク、マルタ共和国、オランダ、ノルウェー、ポーランド、ポルトガル、ルーマニア、スロバキア、スロベニア、スペイン、スウェーデン、イギリス）、トルコ等の国と地域で承認されている（2021年9月現在）。

〔欧州における承認内容〕

| | |
|-------|--|
| 剤形・含量 | フィルムコーティング錠（錠剤） フィルムコーティング錠 1錠あたり 18.06 mg のナルメフェンを含有する（塩酸塩二水和物として配合） |
| 効能・効果 | アルコール依存症の成人患者における飲酒量の低減： 飲酒量が高い飲酒リスクレベル（DRL）にあり、身体的離脱症状が認められず、緊急の解毒を必要としない患者。 本剤は治療遵守及び飲酒量低減に焦点を当てた継続的な心理社会的補助療法を併用したうえで投与すること。なお、初回評価後 2 週間にわたり DRL が「High」にとどまった者に限って本剤による治療を開始する。 |
| 用法・用量 | 用量 初回来院時に患者の臨床状態、アルコール依存症、飲酒量レベル（患者報告による）を評価し、その後約 2 週間は患者の飲酒量を記録するよう指導すること。次回来院時に、2 週間にわたり DRL が「High」にとどまった患者に、治療遵守及び飲酒量低減に焦点を当てた心理社会的補助療法を併用したうえで本剤による治療を開始する。 ピボタル試験では最初の 4 週間に最大の改善が見られた。患者の治療への反応と薬物療法の継続の必要性を定期的に（例えば月に 1 回）評価すること。医師は飲酒量の低減、総合的な機能状態、治療の遵守、副作用に関して患者の変化を評価し続けるべきである。6～12 ヶ月の無作為化対照条件下でのセリンクロの使用に関する臨床データが得られているが、セリンクロを 1 年を超えて投与する場合は注意が必要である。 セリンクロは頓用で用いる：患者が飲酒のおそれを感じた日に、望ましくは飲酒が予想される時刻の 1～2 時間前に頓用する。セリンクロを服薬せずに飲酒し始めた場合は、できる限り早く 1 錠服薬する。1 日 1 錠を限度とする。食前・食後を問わず服用できる。 用法 セリンクロは経口投与で用いる。 フィルムコーティング錠をそのまま服用すること。 ナルメフェンは直接皮膚に接触すると皮膚感作を起こすことがあるので、フィルムコーティング錠を分割、破砕しないこと。 |
| 更新日 | 2019 年 5 月改訂 |

2. 海外における臨床支援情報

| | | |
|-----|-------------------------|---|
| 妊産婦 | 欧州の添付文書 (2019年5月15日) | <p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p><u>Pregnancy</u></p> <p>There are no or limited data (fewer than 300 pregnancy outcomes) from the use of nalmefene in pregnant women. Animal studies have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Selincro is not recommended during pregnancy.</p> <p><u>Breast-feeding</u></p> <p>Available pharmacodynamic/toxicological data in animals have shown excretion of nalmefene/metabolites in milk (see section 5.3). It is unknown whether nalmefene is excreted in human milk.</p> <p>A risk to newborns/infants cannot be excluded.</p> <p>A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from Selincro therapy, taking into account the benefit of breast-feeding to the child and the benefit of therapy to the woman.</p> <p><u>Fertility</u></p> <p>In fertility studies in rats, no effects were observed for nalmefene on fertility, mating, pregnancy, or sperm parameters.</p> |
| 小児 | 欧州の添付文書 (2019年5月15日) | <p><i>Paediatric population</i></p> <p>The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Selincro in all subsets of the paediatric population for the treatment of alcohol dependence (see section 4.2 for information on paediatric use).</p> |

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

本剤を分割したり、粉碎したりしないこと。

「VIII. 11. 適用上の注意」を参照すること。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

