

2019 年度 薬物治療塾 D コース前期 第 4・5 回目勉強会要旨

開催日時:2020 年 2 月 23 日(日) 13:10~16:20 (第 5 回目は、新型コロナウイルス感染拡大に伴い現地開催はせず、メールでの意見交換により要旨をまとめた。)

場所:タワーホール船堀

対象:セリンクロ錠®(ナルメフェン塩酸塩水和物)

主な検討資料:医薬品インタビューフォーム(2019 年 2 月作成(第 1 版)、

審査報告書(審査報告(1)別紙 平成 30 年 6 月 29 日)、申請資料概要

論文名:Nalmefene in alcohol dependent patients with a high drinking risk: Randomized controlled trial.

Psychiatry Clin Neurosci. 2019 ;73 :697 706

検討理由:

- ・アルコール依存症は、他の依存症を含めて重要な社会問題、健康問題となっており、医療従事者として最近の薬物治療について学んでおくことは重要と考えたため。
- ・本薬の作用機序や有効性の評価指標に興味がある。
- ・どのような患者層に適しているのか?注意すべき副作用はないか?

PK 特徴づけシート

薬物名(一般名):ナルメフェン塩酸塩水和物

製品名(医薬品名):セリンクロ錠®

参照資料:①IF 2019年2月作成(第1版)②審査報告書(審査報告(1)別紙 平成30年6月29 日)

③申請資料概要

【PK パラメータ】

- 健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- 体重は 60kg、体表面積は 1.6 m²を標準的値として、/kg、/m²のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

パラメータ	値	情報源
F	>0.6 (液剤)	②p.19 6.1.1.1 絶対的バイオアベイラビリティ(参考 CTD 5.3.1.1-02: R7 試験) 外国人健康成人(薬物動態解析対象例数: 4 例)に本薬 32 又は 64 mg を単回経口投与若しくは本薬 2mg を単回静脈内投与し、本薬の絶対的バイオアベイラビリティを検討したとき、絶対的バイオアベイラビリティは 60.4~124%であった。 ※経口投与は液剤
Ae(%)	9.9	③2.7.6 個々の試験のまとめ p.219 2.7.6.3.10 肝機能障害患者を対象とした単回投与時の薬物動態試験(注射剤 2 mg)(外国人:21 試験, 添付資料番号 5.3.3.3-04)【参考資料】 肝機能正常者 $Ae\%=(CLR/GL_{tot})\times 100=\{(0.0780\text{ L/h/kg})/(0.7856\text{ L/h/kg})\}\times 100$

		=9.9%
CLtot(ml/min)	786 (IV2mg)	③2.7.6 個々の試験のまとめ p.219 2.7.6.3.10 肝機能障害患者を対象とした単回投与時の薬物動態試験(注射剤 2 mg)(外国人:21 試験, 添付資料番号 5.3.3.3-04)【参考資料】 肝機能正常者 CLtot=0.7856L/hr/Kg =13.1ml/min/Kg →786ml/min (体重 60Kg 換算)
Vz(L)	628 (IV2mg)	③2.7.2 臨床薬理試験 p.60 2.7.2.5 付録 表 2.7.2.5-1 (09 試験) IV2mg:Vz 628(L)
fuP	0.7	①p.21 タンパク結合率 ヒト血漿蛋白結合率は、約 30%であった(in vitro)。 ②p.20 ヒト血漿に本薬 10~100 ng/mL を添加し、限外濾過法により血漿タンパク結合率を検討したとき、本薬の血漿タンパク結合率は 31.6~33.1%であった(CTD 4.2.2.3-04: BTT31-AD036 試験)。
B/P	(-)	データなし

【特徴付け】

パラメータ*	計算値**	基準	分類
Ae	9.9%	<30	肝代謝型
Vz'	<628/0.5=1256		特定できない
EH'	<(786-78)/0.5/1600=0.89		特定できない
ER'	<786*0.099/0.5/1200=0.13	<0.3	消失能依存型
fuP	0.7	>0.2	Binding Insensitive

* : B/P、もしくは B/P=0.5 で補正を行った場合は各パラメータに「'」をつけて記載

** : 各パラメータの計算は信頼性の最も高い値が算出できる方法で検討を行う。

注 1) fuB の変化率と fuP の変化率は同一となるため、以下、薬物の全血液中非結合形分率 fuB の特徴づけは fuP の値に基づいて行う。

注 2) 分類の基準については目安であり、明確にパラメータを分類するものではない。

【各パラメータの決定因子】※Binding Insensitive の薬剤のため、fuB の寄与は小さい

パラメータ	総濃度	パラメータ	非結合形濃度
	決定因子		決定因子
Vd	特定できない	Vdf	特定できない
CLtot	特定できない	CLtotf	特定できない
CLpo	fuB*CLintH/Fa # fuB*(CLintH + CLintR)/Fa	CLpof	CLintH/Fa # (CLintH + CLintR)/Fa

AUC _{po}	$Fa \cdot D / fu_B \cdot CL_{intH}$ # $Fa \cdot D / \{fu_B \cdot (CL_{intH} + CL_{intR})\}$	AUC _{pof}	$Fa \cdot D / CL_{intH}$ # $Fa \cdot D / (CL_{intH} + CL_{intR})$
CB _{ssave(po)}	$(Fa \cdot D / \tau) / fu_B \cdot CL_{intH}$ # $(Fa \cdot D / \tau) / \{fu_B \cdot (CL_{intH} + CL_{intR})\}$	CB _{ssavef(po)}	$(Fa \cdot D / \tau) / CL_{intH}$ # $(Fa \cdot D / \tau) / (CL_{intH} + CL_{intR})$

#臓器障害時

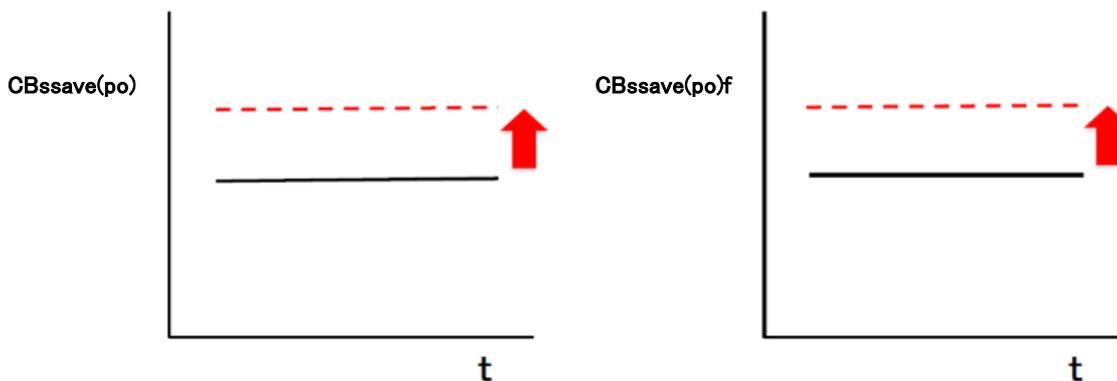
【各パラメータの変動因子による変化】

パラメータ	総濃度・非結合形濃度
	変動因子の影響* (変化を↓、↑、↔で記載)
	CL _{intH} ↓
CL _{po}	↓
AUC _{po}	↑
CB _{ssave(po)}	↑

* 決定因子に応じて変動因子や変化の方向については変えていくこと

【薬物動態のグラフ】

①CL_{intH} の低下(繰り返し投与している場合)



【蓄積率】

投与間隔 $\tau = 24hr$

$kel = CL/Vd$ or $t_{1/2}$ の値を使用して算出

※本薬の CL と Vd は、同一試験からの抽出データではない為使用しない。

実測値から算出:

参照資料①P19 単回経口投与 $t_{1/2,z} \doteq 12hr$

$\tau = n \cdot t_{1/2}$ より $n=2$

蓄積係数 $= 1 / \{1 - (1/2)^n\} = 1.33$

実データとの比較

参照資料①P19 反復投与

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

→算出値は、上記の蓄積係数に近い値となった。

【定常状態到達時間】

定常状態到達時間=(4~5) × t_{1/2}=36~48hr (T_{1/2}=12 hr)

実データとの比較

参考資料③臨床概要 P38

(1) 薬物動態の結果 ~ 7日間反復投与中にナルメフェンが定常状態に到達した。

→実データと相違なし。

【病態の変化に伴う薬物動態の変化】

＜肝機能低下患者での薬物動態＞

参照資料②p21 6.2.4.2 肝機能の影響 表 22

表 22 健康成人及び肝機能障害患者に本薬を単回経口又は静脈内投与した際の血漿中未変化体及び抱合体の薬物動態パラメータ

投与量 (投与経路)	対象	評価 例数	未変化体				ナルメフェン抱合体 ^{a)}			
			C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{max} (h) ^{b)}	t _{1/2} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{max} (h) ^{b)}	t _{1/2} (h)
20 mg (経口)	健康成人	8	15.1 ± 5.2	97.4 ± 27.7	1.0	11.1 ± 1.5	195 ± 37.2	1199 ± 233	1.0	10.1 ± 1.6
	軽度	8	16.4 ± 4.5	145 ± 24.2	1.0	12.3 ± 2.7	209 ± 64.4	1682 ± 781	1.0	10.8 ± 2.2
	中等度	8	25.3 ± 9.7	297 ± 118	1.0	11.5 ± 3.5	141 ± 91.3	1200 ± 365	2.0	11.2 ± 3.5
2 mg (静脈内)	健康成人	12	62.9 ± 41.8	34.3 ± 11.3	— ^{c)}	10.2 ± 2.2	8.3 ± 4.0	89.5 ± 31.4	— ^{c)}	13.9 ± 9.2
	軽度	4	57.0 ± 30.7	34.4 ± 1.8	— ^{c)}	11.2 ± 2.0	5.9 ± 1.9	67.9 ± 33.8	— ^{c)}	8.0 ± 2.1
	中等度	5	58.3 ± 24.7	49.7 ± 12.6	— ^{c)}	12.2 ± 2.5	9.3 ± 8.7	105.7 ± 44.4	— ^{c)}	11.2 ± 2.6
	重度	3	27.7 ± 6.9	51.9 ± 20.7	— ^{c)}	12.2 ± 1.9	4.3 ± 0.8	56.2 ± 10.8	— ^{c)}	11.7 ± 2.3

平均値±標準偏差

a) 3-O-グルクロン酸抱合体及び3-O-硫酸抱合体

b) 中央値

c) 静脈内投与であり最初の測定時点が t_{max} となるため記載せず。

＜実データから推測される肝機能変化に応じた各パラメータの変化率＞

項目 データがあるも ので検討	決定因子	肝機能に応じた変化率			推測される 変化 ↓、↑、⇔
		軽度/正常	中等度/正常	重度/正常	
AUC _{po}	Fa*D/fuB*(CL _{intH} +CL _{intR})	145/97.4=1.49	297/97.4=3.05	—	↑

※ binding insensitive の薬剤のため、fuB の寄与は小さい

＜肝機能に応じた実データの変化から推測される変動因子の変化(↓、↑、⇔で評価)＞

項目	軽度低下	中等度低下
CL _{intH}	↓	↓↓

＜添付文書での肝機能変化時の用量調節について＞

〔用法・用量〕

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) では、血中濃度が過度に上昇するおそれがあるので、

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。(「1. 慎重投与 B」の項及び[薬物動態]の項参照)

<考察>

肝機能の低下に伴い肝固有クリアランスが低下することで血漿中薬物濃度が上がる可能性が考えられる。

本剤は binding insensitive の薬剤であることから中等度肝障害時で AUC_{po} は約 3 倍に上昇し、10mg 投与でも正常患者の最高用量(20mg)を超えており、最大 10mg までの設定でも良かったのではないかと考えられる。

審査報告書(詳細は p26~を参照)では、PPK 解析の最終モデル及び肝機能障害患者の単回投与試験結果を用いたシミュレーションから健康成人 40mg の AUC と大きく異ならなかったと述べている。

重度肝機能障害時においては、限られた少数例(N=3)での静注データのみで、経口投与での血漿中濃度がどの程度上昇するか不明である。しかし、曝露量が中等度肝障害時の上昇率を下回らないと考えると、投与の可否を十分検討する必要があると考える。重度肝機能低下患者の治療目的は断酒であることから、その旨を記載すべきではなかったか。なお、欧州の市販製剤は 20 mg錠のみ、重症肝機能障害患者への投与は禁忌としている。

<腎機能低下患者における薬物動態>

③2.7.2 臨床薬理試験 p34

2.7.2.2.6.2 腎機能障害患者を対象とした単回投与時の薬物動態試験(錠剤 20 mg) (15084A:資料番号 5.3.3.3-02)

表 2.7.2.2-7 ナルメフェン及びナルメフェン 3-O-グルクロニドの薬物動態パラメータ (算術平均値及び CV%) 及び統計解析-15084A 試験

パラメータ	腎機能障害の重症度				軽度/正常の幾何平均比 (95% CI)	中等度/正常の幾何平均比 (95% CI)	高度/正常の幾何平均比 (95% CI)
	正常 N = 7	軽度 N = 9	中等度 N = 8	高度 N = 8			
ナルメフェン							
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	115 (15.0)	122 (17.2)	171 (39.0)	279 (26.4)	1.104 (0.841-1.449)	1.423 (1.001-2.022)	2.454 (1.922-3.135)
AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	121 (13.8)	126 (17.8)	177 (38.9)	293 (27.6)	1.093 (0.830-1.440)	1.385 (0.974-1.967)	2.426 (1.835-3.207)
C _{max} (ng/mL)	12.8 (28.0)	14.1 (33.3)	18.0 (38.5)	20.8 (56.6)	1.209 (0.795-1.838)	1.374 (0.876-2.155)	1.638 (1.029-2.608)
t _{max} (h)	1.00 (0.500, 2.00)	1.00 (0.500, 2.00)	1.00 (0.500, 4.00)	1.00 (0.500, 2.00)	-	-	-
t _{1/2} (h)	16.5 (52.0)	13.5 (23.1)	18.2 (36.7)	27.0 (22.4)	0.832 (0.564-1.228)	1.099 (0.722-1.672)	1.642 (1.104-2.442)
CL/F (L/h)	151 (13.4)	147 (18.1)	118 (41.4)	66.8 (34.8)	-	-	-
V _z /F (L)	3533 (45.2)	2800 (18.7)	2797 (27.5)	2470 (19.3)	-	-	-
CL _R (L/h)	5.84 (35.6)	5.57 (38.4)	4.05 (45.1)	1.98 (65.6)	-	-	-

<実データから推測される腎機能変化に応じた各パラメータの変化率>

項目 データがあるも ので検討	決定因子	腎機能変化に応じた変化率			推測される 変化 (↓、↑、↔)
		軽度/正常	中等度/正常	重度/正常	
CLtot/F	$fuB * (CLintH+CLintR)/Fa$	147/151=0.97	118/151=0.78	66.8/151=0.44	↓
CLR	$fuB*CLintR$	5.57/5.84=0.95	4.05/5.84=0.69	1.98/5.84=0.34	↓
AUCpo	$Fa*D / \{fuB*(CLintH+CLintR)\}$	126/121=1.04	177/121=1.46	293/121=2.42	↑

※ binding insensitive の薬剤のため、fuB の寄与は小さい

<腎機能に応じた肝機能の変化の予測>

項目	腎機能			予測変化 (↓、↑、↔)
	軽度低下	中等度低下	重度低下	
①(CLH+CLR)/予測正常 CLtot CLR:各腎機能での実データ 予測正常 CLtot:正常 CLR/Ae 予測正常 CLtot=(5.84*1000/60)/0.099 =983ml/min	(CLH+92.8)/983	(CLH+67.5)/983	(CLH+33)/983	—
②腎機能変化時の AUC 変化度 (各実測 AUC/実測正常 AUC)	1.04	1.46	2.42	↑
③推定 CLH (①=1/②より CLH を推定)	852	606	373	↓

<添付文書での腎機能変化時の用量調節についての記載>

[用法・用量]

重度の腎機能障害のある患者 (eGFR 30mL/min/1.73m² 未満) では、血中濃度が過度に上昇するおそれがあるので、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。(「1. 慎重投与B」の項及び[薬物動態]の項参照)

<考察>

肝代謝(Ae≒10%)の薬剤であるが、腎機能中等度低下で 1.5 倍、腎機能重度低下で 2.4 倍程度の AUC 上昇が認められた。血漿中濃度が上昇する要因として、CLintH が腎機能中等度低下で腎機能正常者の約 0.7 倍、重度低下で約 0.4 倍まで低下していることが想定される。

重度腎機能障害時では 10mg 投与でも正常患者の最高用量(20mg)を超えており、最大 10mg までの設定でも良かったと考えられる。腎機能低下例では、増量時だけでなく、開始当初から慎重に投与すべきと考える。なお、欧州の添付文書では重度腎機能障害患者は禁忌に設定されている。

【薬力学に関する検討】

オピオイド受容体占有率からの投与量設定に関する考察

日本人にナルメフェン 10 mg を投与したときの μ -オピオイド受容体占有率を直接検討した結果はないが、シミュレーションより、10 mg 及び 20 mg の 1 日 1 回投与で、80%以上の占有率がほぼ 24 時間又はそれ以上持続す

ることが示唆されており、 μ オピオイド受容体占有率の観点からは本剤 20mg で効果はほぼ最大値に達していると考えられる。(臨床概要 p56～2.7.2.3.5.2 μ -オピオイド受容体占有率の項参照)

受容体占有率持続時間のシミュレーションからは 10mg でも十分効果は最大値に達している可能性もあり、20mg 増量の必要性は十分に考慮したほうが良いかもしれない。

文献評価シート

薬物名 (一般名) : ナルメフェン塩酸塩水和物

製品名 (医薬品名) : セリンクロ錠®

論文名 :

Nalmefene in alcohol-dependent patients with a high drinking risk: Randomized controlled trial. Psychiatry Clin Neurosci. 2019 ; 73:697-706

項目	総合評価	記載場所・評価理由など
Introduction		
1. 研究目的の記載があるか。 <ul style="list-style-type: none"> 日本で実施されたナルメフェンの無作為化対照第 3 相試験で、高いまたは非常に高い DRL の患者において、ナルメフェン 20mg の有効性と安全性を調査する最初の前向き臨床試験。 日本人患者の比較的小さな体が結果に影響を与えるかもしれないという仮説に基づいて、ナルメフェン治療の 10 mg 群を含めることにした。DRL が高いまたは非常に高いアルコール依存患者におけるプラセボと比較して、ナルメフェン 10 mg の有効性を評価した最初の試験でもある。 	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P698 Introduction 最後の段落 過去の臨床試験結果の問題点や 10mg 群を設定した理由も述べている
Introduction の限界点 20 mg のプラセボに対する優越性の検証が目的であって、10 mg は補足的な用量反応性の検証であることが、abstract から読み取れない。		

Method		
2. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。 他施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行 3 群間比較 ※ランダム化は患者特性と飲酒量で層別化していない 割り付け比 20mg : 10mg : プラセボ (4 : 3 : 4)	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P698 Methods Overview of study design 1 行目~
3. 参加者の適格基準について、組み入れ基準 (inclusion criteria) や除外基準 (exclusion criteria) の記載があるか。 組入基準 <ul style="list-style-type: none"> 20 歳以上の男女 DSM-IV-TR に従ってアルコール依存症の診断を受けた WHO 基準を満たした高 DRL (男 >60g/日, 女 >40g/日を超えるアルコール消費) 除外基準 <ul style="list-style-type: none"> スクリーニング前に HDD 6 未満 禁酒連続 5 日間 アルコール、ニコチン、カフェイン以外の Axis I の診断がある CIWA-Ar でスコア 10 以上 その他表 S2、表 S3 にリストあり	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P698 Participants 1 行目~ アルコール、ニコチン、カフェイン以外の薬物依存、乱用の患者、精神疾患を合併している患者、アルコール離脱症状がある患者など、断酒が治療目標となる患者は除外されている。 eGFR 30 mL / min / 1.73 m2 未満の患者、AST または ALT の基準範囲上限の 3 倍を超える患者は除外されている。 ※除外基準が多い。

<p>4. 再現可能となるような詳細な各群の介入（治療やプロトコール）についての記載があるか。</p> <p>スクリーニング期間(2 週間)+二重盲検期間(24 週間)+後観察期間(4 週間、服用なし)</p> <p>用法用量：飲酒を始める可能性がある 1~2 時間前に 1 錠内服。そうでない場合は飲酒開始直後に 1 錠内服(20mg or 10mg or プラセボ)</p> <p>患者は心理社会的支援プログラムに参加。 心理社会的支援プログラム：BRENDA モデルに基づいて開発。飲酒行動を変え、治療遵守を最大限にすることを手助けする。事前にトレーニングされた医師によって実施。ランダム化時、各来院時、試験終了時に実施。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P698 Methods Overview of study design 詳細は Table S1 併用禁止薬リストは Table S2</p> <p>服用のタイミングは患者の自己申告なので、正しく服用されているか分からないのではないか？ アルコール摂取量、総飲酒量も患者の自主申告なので正しく算出できているのか不明？ ⇒心理社会的支援プログラムに参加することで問題ないか？</p>
<p>5. 事前に特定され明確に定義された主要（副次的）評価項目（primary endpoint、secondary endpoints）について記載があるか</p> <p>HDD：多量飲酒日（アルコール摂取量が男性:>60 g/日、女性:>40 g/日） TAC：総飲酒量</p> <p>主要評価項目：baseline から 12 週目までの 1 ヶ月の HDD 数の変化</p> <p>副次評価項目：baseline から 12 週目までの TAC の変化</p> <p>その他の主な副次評価項目： RSDRL RLDRL TAC70（TAC が 70%減少した患者の割合） HDD 数の有効率：4 以下の患者割合</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P698 Outcomes 試験期間は 24 週だが主要評価項目は 12 週時</p>
<p>6. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>WHO 基準 DRL HDD, TAC CIWA-Ar(アルコール離脱評価スケール)</p>
<p>7. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	
<p>8. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。</p> <p>・ナルメフェン 20mg vs プラセボ 事前に設定した差(HDD 数の変化)：2.66 日/月減少 α：0.05（両側） 目標症例数：各群 240 例の場合 $1-\beta$(検出力)：87.4%</p> <p>・ナルメフェン 10mg vs プラセボ 事前に設定した差(HDD 数の変化)：2.66 日/月減少 α：0.05（両側） 目標症例数：10mg 群 180 例の場合 $1-\beta$(検出力)：81.9%</p> <p>10mg、20mg 共にプラセボより有意性を示すために上記目標症例数で $1-\beta$(検出力)：約 75%</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P699 Statistical analysis 5 行目~16 行目</p>
<p>9. 事前に設定した差について、その根拠の記載があるか、またそれは</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P699 Statistical analysis 1 段落目</p>

臨床的に意味があるものか。		海外での過去の臨床試験結果を基に設定したと記載あるが、臨床的意味のある差なのか疑問。
10. 中間解析が行われた場合、中止基準についての記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	
11. ブラインドについての記載があるか（患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者）。ブラインドの方法を含む。 医師、患者は治療の割付は盲検化されている	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P698 Methods Overview of study design 1 段落目の下から 2 行目
12. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。 HDD・TAC 変化量：MMRM 解析 MMRM 解析：経時測定データの場合に、欠測値を補完することなく、応答に対して特定の確率分布と回帰モデルを仮定することによって解析を行う方法	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P699 Statistical analysis 3 段落目 MMRM 解析が適切なのかどうか判断が難しい 感度分析が行われてたと記載がある
13. 資金提供者と他の支援者（薬剤の供給者など）の記載があるか。資金提供者の役割の記載を含む。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P704 右上から 3 行目～ Disclosure statement
Method の限界点 <ul style="list-style-type: none"> 除外基準が多く、実臨床にそぐわない可能性あり。 心理社会的支援を必須とする。真の薬剤の効果を見出しにくい。 試験期間は 24 週間であるものの主要評価項目は 12 週時での評価である。（より長期的な効果については不明） アルコール摂取量、総飲酒量は患者の自主申告なので正しく算出できているのか不明 事前に設定した差である HDD 数の変化が 2.66 日/月減少（プラセボとの差）は臨床的に意味のある差なのか不明（DRL が高い以上の比較的飲酒量の多い患者に 2～3 日減少の差は小さいのではないか？） 海外試験と比較する場合は同じ評価項目のほうが良い。海外第Ⅲ相試験の主要評価項目は、HDD および TAC。 メーカーの資金提供あり。 		

Results		
14. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。フローチャートの図示を含む	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P699 Fig.1
15. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者（脱落者）や追跡不能者が理由とともに記載されているか。 24 週時（FAS） 20mg 248（242）人→189 人 10mg 184（180）人→139 人 Placebo 245（244）人→219 人 参考：Fig.2 12 週時（主要評価 判定ポイント） 20mg 248（242）人→206 人 14.9%の脱落あり 10mg 184（180）人→154 人 Placebo 245（244）人→234 人	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P699 Fig.1 Nalmefene 群で脱落例が比較的多い(24 週間で約 24%) 有害事象による脱落例 Nalmefene 群で多い (18% vs 4.5%)
16. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P699 Results Patient disposition and characteristics 1 行目
17. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	
18. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載が	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P700 Table 1.

<p>あるか。臨床的特徴を示す表を含む。</p> <p>男性（約 70%）、年齢：約 49 歳、発症年齢：約 37 歳、 薬物乱用歴なし：100%、アルコール依存症治療歴：0% WHO DRL: とても高い(47%)、高い(53%) HDD (日/月)：約 23、TAC (g/日)：95</p>		<p>「結婚をして家庭をもっている。仕事がある。」 →被験者背景が、実臨床にそぐわない可能性がある。</p>
<p>19. 有効性・安全性の各解析における解析集団（分母となる数）の記載があるか。</p> <p>有効性：FAS（HDD 数のデータがベースライン時と試験薬開始後 1 回以上のデータがある患者集団） 安全性：safety analysis set(試験薬を 1 回以上服用した患者集団)</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P699 Statistical analysis 2 段落目 Table 2,3,4</p>
<p>20. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果-リスク比（ハザード比）が信頼区間とともに記載されているか。 平均値（中央値）を記載する際、標準偏差（レンジ、四分位値）も記載しているか。</p> <p>主要評価項目（12 週時の HDD 数のベースラインからの変化量） -4.34 日/月 (95%CI: -6.05 to -2.62), p<0.0001 副次評価項目（12 週時の TAC のベースラインからの変化量） -12.47g/日 (95%CI : -17.81 to -7.13), p<0.0001</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P700 Results Primary endpoint and major efficacy outcomes Secondary endpoints P701 Table 2. Table2 は主要・副次エンドポイントを区別して記載していない</p> <p>副次評価項目が複数。多重性あり。有意差の有無については参考。</p>
<p>21. 解析で得られる P 値が記載されているか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	
<p>22. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>Table 4 MedDRA/J Version 19.0</p> <p>めまい、倦怠感、動悸、傾眠、嘔吐など 20mg 群でより発現率が高い</p>
<p>Result の限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 20mg・10mg いずれも離脱者が多い。 ・ W4→W8 で、離脱者がでてきている。W12 で、20mg・10mg 群それぞれ離脱者 15%、14.4%であり、解析結果に何らかの影響あり。 ・ プラセボ効果（心理社会的支援プログラム）が大きいのではないかと？ ・ 効果に用量依存性がない。（10mg 群でほぼ効果は最大となっている可能性？） ・ 有害事象が明らかに placebo より多く、有害事象の傾向は、20mg>10mg であった。 ・ 飲酒量に基づくリスクレベル(DRL)が高い患者が対象であるが、過去にアルコール依存症の治療歴がない患者試験結果である。DRL の低い患者や過去に断酒のための治療を行って失敗した患者などは含まれていない。 		

<p>Discussion</p>		
<p>23. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>統計解析の頑健性や過去の臨床試験結果との比較について考察しているが、過去の臨床試験結果を基に設定した差が適切であったかについては述べていない</p>
<p>24. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P704 Discussion 左上 5 行目～、 P704 Discussion 最後の段落</p>

<ul style="list-style-type: none"> ・最初の治療目標に断酒を考慮することができない患者、まだ治療を受けていない患者に適していると述べている 		<ul style="list-style-type: none"> ・心理社会的治療との併用が必須であり、専門の病院でしか取り扱いできない ・飲酒量の少ない患者はまず断酒か？ ・除外基準が多く、実際には適切な患者層は少ないだろう。
<p>25. 試験の限界について記載があるか。</p> <p>P703 左上 13 行目～ 飲酒前に試験薬服用する行為が減酒への意識付けになっていると記載あり</p> <p>P704 Discussion 第2パラグラフ～ ・ヨーロッパにおける臨床試験よりも離脱者は少なかったものの、本試験では有害事象（TEAE）による離脱者がより多く、症例減少バイアスを否定できない。 ・MMRM には、変量として試験実施施設が含まれないためクラスターバイアスの可能性が否定できない。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P704 Discussion 第2パラグラフ～</p> <ul style="list-style-type: none"> ・離脱者による症例減少が、MMRM で解決できるのか？ ・MMRM には変量として試験実施施設が含まれていない。
<p>26. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P704 Discussion 最後のパラグラフ</p> <ul style="list-style-type: none"> ・10mg も 20mg も効果があったと述べている。10mg 群は補足的な対象群。 ・対象患者層は、さらなる検証が必要と締めくくっている。試験結果をそのまま臨床応用するのは難しいのではないか。
<p>Discussion の限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> ・試験は 20mg vs placebo の有効性安全性の評価が主目的であったが、効果は 10mg と 20mg で違いがなく、20mg で副作用は多い傾向にあることから、10mg のみを対象としても良かったのではないか？ ・離脱者が多く、薬の効果を評価するのは困難。 ・患者層が限られ、実臨床の患者適応と合致しない可能性があるとの意見あり。 ・断酒すべき患者と本薬を使用すべき患者の範囲についてもう少し記載してあっても良かったのではないか？ ・本薬自体の効果は小さく、プラセボ効果高く（心理社会的治療のみでも効果あり？またはプラセボ薬の効果？）傾眠、嘔吐など副作用発現を考慮すると心理社会的治療のみでも良い患者もいるのではないか？ ・臨床的に適切な差の設定が難しい。 		

Y：はい、N：いいえ、NA：Not Applicable 該当しない

審査報告書評価シート

薬物名(一般名):ナルメフェン塩酸塩水和物

製品名(医薬品名): セリンクロ錠®

参考資料:審査報告書(2018年10月29日)、添付文書(2019年1月作成(第1版))、医薬品リスク管理計画書(2019年4月23日)

<承認審査の評価>

1 審査の概要

1. 有効性

P36-37 7.R.2.2 国内第Ⅲ相試験における有効性について

申請者

□339-14-001 試験における投与後12 週及び24 週のHDD 数のベースラインからの変化量のプラセボ群との群間差は、本剤10 mg 群、本剤20 mg とも、海外第Ⅲ相試験(参考CTD 5.3.5.1-02:12014A 試験、参考CTD 5.3.5.1-03:12023A 試験)と同程度であり、海外第Ⅲ相試験と比較して、339-14-001 試験において飲酒量の低減効果が劣る傾向は認められなかった。

□339-14-001 試験において重要な副次評価項目に設定した投与後12 週のTAC(g/日)は、プラセボ群と比較して本剤10 mg 群及び本剤20 mg 群で有意な改善が認められたこと、海外第Ⅲ相試験と比較して、339-14-001 試験において飲酒量の低減効果が劣る傾向は認められなかった。

□本剤投与により飲酒量低減を達成した患者において、本剤を中止した場合でも飲酒量が維持できるのか、断酒に移行した患者はどの程度存在するのか等、その後の長期的な経過(予後)について、現時点では十分な情報は得られていないことから、製造販売後に本剤投与後の長期的な経過(予後)について、情報収集する。

339-14-001 試験で認められた飲酒量低減効果の臨床的意義があるとする根拠:

- ・ 飲酒量低減によるアルコールに関連する様々な健康リスクへの効果を検討した公表文献(AddictBiol. 2016; 22:1119-59)において、以下のことが報告されている。
- ・ 飲酒が 96 g/日から36 g/日に低減すると、60 g/日の飲酒を続けた場合に比べて死亡率が約3分の1に減少する。
- ・ 飲酒量が 100 g/日以上から60 g/日以下に低減すると、心臓の左室駆出率が約8.7%改善する。
- ・ アルコール摂取量の減少(平均1555.2 g/月から平均1287.2 g/月への減少)により、体調及びウェルビーイングが11%増加し、バイオマーカー(γ -GTP 又は平均赤血球量)が減少する。
- ・ これらの報告を基に、339-14-001 試験においてそれぞれベースラインのTAC(g/日)が90 超から30 以下への減少、100 超から60 以下への減少、60 超から30 以下への減少が認められた患者を便宜的に臨床的に意義のある改善が認められた患者(改善例)とみなして、その割合を算出したところ、いずれもプラセボ群と比較して本剤投与群で改善例の割合が高かった。

機構

以上について了承し、本剤投与による飲酒量低減により一定の臨床的意義があることは理解するものの、アルコール依存症治療の最終目標は原則として断酒であることを踏まえ、本剤の適切な投与対象患者については、引き続き議論したい。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

P3 臨床成績に記載。

意見

国内外第Ⅲ相試験における、本剤投与群の離脱者が多いことについては言及されていない。

飲酒量低減効果の臨床的意義について議論されてはいるものの、海外第Ⅲ相試験の結果と遜色ないことから有効性が認められたとしており、海外試験より対象患者はより重度であり、評価時期も海外試験より短いなど異なることに注意する必要がある。

P37-39 7.R.2.3 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について

申請者

□国内第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-01: 339-14-001 試験)における投与後12 週のHDD 数のベースラインからの変化量の患者背景別の部分集団解析結果は、性別、年齢、体重、合併症、ベースラインのHDD 数及び治験薬が服用された期間については、部分集団間で明確な差異は認められなかった。

□アルコール依存症患者については、重症度を一律に定義することは困難であることから、重症度に関連すると考えられる複数の指標により層別化し、重症度が本剤の有効性に及ぼす影響を検討したところ、重症度により本剤の有効性に影響を及ぼす傾向は認められなかった。

□精神疾患の併存有りの集団及び前治療有りの集団の投与後12 週時点のHDD 数の変化量は、プラセボ群と本剤20 mg 群で同程度であったが、本剤10 mg 群ではプラセボ群と比較して改善傾向が認められていること、海外第Ⅲ相試験(参考CTD 5.3.5.1-02: 12014A 試験、参考CTD5.3.5.1-03: 12023A 試験)及び海外長期投与試験(参考CTD 5.3.5.1-04: 12013A 試験)のいずれの試験においても、精神疾患の併存有りの集団及び前治療有りの集団の投与後12 週時点のHDD 数の変化量は、本剤20 mg 群においてプラセボ群と比較して改善傾向が認められていることを踏まえると、用量群間及び試験間で一貫した傾向は認められていないことから、精神疾患の併存有りの患者集団及び前治療有りの患者集団で本剤の有効性が減弱する可能性は低いと考える。

機構

以上について了承し、患者背景が本剤の有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考えるが、患者背景が有効性に及ぼす影響について、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。以上の検討を踏まえ、本剤の有効性に特段の問題はないものと判断した。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

記載なし。

意見

患者背景が有効性に及ぼす影響について引き続き情報収集する必要があるとする機構の評価は、妥当であると思う。

精神疾患の併存あり、前治療ありの患者集団で有効性が減弱する可能性は低いと申請者は主張しているが、両要因の患者症例数は少なく(p38 表36参照)比較は難しいと考えられる。試験患者集団は精神疾患併存、前治療のない患者が多かったことに留意する。

2. 安全性

P39-40 7.R.3.1 中枢神経系の有害事象について

申請者

□中枢神経系の有害事象(浮動性めまい、頭痛、傾眠等)の発現割合は増加するものの、重篤性、重症度を考慮すると大きな懸念はない。本剤による中枢神経系の有害事象が臨床上大きな問題となる可能性は低い。

□自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際の注意喚起を添付文書に記載する。

・339-14-001試験では用量依存性が認められた。

・重症度が高度の事象は339-14-001 試験の10mg群中1例(浮動性めまい)のみ。

・投与中止に至った有害事象は、339-14-001試験ではプラセボ群の0.8%(2/245 例)、本剤10 mg 群の8.7%(16/184 例)、本剤20 mg群の10.1%(25/248 例)、339-14-002 試験では4.7%(19/403 例)。

■浮動性めまい等の中枢神経系の有害事象と転倒・外傷関連の有害事象の関連性に大きな懸念はない。

・転倒・外傷関連の主な事象は挫創で、ほとんどが軽度又は中等度。

・339-14-001試験のプラセボ群で6.5%(16/245 例)、本剤10 mg 群で3.3%(6/184 例)、本剤20 mg 群で2.8%(7/248 例)、339-14-002 試験では4.0%(16/403 例)。

・転倒・外傷関連の有害事象と中枢神経系の有害事象が同時に認められたのは、339-14-001試験のプラセボ群で25.0%(4/16 例)、本剤10 mg 群で16.7%(1/6 例)、本剤20 mg 群で28.6%(2/7 例)、339-14-002 試験ではプラセボ群からの移行例で57.1%(4/7 例)、本剤群からの移行例で22.2%(2/9 例)。

機構

中枢神経系の有害事象及び転倒・外傷関連の有害事象のリスクについては、製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

P1-2の重要な基本的注意、副作用のところに記載あり。

意見

例数が少ないので評価しづらいが、用量依存的に増加が認められているため、「最大用量使用する場合は特に注意する」のような記載があっても良かったと考える。

P40 7.R.3.2 精神障害関連の有害事象について

申請者

□国内臨床試験における精神障害関連の有害事象の発現状況は、本剤群で発現割合が増加するものの、重篤な有害事象は認められず、重症度はすべて軽度又は中等度の事象であったことから、本剤による精神障害関連の有害事象の発現リスクが臨床上大きな問題となる可能性は低い。

機構

精神障害関連の有害事象のリスクについては、製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

P2の副作用のところに記載あり。

意見

339-14-001試験の本剤群で不眠傾向が認められる。重症度が軽度・中程度の事象であっても飲酒低減努力に影響する可能性があるのではないかと考える。精神障害関連の有害事象のリスクについては、製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。

P42-43 7.R.3.6 肝機能への影響について

申請者

□肝機能に関する臨床検査値が基準値より高値に変化した被験者の割合、及び肝機能障害関連の有害事象の発現割合はプラセボ群と本剤群で同程度。

機構

本剤による肝機能への影響については、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

P2の副作用のところに記載あり。

意見

アルコール影響下で繰り返し内服する状況が想定されるため、機構の評価通り本剤による肝機能への影響は製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

P44-45 7.R.3.8 自殺及び敵意・攻撃性関連の有害事象について

7.R.3.8.1 自殺関連の有害事象について

□国内外臨床試験の成績からは本剤による明確な自殺リスクの向上は示唆されていないものの、海外製造販売後安全性情報においても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一定数報告されていることから、添付文書において適切に注意喚起する。

7.R.3.8.2 敵意・攻撃性関連の有害事象について

有害事象の発現割合はプラセボ群と本剤群で同程度、投与期間の延長により発現割合が増加する傾向は認められない。

・国内臨床試験における敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況は、重篤な有害事象は認められず、重症度はいずれも軽度又は中等度。

・海外製造販売後安全性情報において報告された敵意・攻撃性関連の有害事象は221件(102.4 件/10 万人年、うち重篤70 件)であり、主な事象は、激越、攻撃性、易刺激性等。

機構

本剤による自殺関連有害事象及び敵意・攻撃性関連の有害事象のリスクについては、製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

P1の重要な基本的注意のところに記載あり。

意見

機構の評価は、妥当であると思う。

P45-46 7.R.3.9 投与中止時の離脱症状及び反跳現象並びに乱用のリスクについて

国内外臨床試験において、離脱症状及び反跳現象関連の有害事象は認められなかった。

国内外臨床試験において薬物使用障害関連の有害事象の発現割合が本剤群において増加する傾向は認められなかった。

本剤の投与中止に伴う離脱症状及び乱用のリスクが臨床的に大きな問題となる可能性は低いと考える

機構

本剤投与中止に伴う離脱症状及び反跳現象並びに乱用のリスクについては、製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

P2の副作用のところに記載あり(離脱症状及び反跳現象関連の記載はなし)。

意見

機構の評価は、妥当であると思う。

3. 審査医薬品はどのような臨床的位置づけになっているか

P33-34 7.R.1 臨床的位置付けについて

申請者

本剤は μ オピオイド受容体アンタゴニストであり、アルコール摂取により放出が促される内因性オピオイドに拮抗することで、繰り返し飲酒したい欲求を惹起する作用(強化効果)を抑制し飲酒量の低減作用を示すと考えられる。本邦には飲酒量の低減を目的とした効能・効果で承認された薬剤は存在せず、本剤は新規の作用機序を有することから、飲酒量低減を治療目標とする患者に対して、新たな治療選択肢を提供するものとする。

機構

以上について了承するが、アルコール依存症治療における飲酒量低減の位置付け及び本剤の投与対象患者の適切性については、7.R.4.2 の項において引き続き議論したいと考える。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

効能・効果

意見

機構に同意。

4. その他

P46 7.R.4.2 本剤の投与対象となる患者について

申請者(記載抜粋)

・軽症のアルコール依存症で明確な合併症を有しない患者においては、個々の患者の意思も考慮し、飲酒量低減も治療目標になりうること、重症のアルコール依存症患者で、断酒が困難である場合に、治療からのドロップアウトを避けるために、飲酒量低減も治療目標とすることがあることから、このような飲酒量低減を治療目標とした患者において、本剤の投与を行うことが適切と考えること(図2参照)を説明した。

・治療目標を断酒あるいは飲酒量低減のいずれかを適切に選択すること、習慣的に多量飲酒(目安として純エタノールとして1日平均男性60g超、女性40g超の飲酒量)が認められ、飲酒量低減の意思のある患者にのみ使用することとした。

機構(記載抜粋)

以上について了承するが、本剤の効能・効果及び投与対象患者の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。

意見

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ことを考慮すると飲酒量低減を治療目標とする対象者の適格性は専門医以外は判断が難しいと考えられる。専門医療機関との連携が重要だがどのように行うのか？

P47 7.R.5.1 推奨用量及び最高用量について

申請者

国内第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-01: 339-14-001 試験)成績を踏まえ、推奨用量を10 mg、最高用量を20 mg とした。

推奨用量を10 mg、最高用量を20 mg と設定することの適切性について:

339-14-001 試験では、主要評価項目において、本剤10 mg 群及び20 mg 群ともにプラセボ群に対する優越性が示されたものの、有効性に明確な差異は認められなかった。

いずれの用量群においても忍容性に大きな問題はなかったものの、本剤20mg群において、浮動性めまい、傾眠、嘔吐等の発現割合が本剤10 mg 群よりも増加する傾向が認められたことを踏まえ、本剤10mgを推奨用量とすることが適切と考える。

20mgについては以下の点を踏まえ、10mgで十分な効果が認められなかった場合に増量可能な用量とする。

・ 339-14-001 試験の20 mg 群において、主要評価項目においてプラセボ群に対する優越性が認められ、海外第Ⅲ相試験と比較して少なくとも同程度の有効性が認められていること、忍容性に問題がなかったことを踏まえると、用法・用量に含めることに問題はないと考えること。

・339-14-001 試験において本剤10 mg が投与され、十分な有効性が得られなかったものの、長期投与試験

(CTD 5.3.5.2-01: 339-14-002 試験)に移行して本剤20 mgが投与され、飲酒量が低減した被験者が認められていること。

機構

本剤10 mg を推奨用量とすることに問題はないと考える。また機構は、339-14-001 試験において本剤20 mg 群のプラセボ群に対する優越性が確認され、安全性に大きな問題はなかったことから、本剤20 mg を最高用量として用法・用量に含めることに問題はないと考える。なお機構は、339-14-001試験において本剤10 mg 及び本剤20 mg の有効性に明確な差異が認められていないこと、339-14-002 試験はすべての被験者で本剤20 mg が投与されるデザインであったことから、本剤10 mg で効果不十分であった患者に対する本剤20 mg の有効性について評価することが困難であることを踏まえると、本剤20mg への増量効果は明確でないことから、本剤20 mg を最高用量として用法・用量に含めることの適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

[効能・効果]

[用法・用量]

意見

- ・国内外第Ⅲ相試験では、本剤群の離脱者が多く、本剤の有効性を真に評価しきれない可能性に注意する。
- ・機構の指摘通り、本剤10 mgで効果不十分であった患者に対する本剤20 mgへの増量効果は明確とは言えない。該当被験者が少ない。
- ・PK後半の臓器障害のある患者での用量調節で議論したように、臓器障害のある患者では10mgのみの適用も検討出来たのではないかと考える。

P49 R.5.3 投与期間について

申請者

機構は、本剤の投与期間及び飲酒量低減が得られた後の治療について説明するよう申請者に求めた。まず申請者は、本剤の漫然とした投与を防ぐために、本剤の投与継続の要否について定期的に検討することが重要であることから、国内第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-01: 339-14-001 試験)の主要評価時点を参考に、3カ月毎を目安として投与継続の要否を検討することが適切と考えることを説明した。

また申請者は、本邦のアルコール依存症の診療ガイドライン及び医学専門家の意見を基に、一定期間は飲酒量低減の状態を維持すること、さらに飲酒に関連する健康問題及び社会問題の改善についても併せて評価することが重要であることから、飲酒量低減達成の目安として以下のいずれかの基準を3カ月間維持した場合とすることが適切と考えることを説明した。

- ・ 飲酒量が、男性では 1 日平均 40 g 以下、女性では平均 20 g 以下の場合
- ・ 飲酒量が低下し、飲酒に関係した健康問題、社会問題に顕著な改善を認めた場合

さらに申請者は、本剤投与により飲酒量低減の達成が得られた場合、本剤の減量又は断酒への移行等に関する明確な基準は存在せず、個々の臨床症状、患者の意思等を基に、本剤投与継続の必要性及び断酒への移行について検討すべきと考えることを説明した。

機構

申請者の説明を了承した

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

[効能・効果]

〔用法・用量〕

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。〕

意見

・評価期間は、3か月毎を目安とすることが適切と説明しているが、添付文書上では明言していない。
・アルコール依存症は労働資源の喪失、家庭崩壊、交通事故や犯罪など社会的影響が無視できない疾患であることから、「飲酒に関連する健康問題及び社会問題の改善についても併せて評価することが重要である」とする基準、期間設定は妥当である。

P50 7.R.5.4 心理社会的治療との併用について

申請者

□339-14-001 試験において、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(BRENDA法)と併用して有効性が確認されていることから、添付文書において、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旨を注意喚起する。

機構

機構は、以上について了承するが、339-14-001 試験ではBRENDA 法との併用を必須としたことから、本剤の有効性を得るためには適切な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必要がある、その適正使用のための方策については、7.R.6 の項で引き続き議論したいと考える。また機構は、併用する心理社会的治療については、専門協議における議論を踏まえ最終的に判断したいと考える。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

《効能・効果に関連する使用上の注意》

[承認条件]

意見

・本剤使用にあたり、心理社会的治療との併用は必須であることから、アルコール依存症治療に専門的知識を有する医師のみが処方することが望まれる。

P50 7.R.6 本剤の適正使用について

申請者

□適正使用推進のために、本剤は以下の3点を満たす医療機関で使用することが適切であり、非専門医療機関においては、本剤の納入時に専門医療機関に関する情報を提供し、専門医療機関との連携体制を構築する計画である。

- ① 国際疾病分類等の適切な診断基準に基づくアルコール依存症の診断ができる医師がいること。
- ② 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があること。
- ③ 専門医療機関であること又は専門医療機関との連携が可能なこと。

機構

提示された適正使用推進のための方向性に大きな問題はない。

具体的な方策については、専門協議における議論を踏まえて判断⇒P54 審査報告(2)に具体的な対応について記載あり。

本対応に関連して以下の承認条件を付すことが適切

[承認条件]

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。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

なし

意見

提示された適正使用推進のための方向性に大きな問題はない。処方にあたり、医師名の登録を必要としてもよいのではないか。

講習会への参加や医師への情報提供、心理社会的治療を適切に実施できているかの確認など実際にどのように行われるのか明確でない。

②医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項における評価

1. 重要な特定されたリスク

項目(該当なし)

評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討)

・評価は妥当。

2. 重要な潜在的リスク

項目(オピオイド薬との併用 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)

評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討)

・評価は妥当。

3. 重要な不足情報

項目(該当なし)

評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討)

「肝機能への影響」、「腎機能障害患者への投与」を項目として加えても良かったのではないか?

③ コスト面の評価(既存薬との治療費の比較) ※代替えなし

セリンクロ錠 10mg 301.5 円

参考:

シアナマイド内用液1% 1ml 7.1円

ノックビン原末 1g 61.7 円

レグテクト錠 333mg 48.3 円

<評価のまとめ>

- ・国内外第Ⅲ相試験における本剤投与の離脱者が多いが、試験デザインや解析方法に問題なかったか審査において言及されていない。
- ・試験デザイン計画の段階で長期投与試験においては、承認用量の 10mg を設定しなかったことから、10mg で継続使用した場合の有効性の維持については不明である。
- ・アルコールを曝露した状態で繰り返し内服する状況が想定される。適正に本薬処方継続の可否を判断しながら投与すべきである。重要な潜在的リスク項目は適正である。
- ・特定使用成績調査計画で、飲酒量低減達成後の予後が有効性の検討事項とされているが、予後確認期間の6カ月は十分とは言えない。本剤を中止した場合でも飲酒量が維持できるのか、断酒に移行した患者はどの程度存在するのか、断酒までの期間やアルコール依存再発の期間、肝硬変による死亡までの期間なども含め、安全性・有効性を追跡し、この薬剤の有用性を検討する必要がある。

(セリンクロ) パンフレット評価

引用：87119

企業パンフレットの記述において PMDA が作成する審議結果報告書と日本製薬工業協会作成するプロモーションコード（以下、PC）をもとに記載内容を評価する。PC に逸脱する内容があるときには PC の逸脱する項目（番号）についてもあげること。

医療用医薬品 PC 用印刷物および広告等の作成と使用より

- (1) 効能・効果、用法・用量等は承認を受けた範囲を逸脱して記載しない。
- (2) 有効性、安全性については、虚偽、誇大な表現または誤解を招く表示・レイアウト、表現を用いない。とくに「副作用が少ない」等安全性を特徴（特性）のひとつとする場合には、限定条件なしには用いず、その根拠となるデータの要約を付記する。
- (3) 有効性に偏ることなく、副作用等の安全性に関する情報も公平に記載する。
- (4) 他剤との比較は、客観性のあるデータに基づき原則として一般的名称をもって行う。
- (5) 他社および他社品を中傷・誹謗した記載をしない。
- (6) 例外的なデータを取り上げ、それが一般的事実であるかのような印象を与える表現はしない
- (7) 誤解を招いたり、医薬品としての品位を損なうような写真・イラスト等を用いない。
- (8) 品名のみを主体とする広告では、記載事項は名称（販売名）、薬効分類名（製品タイトル）、規制区分、一般的名称、薬価基準収載の有無とし、併せて当該製品に関する資料請求先を明示する。
- (9) プロモーション用印刷物および広告等は、会員会社内に医療用医薬品製品情報概要管理責任者等を中心とする管理体制を確立し、その審査を経たもののみを使用する。

パンフレットの 記載内容（ページ）	意見・評価 (審査結果報告書の内容、PC から検討)
P1 特徴	3：国内第Ⅲ相試験の有効性の記述が、二重盲検比較試験と非盲検非対照の継続長期投与試験をまとめたものになっている。第Ⅲ相二重盲検比較

	<p>試験の主要評価項目で検証できたのは12週時の飲酒量低減効果であることから「飲酒量低減効果は治療4週より認められ、48週まで維持されました」の記載の解釈には注意する必要がある。</p> <p>以上から、一部誤解を招く表現があり、PC(2)に抵触する可能性あり。</p>
P2 作用機序	<p>新規作用機序の医薬品であることから、何らかの形でパンフレットに作用機序の項目は設けるべきであるが、審査報告書の「3.R.1 本薬の薬理作用について」での記載のとおり、本薬の薬理作用とアルコール依存症の発症機序との関連は明確ではないことから、添付文書やIFと同様に「明確な機序は不明である」の一文を加えるほうが適切である。</p>
P3 アルコール依存症患者を対象としたセリンクロの有効性と安全性を検討した国内第Ⅲ相試験	<p>国内二重盲検比較試験と継続長期投与試験の2試験の試験方法について具体的に記載してあるが、一見、1試験の試験デザインにも見えるので注意が必要。特に二重盲検試験では主要評価項目、副次評価項目と区別があるが、継続長期投与試験では非盲検非対照試験であり、評価項目は主要評価項目など設定がないこと（安全性が目的か有効性が目的か明確でない）に注意する必要がある。</p>
P4 治療期12週時におけるHDD数のベースラインからの変化量（主要評価項目）	<p>「セリンクロはプラセボに対してHDD数を有意に減少させました。」</p> <p>表で各投与群でのプラセボとの差を記載しているものの、大きなフォントで有意な減少のみが強調されているようにも見える。プラセボとの差の数値と共に記載したほうが良いのではないか。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本試験では心理社会的治療との併用が必須であったことから、結果の箇所にも明記しておいたほうがより良かったのではないか。 <p>「HDD数のベースラインからの平均変化量の推移のグラフ」</p> <ul style="list-style-type: none"> ・人数（経時的変化）の記載がないので、本薬投与群の離脱者の多さがみえてこない。 <p>以上から、PC(2)に抵触する可能性あり。</p>
P5 治療期12週時におけるTACのベースラインからの変化量（重要な副次的評価項目）	<p>「セリンクロはプラセボに対してTACを有意に減少させました。」</p> <p>表で各投与群でのプラセボとの差を記載しているものの、大きなフォントで有意な減少のみが強調されているようにも見える。プラセボとの差の数値と共に記載したほうが良いのではないか。</p> <p>P値0.0000、と言う記載は不適切ではないか？</p> <p>「TACのベースラインからの平均変化量の推移のグラフ」</p> <ul style="list-style-type: none"> ・人数（経時的変化）の記載がないので、本薬投与群の離脱者の多さがみえてこない。 <p>以上から、PC(2)に抵触する可能性あり。</p>

P6 参考情報・安全性	<ul style="list-style-type: none"> ・ALT・γGTP の記載は、参考情報として記載があるが、不要ではないか。肝機能への影響は少ないと誇張するためのものにも見える。 ・安全性の情報が有効性の情報（主要・様々な副次評価）に比べて記載量が少ない <p>プラセボに比べて多い有害事象や用量依存的に発現率が上昇している有害事象もあることから、少なくとも1ページを使って記載したほうが良い。</p> <p>以上から、(2) (3) に抵触する可能性あり。</p>
P7 継続長期投与試験	<p>長期投与試験は非盲検非対照試験であることを明記したほうが良い。</p> <p>「<u>継続長期投与試験において、セリンクロの飲酒量低減効果は持続することが確認されました。</u>」</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本試験は二重盲検試験を完了できた患者のみの対象であり、非盲検非対照であることから治療効果に持続があったとの解釈には注意する必要がある。試験では主要評価項目を設定しておらず、結果はあくまで参考程度と考える。 ・被験者の人数（経時的変化）が記載されていない。 ・心理社会的治療併用であることを必ず記載すべき。 <p>以上から、(2) に抵触する可能性あり。</p>
P8 HDD 数の有効率・安全性	<p>本試験の目的は長期の安全性と有効性を検討するとなっている。長期での安全性の情報を記載することのほうが重要と考えるが、有効性に関する記載が多い。安全性の記載を大きく記載したほうが良い。</p> <p>PC(3)に抵触すると考える。</p>

全体的な意見として、本剤の投与対象となる患者は限定されることから（アルコール依存症の治療目標は原則、断酒）、臨床試験の患者背景の情報も記載したほうが良かったのではないかと考えられる患者対象について記載してあるほうが良かった。