



飲酒量低減治療を行う アルコール依存症患者を対象とした ナルメフェン特定使用成績調査： 日常診療における1年間のナルメフェンの使用成績

樋口 進¹⁾／堀江義則²⁾／ハンドコ・エリカ³⁾／
田島祥宏³⁾／山重裕子³⁾／杠 岳文⁴⁾

抄録

目的：飲酒量低減治療を行うアルコール依存症の患者を対象に、ナルメフェンの使用実態下における安全性および飲酒量低減達成後の予後を検討した。

方法：飲酒量低減の意思があり、ナルメフェンを初めて処方されたアルコール依存症患者を対象に、ナルメフェン飲酒前頓用による観察期間1年間の特定使用成績調査を実施した。

結果：実観察期間の中央値は360.0日であった。安全性解析対象452例中、肝機能障害や精神疾患などの合併症を持つ患者が69.0%、最終治療目標が断酒であったのは33.0%、過去にアルコール依存症の治療歴があったのは32.1%であった。1年間の観察期間中、ナルメフェンによる治療を中止したのは70.1%で、中止理由で最も多かったのは、「患者または家族の希望」であった。副作用は21.7%に認められ、2%以上に認められた副作用は、悪心が9.7%、浮動性めまいが3.5%、不眠症が2.4%であった。心理社会的治療を併用しなかった患者を除く有効性解析対象患者398例中、飲酒量低減治療を一度も中止せずに継続したのは32.4%で、これらの症例では、飲酒頻度、1日平均飲酒量、多量飲酒頻度、Alcohol use disorders identification test (AUDIT) for consumption 点数、および Drinking Risk Level が、ナルメフェン処方開始1カ月後から減少し、12カ月後まで減少が維持された。ナルメフェン治療によりアルコール関連問題 (AUDIT 合計点数、社会的問題、精神的問題) も改善した。

結論：ナルメフェン治療により、肝機能障害や精神疾患を併存するアルコール依存症患者を含む日常診療下において、新たな安全性リスクは認められず、飲酒頻度の減少を含む飲酒量低減効果、アルコール関連問題など飲酒に関連したハームの改善 (ハームリダクション) が示された。

キーワード：ナルメフェン、飲酒量低減治療、減酒、ハームリダクション、使用成績調査

I. はじめに

アルコール摂取は、傷害、死亡率、疾病負担の主な原因であり、アルコール摂取量が多いほど、アルコール依存症、肝疾患、心血管疾患、がんや自殺のリスクが高くなる⁴⁾¹⁷⁾。アルコール依存症の治療の基本は断酒であるが、アルコール依存症は飲酒欲求

が強い疾患であり、患者はアルコールに関連した健康問題や社会問題が生じていても断酒に抵抗があり、治療につながりにくい⁸⁾²⁴⁾²⁶⁾²⁷⁾。これまでアルコール依存症の薬物治療には、抗酒薬であるジスルフィラムやシアナミドと断酒維持補助薬であるアカンプロサートが使用されてきた。近年、アルコール依存症患者の飲酒量低減が、アルコールに関連した

1) 独立行政法人国立病院機構 久里浜医療センター 2) 医療法人社団 慶洋会 ケイアイクリニック

3) 大塚製薬株式会社 4) 特定医療法人社団 宗仁会 筑後吉井こころホスピタル

健康問題や生活上の問題の低減と関連すると考えられ³⁾⁴⁾²⁴⁾、多くの国で一つの治療目標として受容されている⁶⁾⁸⁾¹⁸⁾¹⁹⁾²⁶⁾²⁷⁾。わが国でも、2018年、断酒が難しい場合には飲酒量低減から始め、飲酒による害を減らすという“ハームリダクション”の概念²²⁾が、アルコール依存症治療の新たな選択肢として新アルコール・薬物使用障害の診断治療ガイドラインに盛り込まれた¹³⁾。

ナルメフェンはオピオイド受容体に選択的に結合し、アルコール摂取時の快・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る²¹⁾。アルコール依存症患者は、飲酒行動の自己制御が困難であることから、飲酒量低減は困難と考えられていたが、オピオイド受容体調節薬のナルメフェンと心理社会的治療を併用することにより、飲酒量低減効果を示すことがアルコール依存症患者を対象にした臨床試験で明らかになった⁵⁾¹⁰⁾¹¹⁾。ヨーロッパではナルメフェンは2013年に承認されており、承認後に実施された前向きコホート研究でも、日常診療での安全性と有効性が報告されている¹²⁾。本邦でも、プラセボ対照の二重盲検第3相試験で有効性が確認され¹¹⁾、2019年1月にセリンクロ[®]錠10mgの販売名で承認された²¹⁾。

今般、飲酒量低減治療を行うアルコール依存症の患者を対象に、ナルメフェンの使用実態下における、安全性、有効性および飲酒量低減達成後の予後を確認することを目的に特定使用成績調査を実施したので、結果を報告する。

II. 対象と方法

本調査は、「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令」(GPSP省令)を遵守し、ナルメフェンが納入・採用された医療機関と文書で契約を締結した後に実施した。

1. 調査対象および方法

処方開始1年間の経過観察と調査結果の公表に対し同意し、国際疾病分類等の適切な診断基準に基づいてアルコール依存症と診断され、アルコール依存症の治療目標が飲酒量の低減であり、ナルメフェンの服薬遵守および飲酒量の低減を目的とした心理社会的治療が併用され、習慣的に多量飲酒(目安は純アルコールとして1日平均男性60g超、女性40g超)が認められ、飲酒量低減治療の意思があり、ナ

ルメフェンの禁忌に該当しない、ナルメフェンが初めて処方された患者を登録した。

安全性解析対象症例として350例の収集を目標に、症例登録期間は2019年10月から2021年9月、調査期間は2019年10月から2023年3月とした。製造販売後調査データ収集システム「PostMaNet」を利用して調査を実施した。中央登録方式により、ナルメフェン処方開始後14日以内に調査対象患者を登録した。観察期間は最長1年間、ナルメフェンによる治療を中止した場合はナルメフェンの最終服薬日または治療中止判断日から4週間後までとした。調査票は、処方開始6カ月後および12カ月後の2回に分けて調査担当医師が作成した。

2. 調査項目

1) 患者背景

年齢、性別、合併症、併用薬剤に加え、飲酒量低減治療の選択理由、アルコール依存症の治療動機および罹病期間、過去のアルコール依存症の治療歴、処方開始時のDrinking Risk Level (DRL) およびアルコール使用障害同定テスト (Alcohol use disorders identification test : AUDIT) 合計点数等について調査した。

2) ナルメフェンの使用実態

処方開始日、服薬開始日、1回投与量、ナルメフェンによる治療中止状況、治療中止後の再開状況等について調査した。

3) 飲酒状況

主な調査項目は、(1) 飲酒頻度 (最大4点) : 「1週に4度以上」が4点、「1週に2～3度」が3点、「1カ月に2～4度」が2点、「1カ月に1度以下」が1点、「飲まない」が0点、(2) 1日平均飲酒量 (最大5点) : 1カ月当たりの1日平均の純アルコール飲酒量 : 「100g超」が5点、「90g超～100g以下」が4点、「60g超～90g以下」が3点、「40g超～60g以下」が2点、「20g超～40g以下」が1点、「0g～20g以下」が0点、(3) 多量飲酒頻度 (最大4点) : 1日の純アルコール飲酒量が男性は60g、女性は40gを超えた日の1カ月当たりの頻度 : 「毎日あるいはほとんど毎日」が4点、「1週に1度」が3点、「1カ月に1度」が2点、「1カ月に1度未満」が1点、「ない」が0点とし、症例登録時(処方前1カ月当たり) および処方開始後は1

カ月ごとに過去1カ月当たりの飲酒状況を調査した。

4) アルコール関連問題

重症度はAUDIT合計点数として処方開始時および12カ月後に、社会的問題および精神的問題は処方開始時、3、6、9および12カ月後に、身体的問題は臨床検査として、肝機能 (AST, ALT, γ -GTP), 腎機能 (クレアチニン, BUN), 脂質代謝 (LDL コレステロール, HDL コレステロール) などを処方開始前および処方開始後に調査した。

5) 有害事象

ナルメフェンによる治療中および服薬中止後 (最終服薬日から4週間後まで) の有害事象の有無 (発現した場合は, 事象名, 発現日, 重篤性, ナルメフェンとの因果関係, 転帰など) について調査した。

3. 安全性および有効性の評価方法

1) 安全性

調査担当医師が調査票に記載した有害事象および判断 (重篤性および因果関係) を採用した。有害事象のうち, 調査担当医師がナルメフェンとの因果関係を否定できないと判断した事象を副作用とした。発現した副作用について副作用発現割合 (副作用発現症例数 / 安全性解析対象症例数 \times 100) を算出した。有害事象の種類は「ICH 国際医薬用語集日本語版 ver. 25.1 (以下, MedDRA/J ver. 25.1)」の器官別大分類および基本語を使用した。

2) 有効性

(1) 飲酒状況

飲酒頻度 (最大4点), 1日平均飲酒量 (最大5点), 多量飲酒頻度 (最大4点), AUDIT for consumption (AUDIT-C: AUDITの飲酒量に関連した最初の3項目の合計) 点数 (最大12点), DRLを処方開始時および処方開始後1カ月ごとに評価した。AUDIT-C点数は飲酒頻度, 1日平均飲酒量 (5点は4点に読み替え), 多量飲酒頻度の点数を用い, 男性6点, 女性4点を問題飲酒のカットオフ値とした¹⁶⁾。DRLは1日平均の純アルコール飲酒量を1日の飲酒量に基づくリスクレベルとして, 以下の4通りに定義した²⁵⁾。男性: Very High; 100 g超, High; 60 g超~100 g以下, Medium; 40 g超~60 g以下, Low; 1 g超~40 g以下, 女性: Very High; 60 g超, High; 40 g超~60 g以下,

Medium; 20 g超~40 g以下, Low; 1 g超~20 g以下。

(2) アルコール関連問題

AUDIT合計点数は, 以下の基準¹⁴⁾で評価した。0~7点: 問題飲酒ではないと思われる, 8~14点: 問題飲酒ではあるが, アルコール依存症までは至っていない, 15~40点: アルコール依存症が疑われる。

社会的問題および精神的問題は, 臨床全般重症度 (CGI-S: 最大7点) を用い, 以下の基準で評価した。1点: 正常, 2点: 境界型, 3点: 軽症, 4点: 中等度, 5点: 重症, 6点: 非常に重症, 7点: 極めて重症, 0点: 判定不能。

臨床検査の肝機能検査値 (ALT, AST, γ -GTP) の重症度は [CTCAE v5.0/MedDRA v20.1 (日本語表記: MedDRA/J v25.1) 対応2021年9月1日] の基準に基づき, 判定したGradeのうち最も悪いGrade (最大4) を採用した。

(3) 飲酒量低減達成症例

1カ月当たりの1日平均の純アルコール飲酒量が, 男性では40 g以下, 女性では20 g以下を3カ月間維持した症例, または, 飲酒量が低下し, 飲酒に関係した健康問題または社会問題に顕著な改善を3カ月間維持した症例を「飲酒量低減達成症例」とした¹⁴⁾。

4. 統計解析

点数および検査値などの要約統計量は, 平均値 \pm 標準偏差, 中央値で示した。合併症の内訳はMedDRA SMQ (Standardized MedDRA queries MedDRA 標準検索式) を用いて集計した。実観察期間はナルメフェン処方開始日から最終観察時までの日数, 処方期間はナルメフェン初回服薬日から最終服薬日 (不明の場合は治療中止判断日) までの日数とした。服薬日数はナルメフェン処方開始日から最終服薬日 (不明の場合は治療中止判断日) までの間で, 飲酒日数 - ナルメフェンを服薬せずに飲酒した日数の各月の合計, 服薬遵守率はナルメフェン処方開始日から最終服薬日 (不明の場合は治療中止判断日) までの間で, (飲酒日数 - ナルメフェンを服薬せずに飲酒した日数の各月の合計) \div 飲酒日数とした。

患者背景因子別の副作用発現状況については, カテゴリー別に, 副作用発現症例数および発現割合を

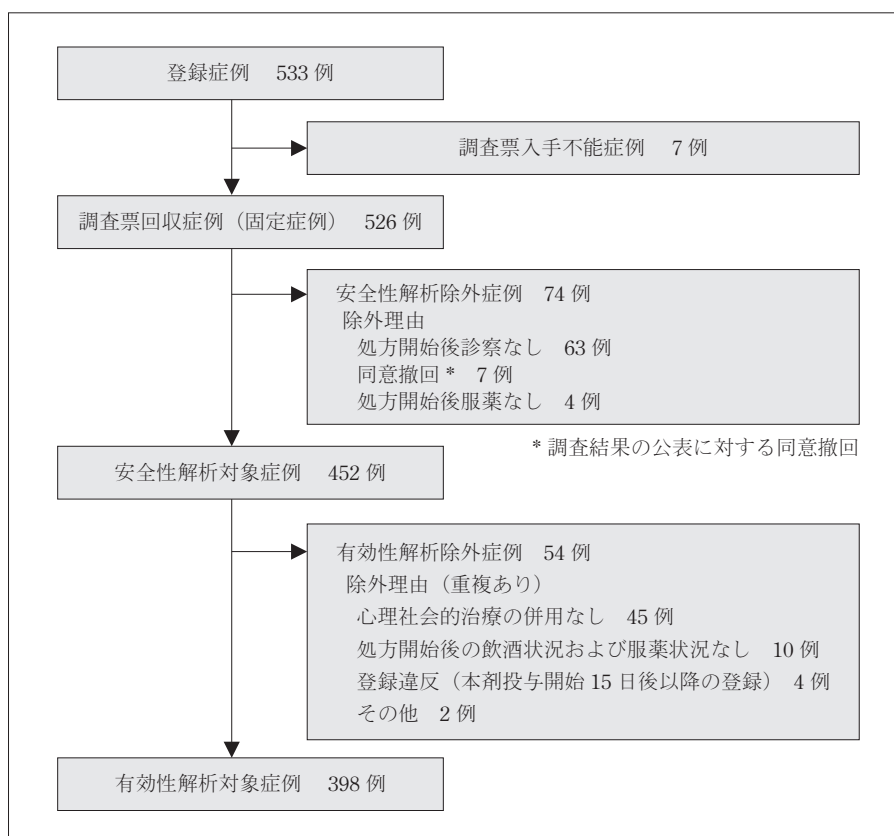


図1 症例構成

集計し、Fisher 直接確率検定または Cochran-Armitage 検定を行った。

飲酒状況の推移は、飲酒量低減治療継続症例を対象に、処方開始時および処方開始後の各時点における各項目の測定値および処方開始時からの変化量の要約統計量を算出し、対応のある t 検定を用い処方前後値を比較した。また患者背景因子のカテゴリー別に、飲酒量低減の達成・未達成別の症例数および割合を集計し、Fisher 直接確率検定または Wilcoxon 順位和検定を用いて各カテゴリー間の比較を行った。

多重性は考慮せず、有意水準は両側 5%、信頼区間は両側 95%とした。

Ⅲ. 結 果

1. 症例構成

症例構成を図1に示す。105施設より533例が登録され、調査票入手不能7例を除いた526例の調査票を回収し、固定した。調査施設の診療科の内訳は、精神科が80施設と最も多く、次いで、精神科・心療内科6施設、心療内科・精神科4施設で

あった。固定症例526例のうち、図1に示す74例を除いた452例を安全性解析対象とした。調査開始時に本調査結果を公表することに関する同意を取得していたため、同意撤回症例7例は安全性解析対象から除外したが、同意撤回症例には死亡および重篤な副作用の報告はなかった。安全性解析対象452例のうち、図1に示す54例を除く398例を有効性解析対象症例とした。

2. 患者背景

安全性解析対象452例の患者背景を表1に示す。年齢は 50.4 ± 12.8 歳および50.0歳（平均値±標準偏差および中央値）であった。男性が73.5% (332/452例) と多く、妊婦および授乳婦はいなかった。外来患者が95.6% (432/452例) と大半を占めた。精神疾患や肝機能障害などの合併症を有する患者は69.0% (312/452例) で、57.3% (259/452例) は併用薬剤を使用していた。精神疾患で5%以上の合併症は、不眠症21.5% (97/452例)、うつ病16.8% (76/452例)、双極性障害5.5% (25/452例) であった。飲酒量低減治療の最終治療目標が断酒であったのは33.0% (149/452例) であり、アルコール

表1 患者背景 (安全性解析対象症例)

背景因子	症例数 452 例 症例数 (%)	背景因子	症例数 452 例 症例数 (%)
性別 (男 / 女)	332 (73.5) / 120 (26.5)	薬物乱用歴 (無 / 有 / 不明)	413 (91.4) / 16 (3.5) / 23 (5.1)
年齢 (処方開始時)		併用薬剤 (無 / 有)	193 (42.7) / 259 (57.3)
年齢区分①		最終治療目標 (減酒 / 断酒)	303 (67.0) / 149 (33.0)
20 歳未満	1 (0.2)	治療動機 (重複あり)	
20 歳～65 歳未満	387 (85.6)	社会的問題 (家庭問題を含む) の改善	321 (71.0)
65 歳～75 歳未満	46 (10.2)	身体的問題の改善	268 (59.3)
75 歳～85 歳未満	16 (3.5)	精神的問題の改善	240 (53.1)
85 歳以上	2 (0.4)	その他の問題の改善	7 (1.5)
年齢区分②		アルコール依存症の罹病期間	
20 歳未満	1 (0.2)	1 年未満	51 (11.3)
20 歳～30 歳未満	22 (4.9)	1 年～5 年未満	123 (27.2)
30 歳～40 歳未満	63 (13.9)	5 年～10 年未満	89 (19.7)
40 歳～50 歳未満	139 (30.8)	10 年～20 年未満	75 (16.6)
50 歳～60 歳未満	126 (27.9)	20 年以上	67 (14.8)
60 歳～70 歳未満	62 (13.7)	不明	47 (10.4)
70 歳～80 歳未満	33 (7.3)	過去のアルコール依存症治療歴 (無 / 有 / 不明)	283 (62.6) / 145 (32.1) / 24 (5.3)
80 歳以上	6 (1.3)	家族の飲酒問題 (無 / 有 / 不明)	293 (64.8) / 64 (14.2) / 95 (21.0)
受診区分 (外来 / 入院)	432 (95.6) / 20 (4.4)	処方開始時の Drinking Risk Level	
合併症 (無 / 有)	140 (31.0) / 312 (69.0)	Very High	211 (46.7)
合併症内訳 (重複あり)		High	187 (41.4)
精神疾患	203 (44.9)	Medium	43 (9.5)
肝機能障害	162 (35.8)	Low	11 (2.4)
腎機能障害	5 (1.1)	処方開始時の AUDIT 合計点数	
腎機能障害	5 (1.1)	0 点～7 点	0 (0.0)
その他	124 (27.4)	8 点～14 点	8 (1.8)
喫煙歴		15 点～19 点	95 (21.0)
現在毎日喫煙	121 (26.8)	20 点以上	349 (77.2)
現在時々喫煙	25 (5.5)		
過去に喫煙	90 (19.9)		
喫煙歴無	80 (17.7)		
不明	136 (30.1)		

AUDIT : アルコール使用障害同定テスト

Drinking Risk Level : 処方前 1 カ月間の 1 日平均の純アルコール飲酒量に基づく区分, Very High (男性 100 g 超, 女性 60 g 超), High (男性 60 g 超～100 g 以下, 女性 40 g 超～60 g 以下), Medium (男性 40 g 超～60 g 以下, 女性 20 g 超～40 g 以下), Low (男性 1 g 以上～40 g 以下, 女性 1 g 以上～20 g 以下)

ル依存症の罹病期間は, 38.5% (174/452 例) が「5 年未満」であった。過去にアルコール依存症の治療歴があったのは 32.1% (145/452 例) で, そのうち過去の治療目標が断酒であったのは 66.9% (97/145 例) であった。処方開始時の DRL はほとんどの症例が Very High (46.7%, 211/452 例) または High (41.4%, 187/452 例) であった。処方開始前の AUDIT 合計点数は 24.7 ± 6.1 および 24.0 であった。

3. ナルメフェンの使用実態

安全性解析対象 452 例のナルメフェンの使用実態を表 2, 治療継続状況および中止理由を図 2 に示す。実観察期間は, 252.8 ± 123.8 日および 360.0 日であった。処方期間は 168.9 ± 143.9 日および 120.0 日であった。不明の 70 例を除いた 382 例の服薬日数は, 69.6 ± 92.2 日および 28.0 日であっ

た。処方開始時 1 回投与量は 94.7% (428/452 例) が 10 mg であり, 20 mg は 0.2% (1/452 例) のみであった。最大 1 回投与量も 10 mg が 85.2% (385/452 例) と大半を占め, 20 mg は 11.1% (50/452 例) であった。不明の 81 例を除いた 371 例の服薬遵守率は, 66.2 ± 36.0% および 80.6% であり, 35.8% が 90% 以上であった。

1 年間の観察期間中, ナルメフェン治療を中止したのは 70.1% (317/452 例) で, 中止までの日数は 89.5 ± 87.8 日および 56.0 日であった。中止理由で最も多かったのは「患者または家族の希望」であった。ナルメフェン治療中止後再開したのは 4.7% (15/317 例) で, 再開までの期間は 106.0 ± 65.5 日および 113.0 日で, 30 日未満が 1 例, 30 日～90 日未満が 6 例, 90 日～180 日未満が 6 例, 180 日以

表2 ナルメフェンの使用実態 (安全性解析対象症例)

項目	症例数 452 例 症例数 (%)	項目	症例数 452 例 症例数 (%)
実観察期間 (日)		服薬日数 (日)	
30日未満	0 (0.0)	7日未満	111 (24.6)
30日～60日未満	34 (7.5)	7日～14日未満	33 (7.3)
60日～90日未満	35 (7.7)	14日～30日未満	50 (11.1)
90日～120日未満	25 (5.5)	30日～60日未満	50 (11.1)
120日～180日未満	27 (6.0)	60日～90日未満	38 (8.4)
180日～270日未満	83 (18.4)	90日～120日未満	20 (4.4)
270日～360日未満	19 (4.2)	120日～180日未満	30 (6.6)
360日以上	229 (50.7)	180日～270日未満	22 (4.9)
処方期間 (日)		270日～360日未満	21 (4.6)
7日未満	41 (9.1)	360日以上	7 (1.5)
7日～14日未満	18 (4.0)	不明	70 (15.5)
14日～30日未満	51 (11.3)	処方開始時1回投与量	
30日～60日未満	56 (12.4)	10 mg	428 (94.7)
60日～90日未満	38 (8.4)	20 mg	1 (0.2)
90日～120日未満	20 (4.4)	その他	23 (5.1)
120日～180日未満	28 (6.2)	最大1回投与量	
180日～270日未満	51 (11.3)	10 mg	385 (85.2)
270日～360日未満	35 (7.7)	20 mg	50 (11.1)
360日以上	114 (25.2)	その他	17 (3.8)
服薬日数・服薬遵守率の集計においては、ナルメフェン処方開始日から1年間 (360日+14日) を集計対象とした。ただし、飲酒量低減を達成せずにナルメフェンによる治療を中止した症例は最終服薬日 (不明の場合は治療中止判断日) から4週目までを集計の対象とした。		服薬遵守率	
		90%以上	162 (35.8)
		80%～90%未満	26 (5.8)
		70%～80%未満	22 (4.9)
		70%未満	161 (35.6)
		不明	81 (17.9)
		ナルメフェン中止 (無/有)	135 (29.9) /317 (70.1)

上が2例であった。

4. 安全性

1) 有害事象の発現状況

安全性解析対象452例中、有害事象は26.8% (121/452例) に認められ、1%以上に認められた有害事象は、悪心9.7% (44/452例)、浮動性めまい3.8% (17/452例)、不眠症3.5% (16/452例)、アルコール性肝炎1.5% (7/452例)、異常感1.3% (6/452例)、傾眠1.3% (6/452例)、倦怠感1.1% (5/452例) であった。重篤な有害事象は3.3% (15/452例) に認められ、2例以上に認められた重篤な有害事象はアルコール症、アルコール性肝炎、および γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加が各0.4% (2/452例) であった。自殺企図が1例に認められたが、ナルメフェンとの因果関係は否定された。

2) 副作用の発現状況

安全性解析対象452例およびナルメフェン治療

中止理由に有害事象発現を含む65例の副作用の発現状況を表3に示す。副作用は安全性解析対象の21.7% (98/452例) に認められ、2%以上に認められた副作用は、悪心が9.7% (44/452例)、浮動性めまいが3.5% (16/452例)、不眠症が2.4% (11/452例)、1%以上に認められた副作用は、異常感が1.3% (6/452例)、倦怠感および傾眠が各1.1% (5/452例) であった。重篤な副作用は0.9% (4/452例) に認められ、食欲減退、アルコール症、くも膜下出血、膵炎、アルコール性肝炎が各0.2% (1/452例) であり、転帰はアルコール症が死亡、くも膜下出血が不明、その他はいずれも軽快であった。

副作用発現98例の副作用発現時期は、初回服薬日に発現した57例を含む70例が初回服薬日から7日未満であり、多くの副作用は投与初期に発現した。5例以上で発現した副作用の初回服薬日から発現までの日数の中央値は、初回服薬日を0日とした

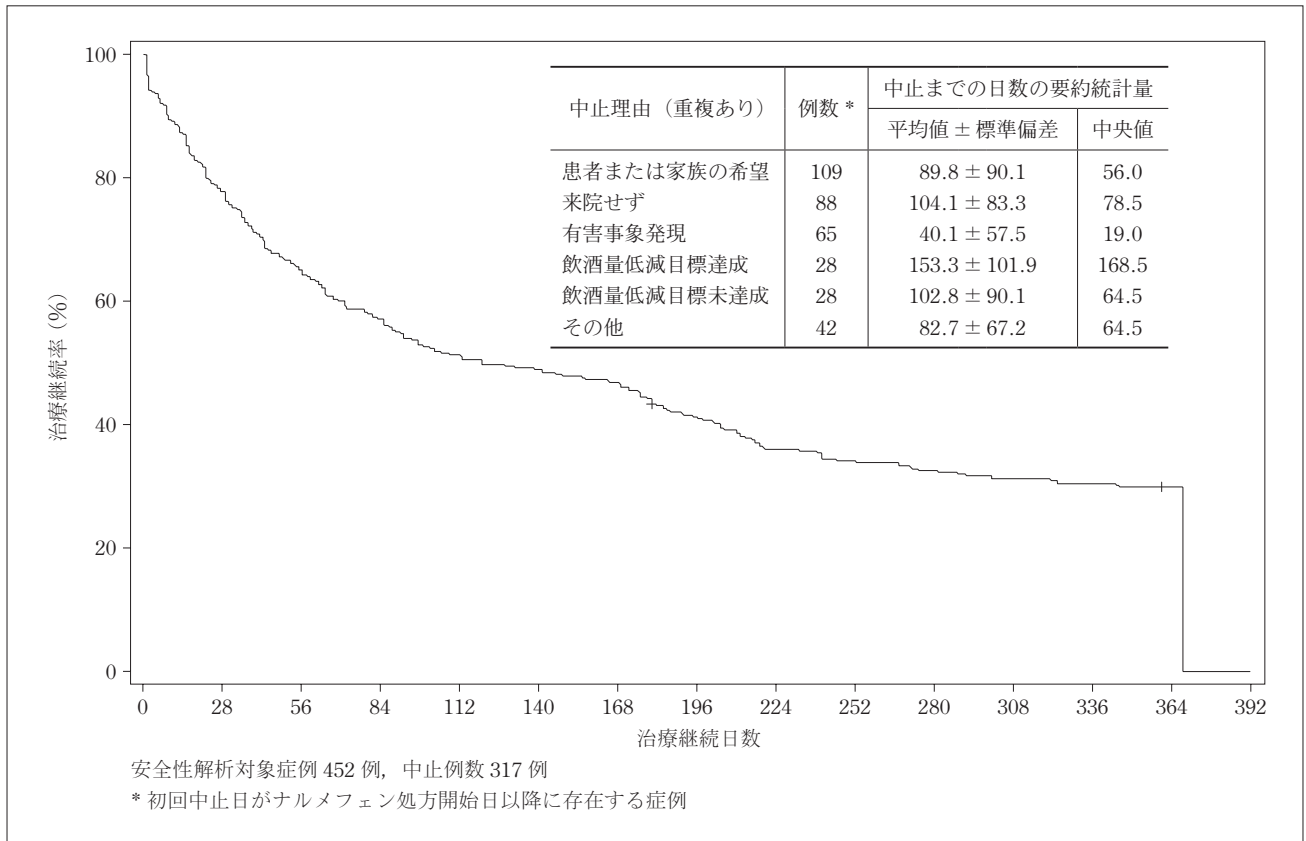


図2 治療継続状況および治療中止理由

場合, 悪心 (44 例), 浮動性めまい (16 例), 不眠症 (11 例), 異常感 (6 例), 傾眠 (5 例) が 0.0 日, 倦怠感 (5 例) が 1.0 日であった。ナルメフェン治療継続中に回復または軽快した副作用で, 処置薬を使用したのは, 悪心 (9/26 件), 浮動性めまい (1/9 件), 頭痛 (1/3 件), 傾眠 (1/3 件), 腹部膨満 (1/1 件) で, その他の副作用はいずれも処置薬なしで回復または軽快した。

ナルメフェン治療中止理由に有害事象発現を含む症例では 13.3% (60/452 例) に副作用が認められ, 4 例以上に認められた副作用は, 悪心, 浮動性めまい, 不眠症, 異常感, 倦怠感, 食欲減退であった。

3) 患者背景因子別の副作用の発現状況

肝機能障害を合併する症例およびその他の疾患を合併する症例では, 合併症のない症例よりも副作用発現割合が有意に高かった [肝機能障害「有」28.4% (46/162 例), 「無」17.9% (52/290 例), $p = 0.0123$, その他の疾患合併「有」31.5% (39/124 例), 「無」18.0% (59/328 例), $p = 0.0031$]。肝機能障害「有」で 3% 以上に生じた副作用は, 悪心 12.3% (20/162 例), 浮動性めまい 4.9% (8/162

例), 不眠症 3.1% (5/162 例) で, 肝機能障害「無」で 2% 以上に生じた副作用は, 悪心 8.3% (24/290 例), 浮動性めまい 2.8% (8/290 例), 不眠症 2.1% (6/290 例) であった。最大 1 回投与量が 10 mg の症例では, 20 mg の症例よりも副作用発現割合が有意に高かった [10 mg 22.6% (87/385 例), 20 mg 6.0% (3/50 例), $p = 0.0048$]。精神疾患の合併症「有」の症例および高齢者 (65 歳以上) で, 副作用発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

4) 安全性検討事項

安全性解析対象 452 例のうち, 医薬品リスク管理計画書に定義された重要な潜在的リスクに該当する副作用は, 浮動性めまいが 4.0% (18/452 例, 体位性めまいおよび頭部不快感各 1 例を含む), 錯乱・幻覚・解離などの精神症状が 4.0% (18/452 例), 不眠症 11 例, 不安およびうつ病各 2 例, アルコール症, 不快気分, 過覚醒, 気分の落ち込み各 1 例を含む), 傾眠 1.3% (6/452 例, 意識消失 1 例を含む) であり, アルコール症 1 例以外は非重篤であった。注意力障害および敵意・攻撃性は認められ

表3 副作用の発現状況(安全性解析対象症例)

副作用の種類	安全性解析対象症例 452例		副作用の種類	安全性解析対象症例 452例	
	全体症例数(%)*	中止理由に有害事象発現を含む症例症例数(%)*		全体症例数(%)*	中止理由に有害事象発現を含む症例症例数(%)*
全体	98 (21.7)	60 (13.3)	呼吸器, 胸郭および縦隔障害	3 (0.7)	2 (0.4)
代謝および栄養障害	5 (1.1)	4 (0.9)	呼吸困難	1 (0.2)	0 (0.0)
食欲亢進	1 (0.2)	0 (0.0)	鼻出血	1 (0.2)	1 (0.2)
食欲減退	4 (0.9)	4 (0.9)	過換気	1 (0.2)	1 (0.2)
精神障害	18 (4.0)	14 (3.1)	胃腸障害	54 (11.9)	33 (7.3)
アルコール症	1 (0.2)	1 (0.2)	腹部不快感	1 (0.2)	0 (0.0)
不安	2 (0.4)	2 (0.4)	腹部膨満	1 (0.2)	1 (0.2)
うつ病	2 (0.4)	2 (0.4)	上腹部痛	2 (0.4)	1 (0.2)
不快気分	1 (0.2)	0 (0.0)	便秘	2 (0.4)	1 (0.2)
不眠症	11 (2.4)	8 (1.8)	下痢	1 (0.2)	0 (0.0)
過覚醒	1 (0.2)	1 (0.2)	歯肉出血	1 (0.2)	1 (0.2)
気分の落ち込み	1 (0.2)	1 (0.2)	悪心	44 (9.7)	27 (6.0)
神経系障害	30 (6.6)	14 (3.1)	膵炎	1 (0.2)	1 (0.2)
浮動性めまい	16 (3.5)	9 (2.0)	嘔吐	2 (0.4)	1 (0.2)
体位性めまい	1 (0.2)	0 (0.0)	肝胆道系障害	2 (0.4)	1 (0.2)
頭部不快感	1 (0.2)	1 (0.2)	アルコール性肝炎	2 (0.4)	1 (0.2)
頭痛	3 (0.7)	0 (0.0)	皮膚および皮下組織障害	1 (0.2)	1 (0.2)
感覚鈍麻	1 (0.2)	1 (0.2)	多汗症	1 (0.2)	1 (0.2)
意識消失	1 (0.2)	1 (0.2)	筋骨格系および結合組織障害	1 (0.2)	0 (0.0)
傾眠	5 (1.1)	2 (0.4)	背部痛	1 (0.2)	0 (0.0)
くも膜下出血	1 (0.2)	1 (0.2)	腎および尿路障害	1 (0.2)	1 (0.2)
味覚障害	3 (0.7)	1 (0.2)	頻尿	1 (0.2)	1 (0.2)
心臓障害	2 (0.4)	2 (0.4)	生殖系および乳房障害	1 (0.2)	0 (0.0)
動悸	2 (0.4)	2 (0.4)	勃起増強	1 (0.2)	0 (0.0)
血管障害	1 (0.2)	1 (0.2)	一般・全身障害および投与部位の状態	12 (2.7)	10 (2.2)
ほてり	1 (0.2)	1 (0.2)	異常感	6 (1.3)	6 (1.3)
			酩酊感	1 (0.2)	0 (0.0)
			倦怠感	5 (1.1)	4 (0.9)
			口渇	1 (0.2)	1 (0.2)
			全身健康状態悪化	1 (0.2)	1 (0.2)
			臨床検査	2 (0.4)	2 (0.4)
			血圧低下	1 (0.2)	1 (0.2)
			体重減少	1 (0.2)	1 (0.2)

MedDRA/J ver. 25.1

*安全性解析対象症例 452 例を分母とした。

同一症例において同一事象が複数認められた場合は 1 例に集約して集計した。

なかった。

5. 有効性

1) 有効性解析対象症例の飲酒量低減治療状況

有効性解析対象 398 例のうち、観察期間の 1 年間に飲酒量低減治療を一度も中止せずに継続したのは 32.4% (129/398 例)、一度でも中止した症例は 67.6% (269/398 例) であった。中止した 269 例のうち再度飲酒量低減治療を再開したのは 5.2% (14/269 例) であった。実観察期間は、263.5 ± 117.1 日および 360.0 日で、360 日以上が 53.0% (211/398 例) であった。ナルメフェン処方期間は 178.4 ± 144.8 日および 164.5 日であった。不明の 44 例を除いた 354 例のナルメフェンの服薬日数は、73.2 ± 93.9 日および 30.0 日であった。不明の 54 例を除いた 344 例の服薬遵守率は、66.5 ± 35.6% および 80.0% であり、36.9% (147/398 例) が服薬

遵守率 90% 以上であった。飲酒量低減治療継続症例の各月の心理社会的治療実施ありの割合は 73.3% ~ 89.7% の範囲であった。

2) 飲酒状況の推移

飲酒量低減治療継続症例の飲酒状況の処方開始時からの推移を表 4 に示す。飲酒量低減治療継続症例では、飲酒頻度、1 日平均飲酒量 (男性および女性)、多量飲酒頻度および AUDIT-C 点数 (男性および女性) が、処方開始時と比較して処方開始 1 カ月後から減少し、12 カ月後まですべての評価時点で統計学的に有意な減少が維持された (p < 0.0001)。

飲酒量低減治療継続症例の処方開始時の DRL 別の DRL の経時的変化を図 3 に示す。処方開始時の DRL は、Very High が 48.0% (191/398 例)、High が 39.4% (157/398 例)、Medium が 10.0% (40/398 例)、Low が 2.5% (10/398 例) であった。処方開

表 4 飲酒量低減治療継続症例の飲酒状況の処方開始時からの推移 (有効性解析対象症例)

	処方開始時	1 カ月	3 カ月	6 カ月	12 カ月
全体, 症例数	398	306	222	173	121
飲酒頻度点数*	3.9 ± 0.4	3.3 ± 1.1	3.0 ± 1.4	2.9 ± 1.4	2.7 ± 1.4
多量飲酒頻度点数*	3.5 ± 0.8	2.5 ± 1.5	2.1 ± 1.6	2.0 ± 1.5	1.8 ± 1.5
男性, 症例数	292	223	163	127	85
1 日平均飲酒量点数*	3.7 ± 1.2	2.5 ± 1.5	2.1 ± 1.5	2.0 ± 1.5	1.8 ± 1.5
AUDIT-C 点数*	10.7 ± 1.7	8.0 ± 3.5	7.0 ± 3.7	6.8 ± 3.6	6.1 ± 3.7
女性, 症例数	106	83	59	46	36
1 日平均飲酒量点数*	3.3 ± 1.2	2.4 ± 1.4	1.9 ± 1.4	1.7 ± 1.5	1.4 ± 1.3
AUDIT-C 点数*	10.5 ± 1.6	8.6 ± 3.3	7.1 ± 3.8	6.5 ± 4.0	5.7 ± 3.7

* 平均値 ± 標準偏差

飲酒頻度点数: 4 点, 1 週に 4 度以上; 3 点, 1 週に 2~3 度; 2 点, 1 カ月に 2~4 度; 1 点, 1 カ月に 1 度以下; 0 点, 飲まない
 多量飲酒頻度点数: 1 日の純アルコール飲酒量が男性で 60 g 超, 女性で 40 g 超の日の 1 カ月当たりの頻度; 4 点, 毎日あるいはほとんど毎日; 3 点, 1 週に 1 度; 2 点, 1 カ月に 1 度; 1 点, 1 カ月に 1 度未満; 0 点, ない

1 日平均飲酒量点数: 1 カ月当たりの 1 日平均の純アルコール飲酒量; 5 点, 100 g 超; 4 点, 90 g 超~100 g 以下; 3 点, 60 g 超~90 g 以下; 2 点, 40 g 超~60 g 以下; 1 点, 20 g 超~40 g 以下; 0 点, 0 g~20 g 以下

AUDIT-C 点数: アルコール使用障害同定テスト (AUDIT) の飲酒量に関連した最初の 3 項目の合計点数 (最大 12 点), 問題飲酒のカットオフ値は男性 6 点, 女性 4 点

始時 Very High から Low に改善したのは処方開始後 1 カ月で 14.0% (21/150 例), 3 カ月で 19.6% (21/107 例), 12 カ月で 31.7% (19/60 例) と Low の割合が経時的に増加した。処方開始時 High から Low に改善したのは処方開始後 1 カ月で 23.8% (29/122 例), 3 カ月で 38.9% (35/90 例), 12 カ月で 51.1% (24/47 例), 処方開始時 Medium から Low に改善したのは処方開始後 1 カ月で 44.0% (11/25 例), 3 カ月で 55.6% (10/18 例), 12 カ月で 70.0% (7/10 例) と Low の割合が経時的に増加した。DRL が Very High または High の割合は処方開始時は 87.4% (348/398 例) であったが, 12 カ月時は 29.8% (36/121 例) に低下した。一方, DRL が Low の割合は処方開始時は 2.5% (10/398 例) であったが 12 カ月時は 44.6% (54/121 例) に増加した。

3) アルコール関連問題と臨床検査値の変化

飲酒量低減治療継続症例のアルコール関連問題 (AUDIT 合計点数, 社会的問題, 精神的問題, 臨床検査) の処方開始時, 最終観察時, 最終観察時の処方開始時からの変化量を表 5 に示す。AUDIT 合計点数, 社会的問題, 精神的問題は, 処方開始時と比較して最終観察時には有意に減少した ($p < 0.0001$)。

社会的問題の CGI-S が処方開始時に中等度以上であった 249 例のうち, 処方開始後 3 カ月に 11.4

% (17/149 例), 最終観察時には 27.5% (46/167 例) の症例が境界型または正常に改善した。精神的問題の CGI-S でも処方開始時に中等度以上であった 209 例のうち, 処方開始後 3 カ月に 10.6% (14/132 例), 最終観察時には 32.2% (47/146 例) の症例が境界型または正常に改善した。

臨床検査では, 処方開始時と比較して最終観察時には, クレアチニン値および LDL コレステロール値は軽度の増加, HDL コレステロール値は軽度の減少が認められた ($p < 0.05$)。肝機能検査値には有意な変化は認められなかったが, 症例ごとにみると, 処方開始時に AST, ALT, γ -GTP の値が基準値範囲外の Grade 1~4 であった症例のうち, それぞれ 33.3% (24/72 例), 50.9% (28/55 例), 21.0% (17/81 例) が最終観察時に基準値範囲内に低下した。

4) 飲酒量低減達成症例と達成後の予後

有効性解析対象症例 398 例のうち, 飲酒量低減達成症例は 34.9% (139/398 例), 飲酒量低減未達成症例は 54.3% (216/398 例) で, ナルメフェン治療中止後の飲酒量低減達成症例 (中止後達成症例) は 10.8% (43/398 例) であった。飲酒量低減達成症例が飲酒量低減を達成するまでの期間は, 4.2 ± 2.1 カ月および 3.0 カ月であった。達成までの期間は, 処方開始後 3 カ月が 62.6% (87/139 例) と最

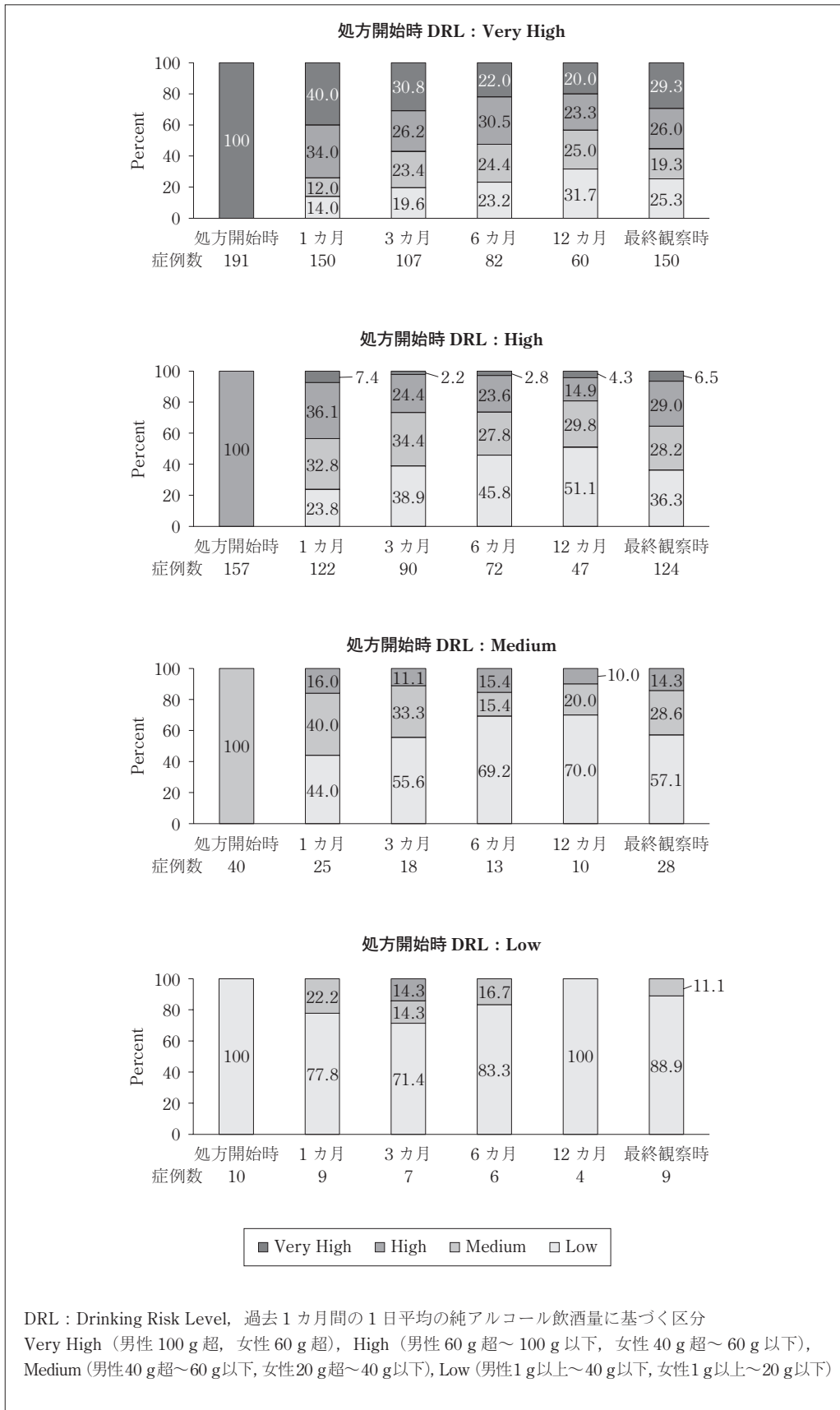


図3 飲酒量低減治療継続症例の処方開始時の DRL 別の DRL の経時的変化

表5 アルコール関連問題の改善状況

項目	評価時期	測定値			処方開始時からの変化量			p値	
		症例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	症例数	平均値 ± 標準偏差	中央値		
AUDIT 合計点数 (アルコール使用障害同定テスト)	処方開始時	398	24.7 ± 6.1	24.0	—	—	—	p < 0.0001	
	最終観察時	115	13.6 ± 8.9	12.0	115	- 10.6 ± 8.2	- 10.0		
社会的問題 (家庭問題を含む) (CGI-S)	処方開始時	398	3.8 ± 1.2	4.0	—	—	—	p < 0.0001	
	最終観察時	262	2.8 ± 1.4	3.0	262	- 1.0 ± 1.2	- 1.0		
就労問題 (遅刻・欠勤を含む) *	処方開始時	398	3.1 ± 1.7	3.0	—	—	—	p < 0.0001	
	最終観察時	262	2.4 ± 1.6	2.0	262	- 0.7 ± 1.3	0.0		
経済的問題 *	処方開始時	398	2.7 ± 1.5	3.0	—	—	—	p < 0.0001	
	最終観察時	262	2.3 ± 1.4	2.0	262	- 0.5 ± 1.0	0.0		
精神的問題 (CGI-S)	処方開始時	398	3.4 ± 1.2	4.0	—	—	—	p < 0.0001	
	最終観察時	262	2.7 ± 1.3	3.0	262	- 0.8 ± 1.2	- 1.0		
不眠 *	処方開始時	398	3.1 ± 1.4	3.0	—	—	—	p < 0.0001	
	最終観察時	262	2.5 ± 1.3	2.0	262	- 0.7 ± 1.2	0.0		
認知機能低下 (物忘れ) *	処方開始時	398	1.9 ± 1.3	1.0	—	—	—	p < 0.0001	
	最終観察時	262	1.7 ± 1.0	1.0	262	- 0.3 ± 0.8	0.0		
臨床検査									
腎機能	クレアチニン (mg/dL)	処方開始時	178	0.757 ± 0.181	0.740	—	—	—	p = 0.0359
		最終観察時	114	0.799 ± 0.236	0.770	88	0.053 ± 0.235	0.040	
	BUN (mg/dL)	処方開始時	179	12.71 ± 7.96	11.60	—	—	—	p = 0.1040
		最終観察時	115	13.731 ± 9.13	12.40	89	1.10 ± 6.30	0.20	
脂質代謝	LDL コレステロール (mg/dL)	処方開始時	113	96.2 ± 36.7	95.0	—	—	—	p = 0.0359
		最終観察時	75	104.8 ± 40.7	106.0	51	10.0 ± 33.1	9.0	
	HDL コレステロール (mg/dL)	処方開始時	91	74.5 ± 30.0	71.0	—	—	—	p = 0.0274
		最終観察時	63	68.7 ± 32.9	66.0	41	- 5.9 ± 16.6	- 5.0	
肝機能	AST (IU/L)	処方開始時	199	72.6 ± 111.2	38.0	—	—	—	p = 0.3877
		最終観察時	131	62.7 ± 93.3	32.0	104	- 13.3 ± 155.9	- 5.5	
	ALT (IU/L)	処方開始時	199	50.7 ± 83.2	31.0	—	—	—	p = 0.3813
最終観察時		131	46.0 ± 58.9	30.0	104	- 9.7 ± 112.4	- 4.0		
	γ-GTP (IU/L)	処方開始時	197	239.9 ± 323.8	118.0	—	—	—	p = 0.1056
		最終観察時	129	208.3 ± 330.4	93.0	103	- 61.2 ± 380.4	- 15.0	

* 副次的項目

ナルメフェン処方開始日から1年間 (360日 + 14日) のデータを集計対象とした。ただし、飲酒量低減を達成せずにナルメフェンによる治療を中止した症例は最終服薬日 (不明の場合は治療中止判断日) から4週目までを集計の対象とした。

も多く、次いで処方開始後4カ月が11.5% (16/139例) であった。服薬遵守率は、飲酒量低減達成症例139例は83.7%、飲酒量低減未達成症例216例は57.3%であった。飲酒量低減達成症例139例中、治療目標が減酒の症例は74.1% (103/139例)、最終治療目標が断酒の症例は25.9% (36/139例) であった。

飲酒量低減達成症例のアルコール関連問題の処方

開始時、最終観察時、最終観察時の処方開始時からの変化量を表6に示す。飲酒量低減達成症例139例のAUDIT合計点数、社会的問題、精神的問題は、処方開始時と比較し最終観察時に有意な減少が認められた (p < 0.0001)。γ-GTPは処方開始時と比較して最終観察時に有意な低下、BUNは有意な増加が認められた (p = 0.0093, p = 0.0488)。飲酒量低減未達成症例のアルコール関連問題の処方開始

表6 飲酒量低減達成症例のアルコール関連問題の改善状況

項目	評価時期	測定値			処方開始時からの変化量			p 値	
		症例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	症例数	平均値 ± 標準偏差	中央値		
AUDIT 合計点数 (アルコール使用障害同定テスト)	処方開始時	139	24.6 ± 5.9	25.0	—	—	—	p < 0.0001	
	最終観察時	70	10.1 ± 6.9	8.0	70	- 13.3 ± 7.7	- 15.0		
社会的問題 (家庭問題を含む) (CGI-S)	処方開始時	139	3.7 ± 1.2	4.0	—	—	—	p < 0.0001	
	最終観察時	131	2.3 ± 1.2	2.0	131	- 1.5 ± 1.2	- 1.0		
就労問題 (遅刻・欠勤を含む) *	処方開始時	139	3.1 ± 1.7	3.0	—	—	—	p < 0.0001	
	最終観察時	131	2.0 ± 1.4	1.0	131	- 1.2 ± 1.4	- 1.0		
経済的問題 *	処方開始時	139	2.7 ± 1.5	3.0	—	—	—	p < 0.0001	
	最終観察時	131	1.9 ± 1.3	2.0	131	- 0.8 ± 1.1	0.0		
精神的問題 (CGI-S)	処方開始時	139	3.4 ± 1.3	4.0	—	—	—	p < 0.0001	
	最終観察時	131	2.2 ± 1.1	2.0	131	- 1.2 ± 1.2	- 1.0		
不眠 *	処方開始時	139	3.1 ± 1.5	3.0	—	—	—	p < 0.0001	
	最終観察時	131	2.2 ± 1.1	2.0	131	- 1.0 ± 1.3	- 1.0		
認知機能低下 (物忘れ) *	処方開始時	139	2.0 ± 1.3	1.0	—	—	—	p < 0.0001	
	最終観察時	131	1.6 ± 1.0	1.0	131	- 0.5 ± 0.9	0.0		
臨床検査									
腎機能	クレアチニン (mg/dL)	処方開始時	43	0.744 ± 0.182	0.760	—	—	—	p = 0.0977
		最終観察時	43	0.795 ± 0.218	0.800	30	0.056 ± 0.178	0.035	
	BUN (mg/dL)	処方開始時	42	11.98 ± 4.36	11.20	—	—	—	p = 0.0488
		最終観察時	44	13.13 ± 4.41	13.10	31	1.54 ± 4.16	1.20	
脂質代謝	LDL コレステロール (mg/dL)	処方開始時	27	108.4 ± 31.4	111.0	—	—	—	p = 1.0000
		最終観察時	29	108.2 ± 30.2	108.0	19	0.0 ± 24.8	4.0	
	HDL コレステロール (mg/dL)	処方開始時	22	69.4 ± 30.8	62.5	—	—	—	p = 0.8317
		最終観察時	25	63.9 ± 19.8	64.0	15	0.9 ± 15.5	- 3.0	
肝機能	AST (IU/L)	処方開始時	49	53.9 ± 45.6	35.0	—	—	—	p = 0.2929
		最終観察時	50	46.8 ± 64.6	26.0	37	- 14.6 ± 83.5	- 7.0	
	ALT (IU/L)	処方開始時	49	40.7 ± 29.0	33.0	—	—	—	p = 0.8885
最終観察時		50	43.1 ± 69.2	23.0	37	- 1.5 ± 64.1	- 10.0		
	γ-GTP (IU/L)	処方開始時	48	192.1 ± 251.3	97.0	—	—	—	p = 0.0093
	最終観察時	48	152.8 ± 309.2	60.5	36	- 120.0 ± 261.7	- 16.0		

* 副次的項目

飲酒量低減達成症例：ナルメフェン治療中に、1カ月当たりの1日平均の純アルコール飲酒量が、男性では40g以下、女性では20g以下を3カ月維持した症例、または、飲酒量が低下し、飲酒に関係した健康問題または社会問題に顕著な改善を3カ月間維持した症例

時、最終観察時、最終観察時の処方開始時からの変化量を表7に示す。飲酒量低減未達成症例216例のAUDIT合計点数、社会的問題、精神的問題も、処方開始時と比較し最終観察時に有意な減少が認められた ($p < 0.0001$, $p < 0.0001$, $p = 0.0009$) が、変化量は飲酒量低減達成症例に比べ小さかった。HDLコレステロールは処方開始時と比較して最終観察時に有意な低下が認められた ($p = 0.0057$)。

飲酒量低減達成症例139例のうち、ナルメフェンによる治療継続症例は61.2% (85/139例)であった。ナルメフェン治療中止症例は38.8% (54/139例)で、その後のアルコール依存症治療選択は断酒が22.2% (12/54例)、ナルメフェン以外の飲酒量低減治療が18.5% (10/54例)、治療無が24.1% (13/54例)、治療有無の選択無が35.2% (19/54例)であった。

表7 飲酒量低減未達成症例のアルコール関連問題の改善状況

項目	評価時期	測定値			処方開始時からの変化量			p値	
		症例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	症例数	平均値 ± 標準偏差	中央値		
AUDIT 合計点数 (アルコール使用障害同定テスト)	処方開始時	216	24.9 ± 6.3	24.0	—	—	—	p < 0.0001	
	最終観察時	41	20.2 ± 8.4	20.0	41	- 5.7 ± 7.0	- 3.0		
社会的問題 (家庭問題を含む) (CGI-S)	処方開始時	216	3.8 ± 1.2	4.0	—	—	—	p < 0.0001	
	最終観察時	111	3.4 ± 1.3	3.0	111	- 0.5 ± 1.0	0.0		
就労問題 (遅刻・欠勤を含む) *	処方開始時	216	3.1 ± 1.7	3.0	—	—	—	p = 0.0127	
	最終観察時	111	2.8 ± 1.7	3.0	111	- 0.3 ± 1.0	0.0		
経済的問題 *	処方開始時	216	2.6 ± 1.5	3.0	—	—	—	p = 0.0708	
	最終観察時	111	2.6 ± 1.5	2.0	111	- 0.1 ± 0.8	0.0		
精神的問題 (CGI-S)	処方開始時	216	3.4 ± 1.3	4.0	—	—	—	p = 0.0009	
	最終観察時	111	3.2 ± 1.4	3.0	111	- 0.4 ± 1.1	0.0		
不眠 *	処方開始時	216	3.1 ± 1.3	3.0	—	—	—	p = 0.0004	
	最終観察時	111	2.8 ± 1.3	3.0	111	- 0.4 ± 1.0	0.0		
認知機能低下 (物忘れ) *	処方開始時	216	1.9 ± 1.3	1.0	—	—	—	p = 0.2500	
	最終観察時	111	1.8 ± 1.1	1.0	111	- 0.1 ± 0.7	0.0		
臨床検査									
腎機能	クレアチニン (mg/dL)	処方開始時	109	0.753 ± 0.183	0.730	—	—	—	p = 0.1614
		最終観察時	56	0.792 ± 0.264	0.740	46	0.060 ± 0.285	0.035	
	BUN (mg/dL)	処方開始時	111	11.94 ± 4.76	11.40	—	—	—	
		最終観察時	56	12.62 ± 6.33	11.20	46	0.96 ± 6.98	- 0.60	
脂質代謝	LDL コレステロール (mg/dL)	処方開始時	67	92.5 ± 36.0	91.0	—	—	—	p = 0.0552
		最終観察時	36	100.3 ± 45.0	99.5	24	14.9 ± 36.2	14.0	
	HDL コレステロール (mg/dL)	処方開始時	53	73.9 ± 23.5	72.0	—	—	—	
		最終観察時	29	65.6 ± 30.2	67.0	19	- 11.8 ± 16.4	- 9.0	
肝機能	AST (IU/L)	処方開始時	122	82.1 ± 136.4	37.5	—	—	—	p = 0.6745
		最終観察時	65	77.8 ± 117.1	41.0	54	- 11.7 ± 204.3	- 3.5	
	ALT (IU/L)	処方開始時	122	56.6 ± 103.2	29.5	—	—	—	
		最終観察時	65	51.2 ± 56.8	36.0	54	- 16.0 ± 146.4	- 2.0	
	γ-GTP (IU/L)	処方開始時	121	249.6 ± 352.8	118.0	—	—	—	
		最終観察時	65	256.6 ± 365.5	106.0	54	- 19.1 ± 468.6	- 5.5	

* 副次的項目

飲酒量低減未達成症例：飲酒量低減達成症例（ナルメフェン治療中に、1カ月当たりの1日平均の純アルコール飲酒量が、男性では40g以下、女性では20g以下を3カ月維持した症例、または、飲酒量が低下し、飲酒に関係した健康問題または社会問題に顕著な改善を3カ月間維持した症例）以外の症例

IV. 考 察

本調査は日常診療下での調査であり、精神疾患や肝機能障害などの合併症を持つ患者が約7割含まれており、このような患者を除外した国内第3相試験¹¹⁾とは異なる集団におけるナルメフェン治療の安全性および有効性に関する有用な情報が得られた。

ナルメフェン治療による副作用の発現割合は、肝機能障害を合併する患者では合併しない患者より有意に高かったが、精神疾患合併患者および高齢者では高くなる傾向はみられなかった。2%以上に認められた副作用は、悪心、浮動性めまい、不眠症であり、これらは国内第3相試験のナルメフェン群でも多く認められた有害事象であった¹¹⁾。新たな安全性上の問題は示されなかった。悪心、浮動性めまい、

不眠症の初回服薬日から発現までの日数の中央値は0.0日であり、国内第3相試験のこれらの有害事象の発現までの日数の中央値と同じであった¹¹⁾。海外で実施された臨床試験でもこれらの有害事象はナルメフェン投与後1日以内に発現する例が多く、ほとんどが一過性であることが報告されており^{1,23)}、ナルメフェンを処方する際、このような可能性を患者に十分説明することが必要と思われる。

本調査のナルメフェン治療の継続期間（処方期間）の中央値は120.0日で、1年間継続患者は3割であり、国内第3相試験の24週間継続患者は8割であった¹¹⁾。国内第3相試験のナルメフェン群の中止理由で一番多かったのは有害事象発現（約2割）であったが¹¹⁾、本調査の中止理由は「患者または家族の希望」と「来院せず」が多かった。大部分の症例の投与量が10mgであった本調査の服薬遵守率の平均値は66.2%、国内第3相試験の10mg群では75.1%¹¹⁾であった。本調査の継続率は観察期間の経過とともに下がり、観察期間の1年間に飲酒量低減治療を一度も中止せずに継続したのは32.4%であった。日常診療のナルメフェンを用いた飲酒量低減治療の継続率や服薬遵守率をいかに高めていくかは今後の課題であり、アルコール依存症からの回復⁷⁾への行動変容が生じた患者をまずは褒め、治療開始後は継続的な患者または家族の治療に対するモチベーションを高める工夫（支持的な治療関係²⁷⁾）、継続的な心理社会的治療の併用²⁹⁾、他の通院機会と合わせて飲酒量低減治療をするなど患者が治療を受けやすい仕組み⁹⁾や投与初期の副作用対策が必要と思われる。

本調査の有効性解析対象症例は、安全性解析対象症例から「心理社会的治療の併用なし」の患者を除いており、本調査の有効性の結果は心理社会的治療との併用の効果を示している。飲酒量低減目標達成後もナルメフェンによる治療を継続した症例では、処方開始1カ月目から飲酒頻度、多量飲酒頻度、1日平均飲酒量、AUDIT-C点数が減少し、12カ月後まで減少傾向が維持され、国内第3相試験¹¹⁾で除外されていた肝機能障害や精神疾患を併存する患者を含んだ日常診療下においてもナルメフェン治療による飲酒量低減効果が示された。アルコール依存症患者は併存疾患を持つ率が高い¹⁵⁾ことから、日常診療下での有用な情報と考えられる。

処方開始時のDRLは、ほとんどの症例がVery HighまたはHighであったが、これらのうち、飲酒量低減治療継続症例では、Lowに移行した患者が1カ月後には2割、3カ月後には3割存在した。DRLの減少がアルコール関連問題の低減と関連すると報告されており²⁰⁾²⁴⁾、本調査でも飲酒量低減達成症例においてDRLの減少とアルコール関連問題の減少が示された。

処方開始時に社会的問題または精神的問題のCGI-Sが中等度以上であった飲酒量低減治療継続症例では、3割の患者が最終観察時に境界型または正常に改善し、ナルメフェンによる飲酒量低減治療によるハームリダクションが示された。

肝機能臨床検査値のAST、ALT、 γ -GTPでも、有意差は認められなかったものの、症例ごとにみると、検査値が処方開始時に基準値範囲上限超であった患者において最終観察時に基準値範囲内への改善がそれぞれ3割、5割、2割存在した。アルコール依存症患者ではナルメフェン投与後、飲酒量低減に伴い肝機能が改善したことが臨床試験やコホート研究などで多数報告されている¹⁵⁾⁹⁾¹⁰⁾¹²⁾。

飲酒量低減達成症例の約6割は、達成までの期間が処方開始後3カ月であり、飲酒量低減が達成できる患者は早期に効果が出ることを示された。飲酒量低減達成後もナルメフェン治療を継続した患者では飲酒量低減効果が維持されており、日常診療においても、臨床試験⁵⁾¹⁰⁾¹¹⁾と同様に、ナルメフェン治療は早期に飲酒量低減を達成し、その後も治療効果が持続することが示された。

本調査の限界

本調査は特定使用成績調査であり、使用実態下での非介入の調査である。また、1年間を観察期間としたが、360日以上観察できたのは50.7%であり、結果の解釈には注意が必要である。

おわりに

ナルメフェンは肝機能障害や精神疾患を併存するアルコール依存症患者を含む日常診療下において、飲酒量低減効果を示した。副作用は2割程度で認められ、悪心、浮動性めまい、不眠症が多かったが、新たな安全性上の問題は示されなかった。ナルメフェンによる飲酒量低減治療により、治療動機であ

るアルコール関連問題の改善（ハームリダクション）が示された。

利益相反

樋口 進, 杠岳文, 堀江義則は, 大塚製薬株式会社から講演料・アドバイザー料の提供を受けた。その他の過去3年以内に開示すべき利益相反はない。ハンドコ・エリカ, 山重裕子, 田鳥祥宏は, 大塚製薬株式会社の社員である。

資金提供

本調査および公表にかかわる費用は大塚製薬株式会社が負担した。

謝辞

調査にご協力いただき, 貴重なデータをご提供いただいた医療機関ならびに調査医師の方々に厚く御礼を申し上げます。

文献

- 1) Aubin HJ, Dureau-Pournin C, Falissard B, et al: Use of Nalmefene in Routine Practice: Results from a French Prospective Cohort Study and a National Database Analysis. *Alcohol Alcohol* **56** (5): 545-555, 2021.
- 2) Chick, J, Andersohn, F, Guillo, S, et al: Safety and Persistence of Nalmefene Treatment for Alcohol Dependence, Results from Two Post-authorisation Safety Studies. *Alcohol Alcohol* **56** (5): 556-564, 2021.
- 3) François, C, Rahhali, N, Chalem, Y, et al: The Effects of as-Needed Nalmefene on Patient-Reported Outcomes and Quality of Life in Relation to a Reduction in Alcohol Consumption in Alcohol-Dependent Patients. *PLoS ONE* **10** (6); e0129289, 2015.
- 4) Gastfriend, DR, Garbutt, JC, Pettinati, HM, et al: Reduction in heavy drinking as a treatment outcome in alcohol dependence. *J Subst Abuse Treat* **33** (1); 71-80, 2007.
- 5) Gual A, He Y, Torup L, et al: A randomised, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence. *Eur Neuropsychopharmacol* **23** (11): 1432-42, 2013.
- 6) Haber PS, Riordan BC, Winter DT, et al: New Australian guidelines for the treatment of alcohol problems: an overview of recommendations. *Med J Aust* 215 (Suppl 7); S3-S32, 2021.
- 7) Hagman BT, Falk D, Litten, R, et al: Defining Recovery From Alcohol Use Disorder: Development of an NIAAA Research Definition. *Am J Psychiatry* **179** (11); 807-813, 2022.
- 8) 樋口 進, 齋藤利和: 飲酒量低減: アルコール依存症の治療ゴール. *日本アルコール・薬物医学会雑誌* **48** (1); 17-31, 2013.
- 9) 堀江義則, 谷木信仁, 楮 柏松, 他: アルコール関連肝疾患患者に対する内科医によるセリンクロ錠投与の飲酒量低減に対する効果. *肝臓* **62** (10); 620-629, 2021.
- 10) Mann K, Bladström A, Torup L, et al: Extending the treatment options in alcohol dependence: a randomized controlled study of as-needed nalmefene. *Biol Psychiatry* **73** (8); 706-713, 2013.
- 11) Miyata H, Takahashi M, Murai Y, et al: Nalmefene in alcohol-dependent patients with a high drinking risk: a randomized controlled trial. *Psychiatry Clin Neurosci* **73** (11); 697-706, 2019.
- 12) Mueller S, Luderer, M, Zhang D, et al: Open-label Study with Nalmefene as Needed Use in Alcohol-Dependent Patients with Evidence of Elevated Liver Stiffness and/or Hepatic Steatosis. *Alcohol Alcohol* **55** (1); 63-70, 2020.
- 13) 日本アルコール・アディクション医学会, 日本アルコール関連問題学会: 新アルコール・薬物使用障害の診断治療ガイドラインに基づいたアルコール依存症の診断治療の手引き (第1版). 新興医学出版社, 東京, 2018 (https://www.j-arukanren.com/pdf/20190104_shin_al-yakubutsu_guide_tebiki.pdf)
- 14) 日本アルコール・アディクション医学会, 日本アルコール関連問題学会, 他: 飲酒量低減治療マニュアル ポケット版 第1版. 2019. (https://www.j-arukanren.com/pdf/201911_inshuryouteigen_chiryuu_poket.pdf) (参照 2024-06-06)
- 15) Odlaug BL, Gual A, DeCourcy, J, et al: Alcohol Dependence, Co-occurring Conditions and Attributable Burden. *Alcohol Alcohol* **51** (2); 201-209, 2016.
- 16) 尾崎米厚: 問題飲酒の簡易スクリーニング方法の開発に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業) 我が国における飲酒の実態把握およびアルコールに関連する生活習慣病とその対策に関する総合的研究. 平成22年~平成24年度総合研究報告書. 2013 (<https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/2012/123061/201222021B/201222021B0004.pdf>) (参照 2024-06-06)
- 17) Rehm J, Gmel GE Sr, Gmel G, et al: The relationship between different dimensions of alcohol use and the burden of disease—an update. *Addiction* **112**(6); 968-1001, 2017.
- 18) Reus VI, Fochtmann LJ, Bukstein O, et al: The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Pharmacological Treatment of Patients With Alcohol Use Disorder. *Am J Psychiatry* **175** (1); 86-90, 2018.
- 19) Rolland B, Paille F, Gillet C, et al: Pharmacotherapy for Alcohol Dependence: The 2015 Recommendations of the French Alcohol Society, Issued in Partnership with the European Federation of Addiction Societies. *CNS Neurosci Ther* **22** (1); 25-37. 2016.

- 20) Shmulewitz D, Aharonovich E, Witkiewitz K, et al: The World Health Organization Risk Drinking Levels Measure of Alcohol Consumption: Prevalence and Health Correlates in Nationally Representative Surveys of U.S. Adults, 2001-2002 and 2012-2013. *Am J Psychiatry*, **178** (6); 548-559, 2021.
- 21) 田鳥祥宏: アルコール依存症飲酒量低減薬ナルメフェン (セリンクロ®) の薬理学的特徴と臨床試験成績. *日薬理誌* **155** (2); 113-119, 2020.
- 22) 高野 歩, 熊倉陽介, 松本俊彦: アルコール問題に対するハームリダクションアプローチ—理念と海外における実践を中心に—. *精神経誌* **125** (5); 352-364, 2023.
- 23) van den Brink W, Aubin HJ, Bladström A, et al: Efficacy of as-needed nalmefene in alcohol-dependent patients with at least a high drinking risk level: results from a subgroup analysis of two randomized controlled 6-month studies. *Alcohol Alcohol* **48** (5); 570-578, 2013.
- 24) Witkiewitz K, Hallgren KA, Kranzler HR, et al: Clinical Validation of Reduced Alcohol Consumption After Treatment for Alcohol Dependence Using the World Health Organization Risk Drinking Levels. *Alcohol Clin Exp Res* **41** (1); 179-186, 2017.
- 25) World Health Organization: International Guide for Monitoring Alcohol Consumption and Related Harm. WHO/MSD/MSB/00.4;2000 (<https://www.who.int/publications/i/item/international-guide-for-monitoring-alcohol-consumption-and-related-harm>) (参照 2024-06-06)
- 26) 湯本洋介, 樋口 進: アルコール依存症の新ガイドラインと治療ゴール. *精神経誌* **123** (8); 475-481, 2021.
- 27) 杠 岳文, 武藤岳夫, 遠藤光一, 他: アルコール使用障害の治療目標. *精神経誌* **119** (4); 245-251, 2017.

Results of Post-marketing Surveillance Study of Nalmefene in Patients with Alcohol Dependence Treated to Reduce Alcohol Consumption: Post-marketing Surveillance Study of Nalmefene Administered for One Year in Daily Clinical Practice

Susumu HIGUCHI¹⁾ / Yoshinori HORIE²⁾ / Erika HANDOKO³⁾ / Yoshihiro TADORI³⁾ /
Yuko YAMASHIGE³⁾ / Takefumi YUZURIHA⁴⁾

- 1) NHO Kurihama Medical and Addiction Center
- 2) Medical Corporations KEIYOUKAI clinic
- 3) Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.
- 4) Chikugoyoshiikokoro hospital

Abstract

Aim: This study was to confirm the safety of nalmefene and the prognosis after achieving reduced alcohol consumption in alcohol dependent patients treated to reduce alcohol consumption in daily clinical practice.

Methods: We conducted a one-year post-marketing surveillance study targeting patients with alcohol dependence who had the intention to reduce their alcohol consumption and started treatment to reduce alcohol consumption with as-needed nalmefene before drinking and were prescribed nalmefene for the first time.

Results: The median actual observation period was 360.0 days. Of the 452 patients included in the safety analysis, 69.0% had comorbidities such as hepatic dysfunction or psychiatric disorders, 33.0% had abstinence as their final treatment goal, and 32.1% had a history of treatment for alcohol dependence.

During the one-year observation period, 70.1% discontinued treatment with nalmefene, with the most common reason for discontinuation being patient/family preference. Adverse drug reactions were observed in 21.7% of the patients. Adverse drug reactions observed in more than 2% were nausea (9.7%), dizziness (3.5%), and insomnia (2.4%).

Among the 398 patients included in the efficacy analysis, excluding patients not receiving psychosocial support, 32.4% continued the treatment for reduced alcohol consumption without any interruption. In these patients, the frequency of drinking, average daily alcohol consumption, frequency of heavy drinking, Alcohol use disorders identification test (AUDIT) for consumption score, and Drinking Risk Level decreased after one month of starting nalmefene prescription, and the reduction was maintained until 12 months. Alcohol-related problems (total AUDIT score, social problems, and psychological problems) also improved with nalmefene treatment.

Conclusion: In daily clinical practice of nalmefene treatment, including patients with alcohol dependence who had comorbid liver dysfunction or mental disorders, no new safety risks were observed. The real-world effectiveness of alcohol consumption reduction, including a reduction in the number of drinking days and improvement in drinking-related harm (harm reduction), was demonstrated.

Keyword: nalmefene, alcohol-dependence treated for reducing alcohol consumption, reduction of alcohol intake, harm reduction, post-marketing surveillance study