



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

田鳥 祥宏

オピオイド受容体調節薬であるナルメフェン (セリンクロ[®]) は、日本、EU、および他の国々で、アルコール依存症患者における飲酒量低減で承認されている。本稿では、ナルメフェンの薬理学的特徴とアルコール依存症治療としてのナルメフェンの飲酒前頓用による有効性と安全性について紹介する。エタノールは、 μ -オピオイド受容体アゴニストである β -エンドルフィンや、 κ -オピオイド受容体アゴニストであるダイノルフィンなどの内因性オピオイドの放出を増加させる。前臨床データは、ナルメフェンが μ -オピオイド受容体にアンタゴニストとして、 κ -オピオイド受容体に部分アゴニストとして作用し、エタノール依存性およびエタノール非依存性ラットモデルで、エタノール自己投与を減少させることを示した。ナルメフェンは、 β -エンドルフィン/ μ -オピオイド受容体およびダイノルフィン/ κ -オピオイド受容体システムのアルコールによる影響を調節すると考えられる。高飲酒リスクレベルの日本人アルコール依存症患者を対象とした、心理社会的治療と併用したナルメフェン飲酒前頓用の、多施設共同無作為化二重盲検第III相試験で、ナルメフェン 10 mg および 20 mg は、プラセボと比較して、治療期 12 週の多量飲酒日数および総アルコール摂取量を有意に減少させた。24 週の治療期間で、ナルメフェン 10 mg 群または 20 mg 群で 5% 以上発現し、発現割合がプラセボ群より 2 倍以上高かった有害事象は、悪心、浮動性めまい、傾眠、嘔吐、不眠症、食欲減退、便秘、倦怠感および動悸であった。有害事象の重症度の多くは軽度または中等度であった。以上より、ナルメフェンは、アルコール依存症治療に新しい選択肢として「減酒」を提供する。

キーワード：セリンクロ、ナルメフェン、アルコール依存症、オピオイド、減酒

1. はじめに

アルコールは精神作用物質であり、アルコールの有害な使用はアルコール依存症・肝硬変・がん・負傷等を引き起こす¹⁾。世界保健機構 (WHO) によると、2012 年には、世界全体の死亡の 5.9% にあたる約 330 万人の死亡がアルコール摂取に起因していた¹⁾。本邦では、アルコール依存症の診断には WHO が策定した「疾病及び関連保健問題の国際統計分類 (ICD-10)」の診断ガイドラインが用いられている²⁾。このガイドラインでは、①激しい飲酒渴望、②飲酒コントロールの障害、③離脱症状の存在、④耐性の証拠、⑤飲酒中心の生活、⑥問題が起きているにもかかわらず飲酒を継続、の 6 項目のうち 3 項目以上を満たすとアルコール依存症と診断される²⁾。国内の 2013 年の生涯アルコール依存症 (ICD-10 準拠) 経験者は 107 万人 (男性 94 万人：1.9%、女性 13 万人：0.2%) で、現在のアルコール依存症患者は 57 万人 (男性 50 万人：1.0%、女性 7 万人：0.1%) と報告されているが、現在治療を受けているのはわ

ずか 8 万人であり、多くのアルコール依存症患者は治療を受けていない³⁾。アルコール依存症の治療の基本は断酒である。アルコール依存症は飲酒欲求が強い疾患なので、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、治療を拒否するケースが多い²⁾。

本邦では、アルコール依存症の治療薬として、抗酒薬 (ジスルフィラム、シアナミド) と断酒維持補助薬アカンプロサートが既に承認されている。これらは、抗酒または断酒後の断酒維持を目的とした薬剤であり、飲酒時の飲酒量低減薬ではない。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、飲酒時の飲酒量低減は困難と考えられていたが、アルコール依存症患者を対象にした臨床試験では、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 BRENDA⁴⁾ の併用で、飲酒量低減効果が示された⁵⁻⁷⁾。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健康問題や生活上の問題の低減と関連すると考えられ⁸⁻¹⁰⁾、近年、多くの国で一つの治療目標として受容されている^{2,10-12)}。



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あり、ルンドベック社によって飲酒量低減を目的として臨床開発され、2013年にEUで承認され、現在までに40カ国以上で承認されている¹³⁾。大塚製薬株式会社がルンドベック社と提携し、ナルメフェンの国内開発を行い、その臨床試験成績等を基に「セリンクロ®錠10mg」の販売名で医薬品製造販売承認申請を行い、2019年1月に「アルコール依存症患者における飲酒量の低減」の効能・効果で承認を取得し、2019年3月に販売を開始した。本稿では、ナルメフェンの薬理学的特徴および臨床試験成績について概説する。

2. 薬理学的特徴

エタノールは、内因性オピオイドペプチドのβ-エンドルフィン(μ-オピオイド受容体アゴニスト)およびダイノルフィン(κ-オピオイド受容体アゴニスト)の濃度を増加させ、これらのオピオイド神経系を活性化する¹⁴⁾。アルコールは、μ-オピオイド受容体を介する快を生じ、アルコール摂取欲求を高め正の強化効果を生じる¹⁵⁾。慢性アルコール暴露は、神経可塑性および神経適応反応を生じ、μ-オピオイド受容体システムのシグナル伝達を減弱し、κ-オピオイド受容体システムのシグナル伝達を亢進し、アルコールによるκ-オピオイド受容体を介する強い不快を生じ、不快を軽減するために快を求めてアルコール摂取欲求が高まる負の強化効果を生じ、アルコール摂取コントロールが困難な依存状態を形成する¹⁵⁾。アルコール依存症患者と非アルコール依存症者の感情反応を2時間の自由飲酒状態で比較した研究では、非アルコール依存症者と比べてアルコール依存症患者のベースラインでの不快感は高く、アルコール依存症患者の自由飲酒時の飲酒量は非アルコール依存症者よりも多く、抑うつと怒りは非アルコール依存症者では減少したがアルコール依存症患者では増加し、アルコール依存症患者の快感情の増加は飲酒量で補正すると非アルコール依存症者よりも少なく、アルコール依存症患者の不快感は改善しなかった¹⁶⁾。μ-オピオイド受容体システムのシグナル伝達が減弱し、κ-オピオイド受容体システムのシグナル伝達系が亢進している依存状態では、飲酒による快は少なく、不快が生じやすいと考えられる。

ナルメフェンはμ-およびκ-オピオイド受容体に対して高親和性のオピオイド受容体調節薬である^{5,13,17)}。ヒト型μ-, δ-またはκ-オピオイド受容体発現CHO細胞膜を用いた結合実験で、ナルメフェンは、μ-およびκ-オピオイド受容体に対してδ-オピオイド受容体よりも高い親和性を示し(K_i : μ-オピオイド受容体, 0.91 nM; κ-オピオイド受容体, 1.03 nM; δ-オピオイド受容体, 13.26 nM), [³⁵S] GTPγS結合実験で、μ-オピオイド受容体に対してはアンタゴニスト作用(アゴニストの濃度反応曲線を2倍高濃度側にシフトさせる濃度, K_6 : 0.34 nM)を、κ-オピオイド受容体に対してはパーシャルアゴニスト作用(E_{max} , 12.60%; EC_{50} , 2.86 nM; K_6 , 0.15 nM)を示した¹⁸⁾。

エタノール依存および非依存ラットのオペラントエタ

ノール自己投与モデルを用いてナルメフェンのエタノール摂取に対する影響が検討された^{19,20)}。依存はエタノール蒸気チャンパー法でエタノール蒸気に1日14時間暴露する間欠的蒸気暴露を4週間行うことで形成された。ナルメフェンは、エタノール依存および非依存ラットでエタノールのレバー押し数の有意な用量依存的減少を誘導した¹⁹⁾。選択的κ-オピオイド受容体アンタゴニストのnor-binaltorphimineは、エタノール依存形成により増加した自己投与を選択的に減弱し、非依存ラットのエタノール自己投与には影響しなかった¹⁹⁾。ラット扁桃体内投与による、ナルメフェン、nor-binaltorphimine、およびμ-オピオイド受容体アンタゴニスト/δ-オピオイド受容体アンタゴニストカクテル、のエタノール自己投与に対する影響も検討されている²⁰⁾。Nor-binaltorphimineは依存ラットの自己投与を選択的に減弱し、μ-オピオイド受容体アンタゴニスト/δ-オピオイド受容体アンタゴニストカクテルは非依存ラットの自己投与を選択的に減弱し、ナルメフェンは依存および非依存ラットの自己投与を減弱した²⁰⁾。

パーシャルアゴニストは、細胞や生体の生理機能の感度レベルにより作用が異なることが知られている²¹⁾。エタノール依存形成でκ-オピオイド受容体系が亢進したラットにおいて、κ-オピオイド受容体パーシャルアゴニストのナルメフェンは、選択的κ-オピオイド受容体アンタゴニストと同様に、エタノール依存形成により増加したエタノール自己投与を減弱したことから、感度が亢進した系においてもナルメフェンの固有活性は低く、実質的にはアンタゴニストとして作用し、内因性アゴニストのダイノルフィンの作用を減弱したと考えられる^{5,20)}。κ-オピオイド受容体刺激は、不快を生ずるので、依存形成に拮抗すると考えられるが、依存形成下では、快を生ずると学習した依存薬物の摂取欲求を高める。ナルメフェンは、κ-オピオイド受容体に対してアンタゴニストとして作用することにより、依存形成下で、エタノール摂取により遊離されるダイノルフィンのκ-オピオイド受容体刺激による不快を減らし、エタノール摂取欲求を低下させると考えられる¹⁷⁾。

エタノール摂取亢進ラットに、ナルメフェンをエタノール自発摂取前に4日間反復投与した実験で、ナルメフェンは、4日目のエタノール摂取量を減少しただけではなく、次の日にナルメフェン未投与にも関わらず、4日間生理食塩水を前投与したラット、または4日間ナルメフェン前投与後にエタノールを腹腔内投与したラットに比べて、エタノール摂取量を減少させた²²⁾。この結果は、エタノール自発摂取前のナルメフェン投与を反復したことにより、ナルメフェン投与以前に形成されたエタノール摂取により高い報酬が得られるという学習が消去され、エタノール摂取欲求が低下したことを示唆している²²⁾。

またナルメフェンはアルコール依存症患者のアルコール負荷後の金銭的報酬予測中の線条体の反応をプラセボと比較して有意に低下させた²³⁾。

ナルメフェンは脳に作用して、飲酒時のμ-オピオイド受容体およびκ-オピオイド受容体を介するシグナル伝達を減

弱することにより、アルコールの報酬効果・正の強化効果および負の強化効果を低下させて、飲酒欲求を低下させ、飲酒量を低減すると考えられる^{5,13,17)}。

3. 臨床試験成績

WHOの1日の平均飲酒量（純エタノール換算）に基づくリスクレベル〔drinking risk level, DRL: very high (男性100g超, 女性60g超), high (男性60g超~100g以下, 女性40g超~60g以下), medium (男性40g超~60g以下, 女性20g超~40g以下), low (男性1g以上~40g以下, 女性1g以上~20g以下)²⁴⁾〕がhigh以上の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の多施設共同無作為化二重盲検第III相試験 (ClinicalTrials.gov NCT02364947) が本邦で実施された⁷⁾。以下にこの試験について記載する。

1) 方法

対象患者は、米国精神医学会の診断基準 (DSM-IV-TR) によりアルコール依存症と診断され、mini-international neuropsychiatric interviewにより確認された患者で、スクリーニング来院前4週間のheavy drinking day (HDD, 1日のアルコール摂取量が男性60g超, 女性40g超の日)数が6日以上、スクリーニング来院時および2週間のスクリーニング期間後の無作為化来院時共にDRLがhigh以上、スクリーニング来院前4週間の連続断酒日が5日以下であるような、飲酒日数の多い患者であった。被験者は、プラセボ群、ナルメフェン10mg群または20mg群に4:3:4の割合で無作為に割り付けられ、24週間の二重盲検治療期に飲酒の1~2時間前に治療薬を頓用した。被験

者は治療薬の服薬遵守の確保および向上の目的で心理社会的治療BRENDA⁴⁾を治療期の来院時（無作為化時、治療期1週, 2週, 4週, 8週, 12週, 16週, 20週, 24週）および中止時に受けた。飲酒量の評価はスクリーニング時、治療期の来院時および中止時に行われた。Clinical Global Impression-Severity of Illness (CGI-S) スコアの評価はスクリーニング時、無作為化時を除く治療期の来院時および中止時に、Clinical Global Impression-Global Improvement (CGI-I) スコアの評価は無作為化時を除く治療期の来院時および中止時に行われた。Alcohol Quality of Life Scale (AQoLS)²⁵⁾の評価はスクリーニング時、治療期の12週および24週および中止時に行われた。治療期終了後4週間を追跡期間とした。有効性の主要評価項目はHDD数(日/月)の治療期12週のベースラインからの変化量とした。重要な副次的評価項目はtotal alcohol consumption (TAC, 総アルコール摂取量, g/日)の治療期12週のベースラインからの変化量とした。

2) 結果

被験者の678人が無作為割付され、治療薬投与前に中止した1例を除く677例(プラセボ群245例, ナルメフェン10mg群184例, ナルメフェン20mg群248例)が治療薬を投与され、80.8%の被験者(プラセボ群89.4%, ナルメフェン10mg群75.5%, ナルメフェン20mg群76.2%)が治療期を完了した。

被験者の、人口統計学および他の基準値の特性は、各投与群で同様であり、平均年齢は48.7歳で、飲酒の問題が発現した平均年齢は36.9歳、平均HDD数は22.99±6.32日/月、平均TACは94.58±42.79g/日で(表1)、多く(97.4%)

表1 被験者背景

治療群	プラセボ (244例) 平均±SD または 例数 (%)	ナルメフェン		合計 (666例) 平均±SD または 例数 (%)	
		10 mg (180例) 平均±SD または 例数 (%)	20 mg (242例) 平均±SD または 例数 (%)		
年齢 (歳)	48.1±11.4	49.2±11.9	48.9±12.2	48.7±11.8	
性別: 男性	154 (63.1)	134 (74.4)	170 (70.2)	458 (68.8)	
BMI (kg/m ²)	23.11±3.40	23.32±3.47	23.04±3.24	23.14±3.36	
就労状況: 就労中	199 (81.6)	150 (83.3)	198 (81.8)	547 (82.1)	
飲酒問題発症年齢 (歳)	36.0±12.0	37.6±12.4	37.4±13.7	36.9±12.7	
アルコール依存症治療歴あり	9 (3.7)	3 (1.7)	5 (2.1)	17 (2.6)	
WHO Drinking risk level	Very high	116 (47.5)	87 (48.3)	107 (44.2)	310 (46.5)
	High	127 (52.0)	93 (51.7)	135 (55.8)	355 (53.3)
	Medium	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
	Low	0	0	0	0
HDD (日/月)	22.97±6.44	23.49±6.07	22.64±6.37	22.99±6.32	
TAC (g/日)	95.08±48.70	95.93±41.10	93.07±37.45	94.58±42.79	
CGI-S	3.45±1.09	3.48±1.15	3.38±1.06	3.43±1.09	
γ-GT (IU/L)	70.7±78.7	80.7±103.8	84.7±105.4	78.5±96.1	
ALT (IU/L)	23.3±14.8	24.5±14.9	24.3±14.2	24.0±14.6	

ALT: alanine aminotransferase, BMI: body mass index, CGI-S: Clinical Global Impression-Severity of illness, γ-GT: γ-glutamyltransferase, HDD: heavy drinking day (1日のアルコール摂取量が男性60g超, 女性40g超の日), TAC: total alcohol consumption (総アルコール摂取量), WHO: World Health Organization. (文献7より改変)

はアルコール依存症に対する治療を受けたことがなかった。治療期の治験薬服用日数の割合（平均値）は、プラセボ群 87.0%、ナルメフェン 10 mg 群 75.1%、ナルメフェン 20 mg 群 70.6%であった。

(1) 有効性

各投与群のHDD数およびTACの治療期12週および24週のベースラインからの変化量を表2に示す。主要評価項目であるHDD数の治療期12週のベースラインからの変化量は、ナルメフェン10mg群および20mg群でプラセボ群と比べて有意な減少を示した。この効果は治療期4週から認められ24週まで持続した。重要な副次的評価項目であるTACの治療期12週のベースラインからの変化量で、ナルメフェン10mg群および20mg群はプラセボ群と比べて有意な減少を示した。この効果は治療期4週から認められ24週まで持続した。

治療期12週および24週のresponse shift DRL (RSDRL, DRLが2カテゴリー以上低下)、response low DRL (RLDRL, DRLがlow以下)、TAC70 (TACが70%以上減少) およびHDD反応 (HDD数が4日/月以下) の被験者の割合を表3に示す。ナルメフェン10mg群および20mg群はプラセボ群と比べてすべての項目で改善した被験者の割合が高かった。ナルメフェン10mg群または20mg群のnumber needed to treat (NNT, 治療必要数) は、4.5~12.5であった。プラセボ群と比べてナルメフェン10mg群および20mg群はCGI-SスコアおよびCGI-Iスコアを治療期の全ての評

価時に改善していた。プラセボ群と比べてナルメフェン10mg群および20mg群は、治療期12週のAQoLS合計スコアを改善していた (表4)。

(2) 安全性

有害事象の発現割合を表5に示す。有害事象および中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群と比べてナルメフェン10mg群および20mg群で高かった。主な中止理由はいずれの投与群でも有害事象であった。ナルメフェン10mg群または20mg群で5%以上発現し、発現割合がプラセボ群より2倍以上高かった有害事象は、悪心、浮動性めまい、傾眠、嘔吐、不眠症、食欲減退、便秘、倦怠感および動悸であった。有害事象の多くは軽度または中等度であった。ナルメフェン20mg群と比べて10mg群で5%以上発現割合が低かった有害事象は、浮動性めまい、傾眠、嘔吐および倦怠感であった。いずれかの群で5%以上発現した有害事象の初回発現時期と持続期間を表6に示す。

重篤な有害事象として、プラセボ群で出血性吻合部潰瘍およびアルコール症 (原疾患の悪化) が、ナルメフェン10mg群で大腿骨骨折および脊椎圧迫骨折 (同一被験者) および死亡が、ナルメフェン20mg群で慢性肝炎および胃腸炎が認められた。出血性吻合部潰瘍および慢性肝炎の治療薬との関連性は否定されなかった。死亡例は1例で、ナルメフェン10mg群に認められ、治療薬の初回投与後168日に死亡 (死因不明) し、治療薬との関連性は否定されな

表2 HDD数およびTACの変化量

	評価時点	治療群	値		ベースラインからの変化量 ^a			
			例数	平均±SD	最小二乗平均±SE	プラセボとの差		
						最小二乗平均±SE	95%信頼区間	P値
HDD数 (日/月)	ベースライン	プラセボ	244	22.97±6.44				
		ナルメフェン10mg	180	23.49±6.07				
		ナルメフェン20mg	242	22.64±6.37				
	12週	プラセボ	234	15.56±9.74	-7.91±0.61			
		ナルメフェン10mg	154	12.04±10.27	-12.09±0.74	-4.18±0.95	-6.05, -2.32	< 0.0001
		ナルメフェン20mg	206	11.42±9.74	-12.25±0.64	-4.34±0.87	-6.05, -2.62	< 0.0001
	24週	プラセボ	222	14.03±10.20	-9.33±0.63			
		ナルメフェン10mg	141	9.82±9.97	-13.88±0.77	-4.54±0.98	-6.46, -2.63	< 0.0001
		ナルメフェン20mg	189	10.62±9.43	-13.25±0.66	-3.92±0.90	-5.69, -2.16	< 0.0001
TAC (g/日)	ベースライン	プラセボ	244	95.08±48.70				
		ナルメフェン10mg	180	95.93±41.10				
		ナルメフェン20mg	242	93.07±37.45				
	12週	プラセボ	234	65.39±32.72	-32.43±1.91			
		ナルメフェン10mg	154	55.15±34.46	-45.36±2.32	-12.94±2.95	-18.72, -7.15	< 0.0001
		ナルメフェン20mg	206	54.51±34.88	-44.90±2.01	-12.47±2.72	-17.81, -7.13	< 0.0001
	24週	プラセボ	222	59.28±31.50	-38.28±1.99			
		ナルメフェン10mg	141	48.74±33.32	-49.55±2.45	-11.27±3.11	-17.37, -5.17	0.0003
		ナルメフェン20mg	189	51.38±33.82	-49.43±2.13	-11.15±2.86	-16.77, -5.53	0.0001

a: Mixed model for repeated measures 解析により算出。HDD: heavy drinking day (1日のアルコール摂取量が男性60g超、女性40g超の日)、TAC: total alcohol consumption (総アルコール摂取量)。(文献7より改変)

表3 有効性評価

	評価時点	治療群	例数	レスポナー	CMH 検定 ^a		NNT (95%信頼区間)
				例数 (%)	P 値	リスク比 (95%信頼区間)	
RSDRL	12 週	プラセボ	234	47 (20.1)			
		ナルメフェン 10 mg	154	55 (35.7)	0.0007	15.7 (6.5, 25.0)	6.4 (4.0, 15.4)
		ナルメフェン 20 mg	206	85 (41.3)	< 0.0001	22.0 (13.6, 30.4)	4.5 (3.3, 7.4)
	24 週	プラセボ	222	61 (27.5)			
		ナルメフェン 10 mg	141	67 (47.5)	0.0001	20.6 (10.4, 30.8)	4.9 (3.2, 9.6)
		ナルメフェン 20 mg	189	84 (44.4)	0.0002	18.0 (8.8, 27.2)	5.6 (3.7, 11.4)
RLDRL	12 週	プラセボ	234	25 (10.7)			
		ナルメフェン 10 mg	154	39 (25.3)	0.0002	14.3 (6.4, 22.2)	7.0 (4.5, 15.6)
		ナルメフェン 20 mg	206	61 (29.6)	< 0.0001	17.8 (10.5, 25.1)	5.6 (4.0, 9.5)
	24 週	プラセボ	222	39 (17.6)			
		ナルメフェン 10 mg	141	46 (32.6)	0.0010	14.8 (5.8, 23.9)	6.8 (4.2, 17.2)
		ナルメフェン 20 mg	189	56 (29.6)	0.0079	11.0 (2.9, 19.1)	9.1 (5.2, 34.5)
TAC70	12 週	プラセボ	234	20 (8.5)			
		ナルメフェン 10 mg	154	30 (19.5)	0.0016	11.1 (3.8, 18.3)	9.0 (5.5, 26.3)
		ナルメフェン 20 mg	206	37 (18.0)	0.0022	9.9 (3.5, 16.3)	10.1 (6.1, 28.6)
	24 週	プラセボ	222	24 (10.8)			
		ナルメフェン 10 mg	141	33 (23.4)	0.0013	12.8 (4.6, 21.0)	7.8 (4.8, 21.7)
		ナルメフェン 20 mg	189	45 (23.8)	0.0003	13.6 (6.2, 20.9)	7.4 (4.8, 16.1)
HDD 有効率	12 週	プラセボ	234	45 (19.2)			
		ナルメフェン 10 mg	154	56 (36.4)	0.0001	17.9 (8.9, 26.9)	5.6 (3.7, 11.2)
		ナルメフェン 20 mg	206	72 (35.0)	0.0002	15.2 (7.1, 23.3)	6.6 (4.3, 14.1)
	24 週	プラセボ	222	56 (25.2)			
		ナルメフェン 10 mg	141	62 (44.0)	0.0001	19.6 (9.9, 29.2)	5.1 (3.4, 10.1)
		ナルメフェン 20 mg	189	64 (33.9)	0.0724	8.0 (-0.7, 16.7)	12.5 (6.0, NA)

a : 性別およびベースラインの DRL で調整した Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) の検定を用いてプラセボと比較。DRL : drinking risk level, HDD 有効率 : heavy drinking day (1 日のアルコール摂取量が男性 60 g 超, 女性 40 g 超の日) 数が 4 日/月以下となった被験者の割合, NA : not available, NNT : number needed to treat (治療必要数), RLDRL : DRL が Low 以下となった被験者の割合, RSDRL : DRL が 2 段階以上低下した被験者の割合, TAC70 : total alcohol consumption (総アルコール摂取量) が 70% 以上低下した被験者の割合。(文献 7 より改変)

表4 Alcohol Quality of Life Scale (Japanese version) 合計スコアの変化量

評価時点	治療群	値		最小二乗 平均±SE	ベースラインからの変化量 ^a		
		例数	平均±SD		プラセボとの差		
					最小二乗 平均±SE	95% 信頼区間	P 値
ベースライン	プラセボ	244	14.1±12.3				
	ナルメフェン 10 mg	180	14.0±13.6				
	ナルメフェン 20 mg	242	15.1±13.9				
12 週	プラセボ	239	8.4±10.4	-5.8±0.5			
	ナルメフェン 10 mg	176	6.9±9.1	-7.3±0.6	-1.5±0.8	-3.0, 0.0	0.0476
	ナルメフェン 20 mg	238	7.4±8.9	-7.2±0.5	-1.4±0.7	-2.8, -0.1	0.0389
24 週	プラセボ	224	7.3±9.5	-6.6±0.5			
	ナルメフェン 10 mg	141	5.6±10.8	-7.9±0.7	-1.3±0.8	-2.9, 0.3	0.1084
	ナルメフェン 20 mg	190	6.6±9.4	-7.7±0.6	-1.1±0.8	-2.6, 0.4	0.1428

a : Mixed model for repeated measures 解析により算出。(文献 7 より改変)

表5 有害事象

	プラセボ (245 例) 例数 (%)	ナルメフェン	
		10 mg (184 例) 例数 (%)	20 mg (248 例) 例数 (%)
有害事象 ^a	194 (79.2)	156 (84.8)	218 (87.9)
5%以上の有害事象			
悪心	15 (6.1)	58 (31.5)	79 (31.9)
鼻咽頭炎	91 (37.1)	40 (21.7)	54 (21.8)
頭痛	20 (8.2)	21 (11.4)	24 (9.7)
浮動性めまい	10 (4.1)	20 (10.9)	51 (20.6)
傾眠	17 (6.9)	18 (9.8)	39 (15.7)
嘔吐	5 (2.0)	16 (8.7)	34 (13.7)
不眠症	2 (0.8)	15 (8.2)	20 (8.1)
食欲減退	3 (1.2)	11 (6.0)	13 (5.2)
便秘	2 (0.8)	8 (4.3)	13 (5.2)
倦怠感	8 (3.3)	7 (3.8)	24 (9.7)
動悸	2 (0.8)	7 (3.8)	13 (5.2)
2%以上の中止に至った有害事象			
悪心	0 (0.0)	12 (6.5)	21 (8.5)
浮動性めまい	1 (0.4)	9 (4.9)	16 (6.5)
頭痛	1 (0.4)	7 (3.8)	9 (3.6)
嘔吐	0 (0.0)	5 (2.7)	10 (4.0)
不眠症	0 (0.0)	5 (2.7)	5 (2.0)
食欲減退	0 (0.0)	4 (2.2)	1 (0.4)
動悸	0 (0.0)	1 (0.5)	5 (2.0)
鼻咽頭炎	7 (2.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
重篤な有害事象 ^b	2 (0.8)	2 (1.1)	2 (0.8)

a : 24 週治療期間, b : 治験期間. (文献7より改変)

表6 被験者の5%以上に発現した有害事象の初回発現時期と持続期間 (文献7より改変)

	初回発現時期の中央値 (日)			持続期間の中央値 (日)		
	プラセボ (245 例)	ナルメフェン		プラセボ (245 例)	ナルメフェン	
		10 mg (184 例)	20 mg (248 例)		10 mg (184 例)	20 mg (248 例)
悪心	6.0	0.0	0.0	3.0	6.5	5.0
鼻咽頭炎	54.0	76.0	65.5	8.0	6.5	8.0
頭痛	13.5	3.0	1.0	9.5	16.0	6.5
浮動性めまい	0.0	0.0	0.0	5.5	6.5	4.0
傾眠	1.0	0.0	0.0	22.0	160.0	43.0
嘔吐	22.0	1.0	2.0	1.0	1.5	2.0
不眠症	104.0	0.0	0.0	71.5	17.0	13.0
食欲減退	6.0	1.0	3.0	9.0	9.0	27.0
便秘	85.0	25.0	4.0	87.5	28.5	20.0
倦怠感	6.5	1.0	0.5	8.0	4.0	12.5
動悸	30.5	5.0	0.0	11.5	13.0	4.0

かった。

臨床検査, バイタルサイン, 体重, および心電図検査では, 各投与群で安全性上問題となる差は認められなかった。Columbia-Suicide Severity Rating Scaleの評価でプラセボ群

3例, ナルメフェン 10 mg 群2例, ナルメフェン 20 mg 群2例に自殺念慮が認められたが, 自殺行動は認められなかった。

4. おわりに

アルコール依存症の治療の基本は断酒であるが、ナルメフェンの臨床試験は減酒治療を選択できる患者が存在することを示した。減酒治療を選択できる可能性のある患者像として、①アルコール関連問題を認識できる理性が保たれており、②社会・家庭生活が維持できている患者、③うつ病などの併存疾患がなく、臓器障害が重篤ではない患者、④重篤なアルコール離脱症状（幻覚、けいれん、振戦せん妄など）のない患者、が提唱されている²⁶⁾。ナルメフェンは、 μ -および κ -オピオイド受容体調節薬であり、アルコールによる β -エンドルフィン/ μ -オピオイド受容体およびダイノルフィン/ κ -オピオイド受容体システムの活性化を調節する可能性があり、飲酒前頓用（心理社会的治療との併用）で、アルコール依存症患者の飲酒時の飲酒欲求を調節し飲酒量を減らす可能性を持つ。ナルメフェンは、臨床試験でアルコール依存症患者の飲酒量を低減し、アルコールによる生活の質の低下を改善する可能性を示した。飲酒量低減薬のナルメフェンが、アルコール依存症治療薬に加わり、減酒治療を可能にし、断酒治療に抵抗がある患者の治療ギャップを低下させると考えられる。

著者の利益相反：田鳥 祥宏（大塚製薬株式会社）。

文 献

1) World Health Organization: Global status report on alcohol

- and Health 2014. WHO Press, Geneva, 2014.
- 2) 樋口 進, 他. 日アルコール・薬物医学会誌. 2013;48:17-31.
 - 3) 上野文彦, 他. 精神科臨床サービス. 2016;6:460-465.
 - 4) Starosta AN, et al. J Psychiatr Pract. 2006;12:80-89.
 - 5) Mann K, et al. Eur Neuropsychopharmacol. 2016;26:1941-1949.
 - 6) van den Brink W, et al. Alcohol Alcohol. 2013;48:570-578.
 - 7) Miyata H, et al. Psychiatry Clin Neurosci. 2019;73:697-706.
 - 8) Aubin HJ, et al. Eur Addict Res. 2015;21:160-168.
 - 9) François C, et al. PLoS One. 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0129289.
 - 10) Witkiewitz K, et al. Alcohol Clin Exp Res. 2017;41:179-186.
 - 11) 木村 充. 臨精医. 2018;47:255-259.
 - 12) 一般社団法人日本アルコール・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】. 2018. Available at: <http://www.f.kpu-m.ac.jp/k/jmsas/wordpress/wp-content/uploads/pdf/Guide-for-diagnosis-and-treatment-of-alcoholism201907.pdf> Accessed September 20, 2019.
 - 13) 大塚製薬株式会社. セリンクロ®錠 10 mg インタビューフォーム. 2019.
 - 14) Lam MP, et al. Psychopharmacology. 2008;201:261-271.
 - 15) Walker BM. Alcohol. 2012;46:339-348.
 - 16) Avery DH, et al. Int J Addict. 1982;17:823-845.
 - 17) 田鳥祥宏. 日アルコール・薬物医学会誌. 2019;54:51-61.
 - 18) Ghirmal S, et al. J Med Chem. 2008;51:1913-1924.
 - 19) Walker BM, et al. Neuropsychopharmacology. 2008;33:643-652.
 - 20) Kissler JL, et al. Biol Psychiatry. 2014;75:774-782.
 - 21) 田鳥祥宏, 他. 日薬理誌. 2014;144:265-271.
 - 22) Sinclair JD. Alcohol Alcohol. 2001;36:2-10.
 - 23) Quelch DR, et al. Biol Psychiatry. 2017;81:941-948.
 - 24) World Health Organization (WHO). International Guide for Monitoring Alcohol Consumption and Related Harm. WHO Press, Geneva, Switzerland. 2000.
 - 25) Luquiens A, et al. Qual Life Res. 2015;24:1471-1481.
 - 26) 大塚製薬株式会社. 減酒.jp. Available at: <https://gen-shu.jp/> Accessed September 20, 2019.

Pharmacological profile and clinical findings of nalmefene (Selincro®) for reducing alcohol consumption in patients with alcohol dependence

Yoshihiro Tadori

Medical Affairs, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

Abstract. Nalmefene (Selincro®), an opioid receptor modulator, is approved in Japan, the European Union, and other countries for reducing alcohol consumption in patients with alcohol dependence. This article reviews the efficacy and safety of as-needed use of nalmefene in the treatment of alcohol dependence, as well as summarizing its pharmacological properties. Ethanol increases the release of endogenous opioids, such as β -endorphin, a μ -opioid receptor agonist; and dynorphin, a κ -opioid receptor agonist. Preclinical data suggest that nalmefene acts as an antagonist at the μ -opioid receptor and a partial agonist at the κ -opioid receptor, and reduces ethanol self-administration in ethanol-dependent and ethanol-non-dependent rats. Nalmefene counters alcohol-induced dysregulation of the β -endorphin/ μ -opioid receptor and the dynorphin/ κ -opioid receptor systems. In a multicenter, randomized, double-blind, phase 3 study of as-needed use of nalmefene combined with psychosocial support in alcohol-dependent Japanese patients with at least high drinking risk level, compared with placebo, nalmefene 10 mg and 20 mg significantly reduced the number of heavy drinking days and total alcohol consumption at week 12. In the 24-week treatment period, treatment-emergent adverse events occurred in $\geq 5\%$ of patients in either the nalmefene 10 mg or 20 mg group and at least twice as often as in the placebo group were nausea, dizziness, somnolence, vomiting, insomnia, decreased appetite, constipation, malaise, and palpitations. Most adverse events were mild or moderate in severity. In conclusion, as-needed use of nalmefene provides a new concept for the treatment of alcohol dependence: namely, “reduction of alcohol intake”.