

## 臨床研究

# 「総合病院におけるナルメフェンの有効性及び安全性に関する検討」

## 実施計画書 第 1.0 版

研究責任者：岡山済生会総合病院

薬剤部・副主任・小武 和正

作成日：第 1.0 版 2023 年 5 月 18 日

### (1)研究の目的及び意義

ナルメフェンはアルコール依存症患者において減酒を目標として使用される薬剤である。2013 年に欧州、2019 年に日本で発売に至った。<sup>1)</sup> アルコール依存症治療の主体は心理社会的治療であるため、<sup>2,3)</sup> ナルメフェンを使用する際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することが望まれる。これまでに国内において心理社会的治療と併用した場合のナルメフェンの有効性・安全性はいくつか報告がなされている。<sup>4,5)</sup> しかしながら、アルコール依存症の専門外来を有していない総合病院において心理社会的治療との併用は困難であり、心理社会的治療と併用していない場合の有効性及び安全性は不明である。そこで本研究では岡山済生会外来センター病院 肝臓内科にて通院をされているアルコール依存症患者を対象としたナルメフェンの有効性及び安全性を検討することとした。

### (2)研究の科学的合理性の根拠

本研究で得られた結果は、総合病院におけるナルメフェンの使用に関する有用性及び問題点に関する新たな知見を与えるものであると推察される。

### (3)方法

#### 3-1)研究デザイン

本研究は当院単独の後ろ向きの観察研究として行う。

#### 3-2)研究対象及び選定方針

当院にてナルメフェンの処方が開始された 2022 年 2 月から 2023 年 4 月の間に岡山済生会外来センター病院 肝臓内科を受診し、ナルメフェンの投与が開始された患者。ただし、以下の選択基準を全て満たし、除外基準にいずれも合致しない患者を研究対象者とする。

< 選択基準 >

①20 歳以上の成人患者。

- ②ナルメフェンの使用前後で Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) の評価がなされている患者。
- ③心療内科にてアルコール使用障害の診断がなされている患者。

※AUDIT について

AUDIT (参考資料 参照) は WHO によって開発された問題飲酒者のスクリーニングテストであり<sup>6)</sup>、多くの国々で飲酒問題の早期発見・早期介入のツールとして使われており、日本でも 20 年以上前に翻訳され、医療や保健指導の現場で活用されている。AUDIT は全部で 10 項目の設問から成り、各項目の合計点 (最大 40 点) で飲酒問題の程度を評価する。また AUDIT では、飲酒量を計算するのに純アルコール換算で 10g の飲酒量を示す“ドリンク”という単位が使われているのも特徴の一つである。また AUDIT の区分点は集団の特性や目的に応じて決めることができるが<sup>3)</sup>、特定保健指導で用いられている「標準的な健診・保健指導プログラム (改訂版)」では問題飲酒者として AUDIT8 点~14 点、肥前精神医療センターが開発した日本の代表的な減酒指導法である HAPPY プログラムでは、生活習慣病を有しない場合 AUDIT10 点~19 点をそれぞれ減酒指導の対象とし、それ以上の点数を有する者については依存症疑いとしており、依存症専門医療機関受診の目安としている。

<除外基準>

- ①肝臓内科以外の診療科にてナルメフェンが処方された患者。
- ②ナルメフェンの使用前後で AUDIT が適正に実施されていないと判断された患者。

### 3-3) 研究方法

上記の条件にあてはまる患者を研究対象者として登録し、ナルメフェン投与開始時、ナルメフェン投与終了時(患者がナルメフェン服用していないと判断出来る場合は肝臓内科フォロー終了時もしくは AUDIT を用いた評価終了日)の診療情報を診療録より取得する。これらは全て日常診療で実施される項目であり、追加の検査等を必要としない。

- ① 患者情報 (年齢、性別、身長、体重、肝疾患の既往、飲酒量、喫煙の有無、アルコール依存症の診断の有無、生活歴、家族歴、自助グループへの参加の有無、過去の抗酒薬の使用の有無、併用内服薬の有無)
- ② 血液所見 (AST、ALT、ALP、 $\gamma$ GTP、コリンエステラーゼ、FIB-4 index、M2BPGi、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン)
- ③ ナルメフェンの使用前後の AUDIT スコア
- ④ ナルメフェンの服用状況
- ⑤ 有害事象 (消化器症状、肝酵素の上昇など)
- ⑥ 転帰 (受診継続、受診中断、転院など)

### 3-4) 中止基準及び中止時の対応

該当しない

### 3-5) 評価

主要評価項目：ナルメフェンの投与前後における AUDIT の変化、1 週間あたりに飲酒日の変化および有害事象

副次的評価項目：ナルメフェンの投与前後における肝酵素の推移

### (4) 研究対象となる治療等

本研究で観察対象とする薬剤の情報は以下の通りである。

薬品名：ナルメフェン

商品名：セリンクロ錠 10mg

効果及び効能：アルコール依存症患者における飲酒量の低減

投与量：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。

予想される副作用：悪心、嘔吐、めまい、頭痛、不眠、ふらつき、寝汗、目の充血

製造販売元：大塚製薬株式会社

製造販売承認日：2019 年 1 月 8 日

特徴：国内初のアルコール依存症における飲酒量低減薬

### (5) 予定症例数及び根拠

24 例

2023 年 5 月 1 日の段階でナルメフェンを投与された患者が合計 24 例であるため、

### (6) 研究期間

岡山済生会総合病院 倫理審査委員会承認日 ～ 2024 年 3 月 31 日

### (7) インフォームド・コンセントを受ける手続き

本研究は、後ろ向きに過去の症例を調査するため全ての対象者に直接同意を得ることが困難である。よって、委員会にて承認の得られた実施計画書（もしくは公開文書）を当院ホームページ上 ([http://www.okayamasaiseikai.or.jp/examination/clinical\\_research/](http://www.okayamasaiseikai.or.jp/examination/clinical_research/)) に掲載し情報公開を行い、広く研究についての情報を周知する。倫理審査委員会承認日から 2024 年 1 月 31 日の間に研究対象者本人あるいはその代理人（配偶者、父母、兄弟姉妹、子、孫、祖父母、親族等）から本研究の対象となることを希望しない旨の申し出があった場合は、直ちに当該研究対象者の試料等及び診療情報を解析対象か

ら除外し、本研究に使用しないこととする。

**(8)代諾者からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続き**

該当しない

**(9)インフォームド・アセントを得る手続き**

該当しない

**(10)データの集計方法、解析方法**

解析ソフト EZR を用いて、評価項目をもとに収集情報の中央値の算出、比較、図示、相関係数の算出を行う。

**(11)研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに負担とリスクを最小化する対策**

**11-1)負担及びリスク**

研究対象者の既存の診療情報を用いる研究であり、新たな試料及び情報の取得に伴う身体的不利益は生じない。そのため、本研究に起因する健康被害の発生はない。また、経済的・時間的負担も発生しない。

**11-2)利益**

研究対象者に直接の利益は生じないが、研究成果により将来、医療の進歩に貢献できる。なお、研究対象者への謝金の提供は行わない。

**(12)有害事象への対応、補償の有無**

本研究は日常診療を行った研究対象者からの情報を利用するものである。また、情報の採取に侵襲性を有していない。従って本研究に伴う研究対象者への有害事象は発生しないと考えられるため、対応策及び補償は準備しない。

**(13)研究対象者に対する研究終了（観察期間終了）後の対応**

該当しない

**(14)個人情報の取り扱い**

研究者は「ヘルシンキ宣言」及び「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守する。また、研究対象者のプライバシーおよび個人情報の保護に十分配慮する。研究で得られたデータは本研究の目的以外には使用しない。診療情報の取得、解析の際には、患者氏名、生年月日、カルテ番号、住所、電話番号は消去し、代替する症例番号を割り当て連結可能匿名化してどの研究対象者か直ちに判

別できないよう加工した状態で行う。症例番号と氏名・カルテ ID を連結する対応表ファイルにはパスワードを設定し漏洩しないように研究責任者の責任の下、厳重に管理する。

#### **(15) 記録の保管**

本研究により得られた情報および試料は、研究の中止あるいは終了後 5 年を経過した日、または研究結果が最終公表された日から 3 年を経過した日のいずれか遅い日まで保管する。保管については、研究責任者の責任の下、施錠できる部屋、パスワードをかけたパソコン及びファイル等にて適切に行う。保管期間終了後は復元できない形でデータの削除を行う。電子情報は完全に削除し、紙資料はシュレッダー等にて裁断し廃棄する。

また、本研究の実施に関わる文書（申請書控え、結果通知書、同意書、研究ノート等）についても上記と同様に保管し、保管期間終了後は復元できない形で破棄する。

#### **(16) 研究の資金源、利益相反**

本研究にて発生する経費はない。また、報告すべき企業等との利益相反の問題はない。また、別途提出する研究責任者の利益相反状況申告書により院長及び倫理審査委員会の承認を受けることで研究実施についての公平性を保つ。

#### **(17) 研究情報、結果の公開**

研究対象者より希望があった場合には他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲で、この研究の計画及び方法に関する資料を提供する。研究終了後には学会、論文投稿にて結果の公表を行う予定である。なお、その際にも研究対象者を特定できる情報は公開しない。この研究における個人情報の開示は、研究対象者が希望した場合にのみ行う。

#### **(18) 研究実施に伴う重要な知見が得られる場合に関する研究結果の取扱い**

該当しない

#### **(19) 委託業務内容及び委託先**

該当しない

#### **(20) 本研究で得られた試料・情報を将来の研究に用いる可能性**

本研究で得られた情報を別研究にて利用することが有益であると研究責任者が判断した場合は、研究情報を二次利用する可能性がある。その際には改めて研究計画書を作成し、倫理審査委員会の承認を受ける。

#### **(21) モニタリング及び監査の実施体制及び実施手順**

本研究ではモニタリング、監査は実施しない。

## (22) 研究の変更、実施状況報告、中止、終了

変更時：本研究の計画書や説明文書の変更を行う際は、あらかじめ院長及び倫理審査委員会に申請を行い、承認を得る。

終了時：研究の終了時には院長及び倫理審査委員会に報告書を提出する。

中止時：予定症例数の確保が困難な際と判断した際、院長又は倫理審査委員会より中止の指示があった際には、研究責任者は研究の中止、中断を検討する。中止、中断を決定した際には院長及び倫理審査委員会に報告書を提出する。

(研究期間が1年を超える場合は以下も記載)

実施状況報告：1年ごとに実施状況報告を院長及び倫理審査委員会に提出し、継続審査をうける。

## (23) 他機関への試料・情報の提供、又は授受

該当しない

## (24) 公的データベースへの登録

介入研究ではないため登録しない。

## (25) 研究実施体制

実施場所：岡山済生会総合病院 薬剤部

責任者：岡山済生会総合病院・薬剤部・小武 和正

研究事務局：岡山済生会総合病院・薬剤部・小武 和正

Tel：086-252-2211（大代表）

## (26) 相談等への対応

以下にて、研究対象者及びその関係者からの相談を受け付ける。

岡山済生会総合病院

〒700-8511 岡山市北区国体町2番25号

薬剤部・小武 和正 Tel：086-252-2211（大代表）

## (27) 参考資料

1) 大塚製薬株式会社 セリンクロ®錠インタビューフォーム 2021年11月改訂(第3版). 2021.  
[https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/180078\\_1190025F1023\\_1\\_003\\_1F.pdf](https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/180078_1190025F1023_1_003_1F.pdf) 2023年5月17日アクセス可能

- 2) Miller WR, Rose GS. Toward a theory of motivational interviewing. Am Psychol. 2009 Sep;64(6):527-37.
- 3) Magill M, Ray LA. Cognitive-behavioral treatment with adult alcohol and illicit drug users: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Stud Alcohol Drugs. 2009 Jul;70(4):516-27.
- 3) Magill M, Ray LA. Cognitive-behavioral treatment with adult alcohol and illicit drug users: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Stud Alcohol Drugs. 2009 Jul;70(4):516-27.
- 4) 細川智成, 小武和正, 田中増郎. 治療目標に応じたナルメフェンの有効性と安全性についての検討. 日本アルコール・薬物医学会雑誌. 2021 ; 56 : 86-96
- 5) 堀江義則, 谷木信仁, 楳柏松, イ也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. 2021 ; 62 : 620-9.
- 6) Babor TF, Fuente DL Jr, Saunders JB et al : AUDIT: The Alcohol Use Disorder Identification Test:Guidance for Use in Primary Health Care. WHO, 1992