

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2008 に準拠して作成

アルコール依存症 断酒補助剤

レグテクト[®]錠333mg**Regtect[®] Tablets 333mg**

剤形	腸溶性フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	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錠中アカンプロサートカルシウムを333mg含有
一般名	和名:アカンプロサートカルシウム(JAN) 洋名:Acamprosate calcium(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:2013年3月25日 薬価基準収載年月日:2013年5月24日 発売年月日:2013年5月27日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元:日本新薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本新薬株式会社 製品情報担当 TEL 0120-321-372 FAX 075-321-9061 医療関係者向けホームページ http://www.nippon-shinyaku.co.jp/medicine/product/product_index.html

本IFは2013年3月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器総合機構ホームページ<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要 -日本病院薬剤師会-

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、添付文書と略す)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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IFと略す)の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たなIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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の様式]

- ① 規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ① IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ② IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」(以下、「IF記載要領2008」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ① 「IF記載要領2008」は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF記載要領2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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

IFを薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また、製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008年9月)

目 次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	15
1. 開発の経緯	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	15
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 薬理作用	15
II. 名称に関する項目	2	VII. 薬物動態に関する項目	19
1. 販売名	2	1. 血中濃度の推移・測定法	19
2. 一般名	2	2. 薬物速度論的パラメータ	25
3. 構造式又は示性式	2	3. 吸 収	26
4. 分子式及び分子量	2	4. 分 布	26
5. 化学名(命名法)	2	5. 代 謝	28
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	6. 排 泄	28
7. CAS 登録番号	2	7. 透析等による除去率	28
III. 有効成分に関する項目	3	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	29
1. 物理化学的性質	3	1. 警告内容とその理由	29
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	29
3. 有効成分の確認試験法	3	3. 効能又は効果に関連する 使用上の注意とその理由	29
4. 有効成分の定量法	3	4. 用法及び用量に関連する 使用上の注意とその理由	29
IV. 製剤に関する項目	4	5. 慎重投与内容とその理由	29
1. 剤 形	4	6. 重要な基本的注意と その理由及び処置方法	30
2. 製剤の組成	4	7. 相互作用	30
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4	8. 副作用	31
4. 製剤の各種条件下における安定性	4	9. 高齢者への投与	33
5. 調製法及び溶解後の安定性	5	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	33
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	5	11. 小児等への投与	33
7. 溶出性	5	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	33
8. 生物学的試験法	5	13. 過量投与	34
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	5	14. 適用上の注意	34
10. 製剤中の有効成分の定量法	5	15. その他の注意	34
11. 力 価	5	16. その他	34
12. 混入する可能性のある夾雑物	5	IX. 非臨床試験に関する項目	35
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	5	1. 薬理試験	35
14. その他	5	2. 毒性試験	36
V. 治療に関する項目	6		
1. 効能又は効果	6		
2. 用法及び用量	7		
3. 臨床成績	8		

X. 管理的事項に関する項目	39
1. 規制区分	39
2. 有効期間又は使用期限	39
3. 貯法・保存条件	39
4. 薬剤取扱い上の注意点	39
5. 承認条件等	39
6. 包装	39
7. 容器の材質	39
8. 同一成分・同効薬	39
9. 国際誕生年月日	39
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	39
11. 薬価基準収載年月日	39
12. 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	40
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	40
14. 再審査期間	40
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	40
16. 各種コード	40
17. 保険給付上の注意	40
XI. 文献	41
1. 引用文献	41
2. その他の参考文献	41
XII. 参考資料	42
1. 主な外国での発売状況	42
2. 外国における臨床支援情報	43
XIII. 備考	45
その他の関連資料	45

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アカンプロサートカルシウムはアセチルホモタウリンのカルシウム塩のことであり、フランスのメラム社で新規に合成されたホモタウリンの誘導体である。ホモタウリンは、脳内の主要な抑制性神経伝達物質であるγ-アミノ酪酸(GABA)と構造上の類似性を有し、GABA受容体に対する結合活性を有する。ホモタウリンは血液脳関門を通過しないため、脳内移行を可能とした化合物の創製を目指したところ、ホモタウリンをアセチル化し、カルシウム塩としたアカンプロサートカルシウムが見い出された。本薬も当初はホモタウリンと同様にGABA様作用を有する薬物として、アルコールの離脱症状の改善効果が期待されていた。しかしながら、動物実験において、本薬のアルコール自発摂取抑制作用が確認され、アルコール離脱症状の治療薬とは異なる薬理学的分類の新規化合物として、本薬を断酒の維持を目的とした新たなアルコール依存症治療薬として開発するに至った。

メラム社は本薬の腸溶錠を世界で初めてフランスで申請し、1987年にアルコール依存症患者における断酒維持を適応とした承認を取得した(販売名Aotal)。その後、メラム社は本剤の開発権をフランスのリファ社に供与し、リファ社は複数の臨床薬理試験に加え、欧州で第Ⅱ相試験(PelcⅡ¹⁾、Paille試験²⁾及び第Ⅲ相試験(PRAMA試験³⁾等)を実施し、本剤のプラセボに対する優越性を確認し、1994年に欧州で承認を取得した(販売名Campral)。さらに米国でも第Ⅲ相試験(US96.1試験)を実施し、2004年に承認を取得した。2012年10月現在、その他の地域も含め、本剤は世界の28カ国で承認され、24カ国で販売されている。

日本新薬(株)はリファ社を吸収したメルクサンテ社(現メルクセローノ社)との間で日本における本剤の開発契約を締結し、日本人を対象とする第Ⅰ～Ⅲ相の臨床試験^{4)~8)}を実施し、2013年3月に承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は中枢神経系に作用し、アルコール依存で亢進したグルタミン酸作動性神経活動を抑制することで、アルコール依存症患者の飲酒欲求を抑制すると考えられている。
- (2) 本剤は断酒の意志があり、離脱症状に対する治療の後に心理社会的治療を行うアルコール依存症患者に対して断酒維持効果を高める作用を有する。
- (3) アルコール依存症患者を対象とした国内臨床試験において、安全性評価対象症例 199 例中 37 例(18.6%)に副作用が認められた。主な副作用は下痢 28 例(14.1%)、傾眠、腹部膨満、嘔吐 各 2 例(1.0%)であった(承認時)。なお、重大な副作用としてはアナフィラキシー(頻度不明^{注)})、血管浮腫(頻度不明^{注)})が報告されている。
- (4) 本剤は上部消化管障害を軽減するため、腸溶性フィルムコーティング錠として開発された。

注)：海外で認められた副作用のため頻度不明。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

レグテクト® 錠 333mg

(2) 洋名

Regtect® Tablets 333mg

(3) 名称の由来

アルコールによって不均衡になった神経の働きを調節(regulation)し、断酒維持の状態を守る(protect)。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

アカンプロサートカルシウム (JAN)

(2) 洋名(命名法)

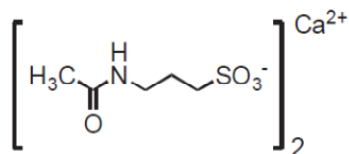
Acamprosate calcium (JAN)

Acamprosate (INN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{Ca N}_2\text{O}_8\text{S}_2$

分子量: 400.48

5. 化学名(命名法)

和名: ビス(3-アセトアミドプロパン-1-スルホン酸)一カルシウム

英名: Monocalcium bis (3-acetamidopropane-1-sulfonate)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発記号: NS-11

7. CAS登録番号

77337-73-6

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。

(2) 溶解性

水に溶けやすく、エタノール(95)又はジクロロメタンにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

pKa: 3.6

(6) 分配係数

0 (1-オクタノール/水)

(7) その他の主な示性値

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃	60%RH	暗所	ポリエチレン二重袋 /ファイバートラム	36ヵ月	安定
加速試験	40℃	75%RH	暗所	ポリエチレン二重袋 /ファイバートラム	6ヵ月	安定
苛酷試験	室温	成り行き	120万lx・hr	ガラスシャーレ	22時間	安定

3. 有効成分の確認試験法

4. 有効成分の定量法


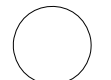
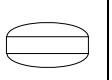
電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

本剤は白色の円形の腸溶性フィルムコーティング錠である。

表	裏	側面	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
			10.3	6.4	532

(2) 製剤の物性

(3) 識別コード

 130

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等 該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

1錠中ア坎プロサートカルシウム333mgを含有する。

(2) 添加物

クロスボビドン、結晶セルロース、ケイ酸マグネシウム、デンプングリコール酸ナトリウム、二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、メタクリル酸コポリマーLD、タルク、プロピレングリコールを含有する。

(3) その他

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃	60%RH	暗所	PTP包装 ¹⁾	36ヵ月	安定
				瓶包装 ²⁾		
加速試験	40℃	75%RH		PTP包装 ¹⁾	6ヵ月	安定
				瓶包装 ²⁾		
苛酷試験	25℃	成り行き	D65ランプ及び 近紫外蛍光ランプ	曝光 ³⁾	9日間 ⁵⁾	安定
				遮光 ⁴⁾		

1) ポリ塩化ビニルフィルム及びアルミニウム箔によりPTP包装し、アルミニウム・ポリエチレンテレフタレート・ポリエチレンラミネートフィルムでピロー包装したもの

2) ポリエチレン製の瓶に入れ、ポリプロピレン製のキャップで密栓したもの

3) シャーレにとり、ポリ塩化ビニリデン製フィルムでカバーしたもの

4) シャーレにとり、ポリ塩化ビニリデン製フィルムでカバーしたものをアルミニウム箔で覆ったもの

5) 120万lx・hr以上、200W・h/m²以上

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

7. 溶出性

日局溶出試験法(パドル法)

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局 液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

ホモタウリン

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. 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断酒維持の補助

(解説)

アルコール依存症の治療目標は断酒である。国内臨床試験(第Ⅲ相)及び海外臨床試験で、断酒の評価項目である投与期間の完全断酒率*において、本剤のプラセボに対する優越性が検証された。また、断酒するためには患者本人の意志が必要であり、その意志を持続するために、心理社会的治療がアルコール依存症治療の中心となる。本剤は、心理社会的治療に併用することでアルコール依存症患者における断酒維持を補助する。

*投与期間の完全断酒率:有効性解析対象数に対する完全断酒者数(投与期間を完了し、投与期間を通じて全て「断酒」と判定した患者数)の割合

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 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使用すること。
2. 心理社会的治療と併用すること。
3. 断酒の意志がある患者にのみ使用すること。
4. 離脱症状がみられる患者では、離脱症状に対する治療を終了してから使用すること。[本剤は離脱症状の治療剤ではない。]

(解説)

1. 本剤の対象疾患はアルコール依存症であり、適正な患者を選択するために設定した。アルコール依存症患者の診断には、現在、WHOの国際疾病分類「ICD-10依存症症候群の診断基準6項目」(ICD-10と略記)と米国精神医学会(American Psychiatric Association)の「DSM-IV物質依存の診断基準7項目」(DSM-IVと略記)が国内外で用いられている。ICD-10及びDSM-IVは概念的にはほぼ同一であることから、どちらの基準で診断しても本剤の対象患者であるアルコール依存症患者の選択が可能であると考え、診断基準の表現は「国際疾病分類等の適切な診断基準」とした。(なお、これらの診断基準は今後改訂されることも予想される。)

<参考:WHOの国際疾病分類(ICD-10)の診断基準(簡略化)>

過去1年間に1ヵ月間以上、もしくは1ヵ月間未満であれば繰り返して、次の6項目のうち3項目以上が該当した場合にアルコール依存症と診断される。

- | | |
|---|--|
| ・飲酒したいという強烈的な欲求、強迫感(渴望) | ・節酒の不能(抑制喪失) |
| ・離脱症状 | ・耐性の増大 |
| ・飲酒や、その回復に1日の大部分の時間を消費し、飲酒以外の娯楽を無視(飲酒中心の生活) | ・精神的、身体的問題が悪化しているにもかかわらず、断酒しない(負の強化への抵抗) |

- 2.3. 断酒するためには患者本人の意志が必要であり、その意志を持続するために心理社会的治療がアルコール依存症治療の中心となる。更に、本剤は心理社会的治療に併用することで断酒維持効果に寄与する。したがって、本剤は断酒の意志がある患者にのみ投与し、心理社会的治療と併用する必要がある。

<参考>

心理社会的治療には、集団精神療法(認知行動療法、酒害教育、作業療法等)及び個人精神療法、並びに断酒会・AA[アルコールリクス・アノニマス(Alcoholics Anonymous)]を代表とする自助グループへの参加等がある。心理社会的治療は、アルコール依存症患者が、アルコールに頼ることなく、実生活を送る上での大切な基盤となるものである。飲酒していたときの考え方、感情への対処及び行動パターンを変え、人間関係や家族関係を改善することで、回復につなげる。

4. 本剤は心理社会的治療と併用して断酒維持効果を期待する薬剤であり、離脱症状の治療を目的とする薬剤ではない。したがって、離脱症状がみられる患者では、離脱症状に対する治療を終了してから使用すること。

2. 用法及び用量

通常、成人にはアカンプロサートカルシウムとして666mgを1日3回食後に経口投与する。

(解説)

国内臨床試験(第Ⅱ相)で、本剤(アカンプロサートカルシウム)333mg(1錠)もしくは666mg(2錠)を1日3回食後に経口投与した結果、666mg(2錠)で本剤の有効性がプラセボより上回っていた。その結果に基づき、国内臨床試験(第Ⅲ相)で本剤666mg(2錠)を1日3回食後に経口投与した結果、本剤の有効性を検証し、安全性を確認した。したがって、国内臨床試験(第Ⅲ相)と同様の用法・用量(「通常、成人にはアカンプロサートカルシウムとして666mgを1日3回食後に経口投与する。」)を本剤の用法・用量とした。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 本剤の吸収は食事の影響を受けやすく、有効性及び安全性は食後投与により確認されているため、食後に服用するよう指導すること。[空腹時に投与すると、食後投与と比較して血中濃度が上昇するおそれがある。〔「薬物動態」の項参照〕]
2. 本剤の投与期間は原則として24週間とすること。治療上の有益性が認められる場合にのみ投与期間を延長できるが、定期的に本剤の投与継続の要否について検討し、本剤を漫然と投与しないこと。[国内臨床試験では、24週間の投与による有効性及び安全性が確認されている。〔「臨床成績」の項参照〕]

(解説)

1. 本剤の吸収が食事の影響を受けることを添付文書で情報提供する必要があると考え設定した。本剤の有効性及び安全性は食後投与により確認されており、空腹時に投与すると、食後投与と比較して血中濃度が上昇するおそれがあるので、食後に服用するよう指導すること。
2. 国内臨床試験(第Ⅲ相)において、24週間の投与期間で本剤の有効性を検証し、安全性を確認した。したがって、本剤の投与期間は原則として24週間とした。本剤は漫然と長期間投与する薬剤ではない。本剤のような断酒補助剤による治療は、断酒維持への確実な移行を助け、薬剤の投与を中止しても長期の断酒維持を可能とすることが重要である。「治療上の有益性が認められる場合にのみ投与期間を延長できる」としているが、延長した場合にも定期的に本剤の投与継続の要否について検討し、本剤を漫然と投与しないこと。また、国内では24週間を超えて投与した場合の有効性及び安全性が確認できていないことから、24週間以降の投与には、安全性に十分配慮する必要がある。なお、国内臨床試験での投与期間に関する情報を提供する目的で、国内臨床試験の投与24週間までの成績を参照する旨を記載した。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

日本人を対象とする第 I ～ III 相の臨床試験成績を評価資料、海外の臨床試験成績を参考資料とした。

	相	試験種類	試験番号 (試験名)	試験内容	被験者数	資料区分
国内	I	薬物動態学 (PK)	NS11/P1/01	健康成人における単回経口投与試験	48	評価資料
			NS11/P1/02	健康成人における反復経口投与試験	12	
			NS11/P1/03	健康高齢者(65歳以上)における反復経口投与試験	12	
	II III	有効性 安全性	NS11/P2/01	プラセボ対照単盲検探索的試験 (24 + 2週) ^a	54	
			NS11/P3/01	プラセボ対照二重盲検比較試験 (24 + 24週) ^a	327	
—	統合解析	NS11/P1/01,02,03	心電図(ECG)レトロスペクティブ解析	—		
海外	I	生物学的 利用能 (BA)	Fourtillan I	水溶液と腸溶錠のバイオアベイラビリティ 検討試験	6	参考資料
			Fourtillan IV	薬物動態における食事の影響検討試験 —単回経口投与—	12	
	I	生物学的 同等性 (BE)	Fourtillan III	初期処方製剤及び現処方製剤の生物学的 同等性試験-単回経口投与-	12	
			Fourtillan V	初期処方製剤及び現処方製剤の生物学的 同等性試験-反復経口投与-	16	
	I	PK	Scott	健康成人における ¹⁴ C-アカンプロサート カルシウム単回経口投与試験	4	
			Fourtillan II	健康成人における単回及び反復経口投与 試験-BA-	24	
			Caplain	健康成人における単回静脈内投与試験 —排泄—	12	
			Dewland II	健康成人における単回経口投与試験 —線形性—	6	
			Pelc III	アルコール依存症患者における反復経口 投与試験	9	
			Miguet	肝障害患者における単回経口投与試験	6	
			Haug	肝障害患者(平均50.5歳)における反復 経口投与試験	18	
			Sennesael	腎障害患者における単回経口投与試験	18	
			Dewland IV	薬物動態における性差の検討試験 —単回経口投与—	24	
			Lucker	アルコールとの相互作用検討試験 —反復経口投与—	12	
			Dewland III	アルコールとの相互作用検討試験 —単回経口投与—	12	
Dewland V			ジスルフィラムとの相互作用検討試験 —反復経口投与—	20		
Decourt I			ジアゼパムとの相互作用検討試験 —反復経口投与—	16		
Decourt II	イミプラミンとの相互作用検討試験 —反復経口投与—	16				

	相	試験種類	試験番号 (試験名)	試験内容	被験者数	資料区分
海外	I	忍容性	Boismare	高用量投与時の忍容性試験 (非腸溶カプセル剤)	10	参考資料
			Dewland I	高用量投与時の忍容性試験(腸溶錠)	18	
	I	薬力学 (PD)	Poenaru	健康成人の睡眠(脳波)に与える影響 －反復経口投与－	14	
			Herrmann	健康成人における各種精神測定の検討 －単回経口投与－	16	
			Moser I	自動車運転能力の検討(単独投与) －単回経口投与－	18	
			Moser II	自動車運転能力の検討(アルコール併用) －単回経口投与－	24	
			Macher I	中枢神経系活性の薬理学的確認 －脳内代謝物検討－	8	
	II	有効性 安全性	Pelc II	プラセボ対照二重盲検用量反応試験 (90日 ベルギー他)	188	
			Paille	プラセボ対照二重盲検用量反応試験 (12 + 6か月 フランス) ^a	538	
	III	有効性 安全性	PRAMA	プラセボ対照二重盲検比較試験 (48 + 48週 ドイツ) ^a	272	
			ADISA	プラセボ対照二重盲検比較試験 (180日 スペイン)	296	
			BENELUX	プラセボ対照二重盲検比較試験 (6 + 6か月 ベルギー他) ^a	262	
			Ladewig	プラセボ対照二重盲検比較試験 (6 + 6か月 スイス) ^a	61	
			Poldrugo	プラセボ対照二重盲検比較試験 (6 + 6か月 イタリア) ^a	246	
			Tempesta	プラセボ対照二重盲検比較試験 (6 + 3か月 イタリア) ^a	330	
			UKMAS	プラセボ対照二重盲検比較試験 (24 + 4週 イギリス) ^a	581	
			US96.1	プラセボ対照二重盲検比較試験 (24 + 8週 アメリカ) ^a	601	
			Barrias	プラセボ対照二重盲検比較試験 (12 + 6か月 ポルトガル) ^a	302	
			Besson	プラセボ対照二重盲検比較試験 (12 + 12か月 スイス) ^a	118	
	－	統合解析	ISE	統合概括有効性情報 Integrated Summary of Efficacy (ISE)	－	
			ISS	統合概括安全性情報 Integrated Summary of Safety (ISS)	－	
Dewland I, Dewland II, Theodor II, Theodor I, Jaillon, US 96.1			心電図(ECG)レトロスペクティブ解析	－		

a:()内の期間は、投与期間+追跡観察期間

(2) 臨床効果

国内第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験(NS11/P3/01)⁸⁾

断酒意志があり、心理社会的治療を併用するアルコール依存症患者(327例)を対象として、本剤666mgを1日3回(1998mg/日)又はプラセボを24週間食後に経口投与した。その後、24週間の追跡観察期間を設けた。

その結果、投与期間の完全断酒率は、本剤群47.2%(77/163例)、プラセボ群36.0%(59/164例)であり、本剤のプラセボに対する優越性が示された。

完全断酒率(投与期間)

投与群	完全断酒率	完全断酒率の差 (95%信頼区間)	χ^2 検定
本剤群	47.2%(77/163例)	11.3% (0.6~21.9)	P=0.0388
プラセボ群	36.0%(59/164例)		

(3) 臨床薬理試験: 忍容性試験

1) 国内第Ⅰ相単回経口投与試験(NS11/P1/01)⁴⁾

健康若年成人男性を対象に本剤を333、666、1332及び1998mg/回、単回経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討した。本剤を絶食時に経口投与すると、 C_{max} は用量に比例せず高用量において吸収(又は溶出)速度が低下する傾向が認められたものの、吸収率は用量に依存せず一定であった。安全性については、臨床上問題となる所見を認めず、1回1998mgまでの安全性を確認した。

2) 国内第Ⅰ相反復経口投与試験(NS11/P1/02)⁵⁾

健康若年成人男性を対象に本剤を666mg(333mg×2錠)/回、毎食後3回、7日間反復投与したときの安全性及び薬物動態を検討した。反復投与期間中の各投与前の血漿中濃度は2日目よりほぼ一定となり、24時間ごとの尿中排泄率も血漿中濃度と同様に反復投与2日目からほぼ一定であったことより、体内動態は速やかに定常状態に達したものと推測した。反復投与6日目及び8日目(最終投与)での薬物動態パラメータ値に実測値と予測値の間で差は認められなかった。また、反復投与終了後の投与後の累積尿中排泄率は初回投与時とほぼ一致したことから、本剤の反復投与による体内動態の変動はないものと判断した。安全性については、本剤群で下痢、腹痛がプラセボ群に比して高頻度に認められ、異常便も観察されたが、これらの胃腸障害は軽度、非重篤、無処置で回復した。その他安全性で臨床上問題となる所見はなかった。

3) 国内第Ⅰ相高齢者を対象とした反復経口投与試験(NS11/P1/03)⁶⁾

健康高齢男性を対象に本剤を666mg(333mg×2錠)/回、毎食後3回、7日間反復投与したときの安全性及び薬物動態を検討した。初回投与後の血漿中濃度は、非高齢者での反復投与試験の結果に比べて高く推移した。血漿中濃度は反復投与開始3日目よりほぼ一定となり、24時間ごとの尿中排泄率は反復投与開始3日目からほぼ一定となったことより、体内動態は定常状態に達しているものと推察した。反復投与終了後の累積尿中排泄率は初回投与時とほぼ一致したことから、本剤の反復投与による体内動態の変動はないものと判断した。安全性については、本剤群で下痢等の胃腸障害がプラセボ群に比して高頻度に認められた。これらの胃腸障害はいずれも軽度、非重篤、無処置で回復しており、本剤の継続投与は可能であった。その他臨床上問題となる所見は認められなかった。

(4) 探索的試験: 用量反応探索試験

国内第Ⅱ相プラセボ対照単盲検探索的試験(NS11/P2/01)⁷⁾

アルコール依存症患者を対象に本剤1332mg/日、1998mg/日又はプラセボを24週間投与して、有効性及び安全性の探索的検討を行った。有効性(完全断酒率)に関して、1998mg/日群はプラセボ群より高い値を示した。また、1998mg/日群とプラセボ群の差は、2週間の追跡観察期間においても持続した。安全性に関して、臨床上問題となる所見は認められず、アルコール依存症患者における1332mg/日及び1998mg/日24週間投与の安全性を確認した。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

国内第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験(NS11/P3/01)⁸⁾

目的	アルコール依存症患者を対象に本剤1998mg/日又はプラセボを24週間投与し、完全断酒率を指標として本剤のプラセボに対する優越性を検証する。
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験
対象	アルコール依存症患者 投与例数327例(プラセボ群164例、本剤群163例)
主な選択基準及び除外基準	本試験の対象患者は「解毒期を終了し、リハビリテーション期に移行しているアルコール依存症患者」とした。さらに、以下の選択基準及び除外基準を定めた。 [主な選択基準] ・ICD-10依存症候群の診断基準を満たし、アルコール依存症と診断された患者 ・外来患者 ・断酒継続を望む患者 ・年齢: 20歳以上 ・離脱治療を終了し、入院治療プログラムを完遂又は完遂見込み [主な除外基準] ・中間施設の入所患者 ・薬物治療が必要な精神疾患を合併している患者 ・てんかんの合併患者 ・自殺企図の既往患者 ・高度の腎障害、肝障害の合併患者 ・妊婦、授乳中の患者
試験方法	用法・用量 各群の投与量は固定用量とし、1回2錠、1日3回毎食後、適量の水とともに経口投与した。 プラセボ群: プラセボ錠(6錠/日) 本剤群: 本剤333mg錠、1998mg/日(6錠/日) 試験期間 投与期間: 24週間 追跡観察期間(治験薬は投与しない): 24週間

	併用療法(心理社会的治療) 心理社会的治療は試験期間(投与期間及び追跡観察期間)を通して、アルコール依存症に対する総合的な治療プログラムの一環として併用した。ただし、新たな療法は追加しないこととした。また、個々の患者により治療プログラムは異なるため、心理社会的治療の種類や実施の頻度は問わないこととした。																														
主要評価項目	完全断酒率(投与期間) 投与期間を完了し、投与期間を通じて全て「断酒」と判定した患者を完全断酒者とし、「有効性解析対象数」に対する「完全断酒者数」の割合を完全断酒率とした。 〔飲酒の有無の判定基準〕 飲酒の有無は、患者日記、患者及び付添人への問診、呼気中のアルコール濃度及び肝機能検査値(γ-GTP、AST、ALT)を用いて判定した。																														
副次評価項目	(1) 完全断酒率(投与期間+追跡観察期間) 投与期間及び追跡観察期間を通じて全て「断酒」と判定した患者を完全断酒者とし、「有効性解析対象数」に対する「完全断酒者数」の割合を完全断酒率とした。 (2) 累積断酒期間率 投与期間または投与期間+追跡観察期間に対する累積断酒期間(「断酒」と判定された日の和)の割合とした。 (3) 初回飲酒までの期間 投与後初めて飲酒と判定された日までの日数(飲酒せずに中止した場合は中止日までの日数)とした。																														
結 果	<p>主要評価項目</p> <p>完全断酒率(投与期間)</p> <p>投与期間(24週間)での完全断酒率は、本剤群47.2%及びプラセボ群36.0%であり、本剤群がプラセボ群と比較して有意に高く、本剤のプラセボに対する優越性が示された(P=0.0388、χ^2検定)。</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th colspan="4">完全断酒率(投与期間)</th> </tr> <tr> <th>投与群</th> <th>完全断酒率</th> <th>完全断酒率の差 (95%信頼区間)</th> <th>χ^2検定</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤群</td> <td>47.2% (77/163例)</td> <td>11.3</td> <td rowspan="2">P=0.0388</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>36.0% (59/164例)</td> <td>(0.6~21.9)</td> </tr> </tbody> </table> <p>副次評価項目</p> <p>(1) 完全断酒率(投与期間+追跡観察期間)</p> <p>投与期間(24週間)に追跡観察期間(24週間)を含めた期間での完全断酒率は、本剤群38.7%及びプラセボ群31.1%であった。(P=0.1519、χ^2検定)。</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th colspan="4">完全断酒率(追跡観察期間含む)</th> </tr> <tr> <th>投与群</th> <th>完全断酒率</th> <th>完全断酒率の差 (95%信頼区間)</th> <th>χ^2検定</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤群</td> <td>38.7% (63/163例)</td> <td>7.6</td> <td rowspan="2">P=0.1519</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>31.1% (51/164例)</td> <td>(-2.7~17.9)</td> </tr> </tbody> </table>	完全断酒率(投与期間)				投与群	完全断酒率	完全断酒率の差 (95%信頼区間)	χ^2 検定	本剤群	47.2% (77/163例)	11.3	P=0.0388	プラセボ群	36.0% (59/164例)	(0.6~21.9)	完全断酒率(追跡観察期間含む)				投与群	完全断酒率	完全断酒率の差 (95%信頼区間)	χ^2 検定	本剤群	38.7% (63/163例)	7.6	P=0.1519	プラセボ群	31.1% (51/164例)	(-2.7~17.9)
完全断酒率(投与期間)																															
投与群	完全断酒率	完全断酒率の差 (95%信頼区間)	χ^2 検定																												
本剤群	47.2% (77/163例)	11.3	P=0.0388																												
プラセボ群	36.0% (59/164例)	(0.6~21.9)																													
完全断酒率(追跡観察期間含む)																															
投与群	完全断酒率	完全断酒率の差 (95%信頼区間)	χ^2 検定																												
本剤群	38.7% (63/163例)	7.6	P=0.1519																												
プラセボ群	31.1% (51/164例)	(-2.7~17.9)																													

(2) 累積断酒期間率

投与期間における累積断酒期間率(平均値±標準偏差)は本剤群73.86±36.22%及びプラセボ群74.16±33.31%であり、追跡観察期間を含めた期間の累積断酒期間率は本剤群63.91±39.42%及びプラセボ群62.67±37.89%であった。

累積断酒期間率(投与期間)

投与群	N	Mean±SD (%)	Median (%)	Wilcoxon順位和検定
本剤群	163	73.86±36.22	98.8	P=0.3097
プラセボ群	164	74.16±33.31	96.7	

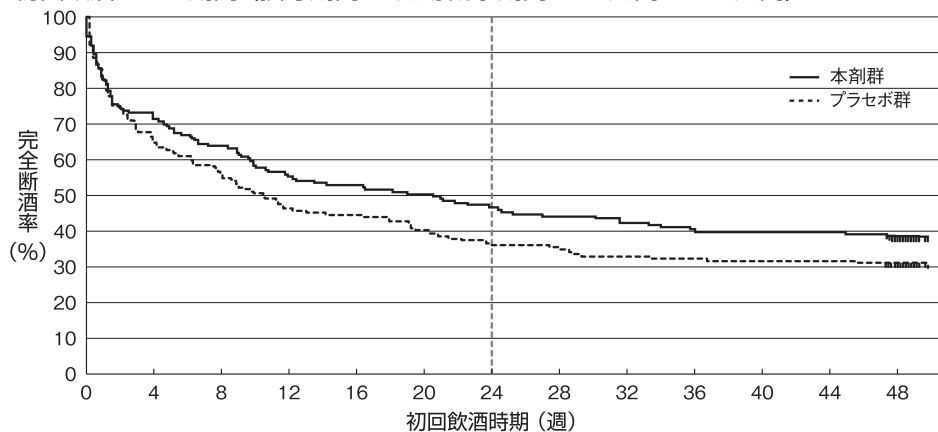
累積断酒期間率(追跡観察期間含む)

投与群	N	Mean±SD (%)	Median (%)	Wilcoxon順位和検定
本剤群	163	63.91±39.42	83.4	P=0.5993
プラセボ群	164	62.67±37.89	67.6	

(3) 初回飲酒までの期間

生存時間解析による完全断酒率の推定値は、投与期間終了時が本剤群47.2%及びプラセボ群35.8%であり、追跡観察期間終了時が本剤群38.6%及びプラセボ群31.1%であった。いずれの期間においても、本剤群の完全断酒率がプラセボ群に比較して高い傾向が認められたが、両群間に有意差は認められなかった(投与期間:P=0.0601、追跡観察期間を含めた期間:P=0.1227、log rank検定)。

初回飲酒までの期間(投与期間 + 追跡観察期間: 24週間 + 24週間)



投与開始日から初回飲酒日までの期間(追跡観察期間含む)

投与群	項目	投与期間(日)			追跡観察期間(日)	
		0~28	29~84	85~168	169~252	253~
本剤群	at risk number	163	116	90	76	65
	飲酒又は中止例数	47	26	14	11	2
	完全断酒率(%)	71.2	55.2	46.6	39.9	38.6
プラセボ群	at risk number	164	106	76	59	53
	飲酒又は中止例数	58	30	17	6	2
	完全断酒率(%)	64.6	46.3	36.0	32.3	31.1

	<p>安全性</p> <p>投与期間中に発現した有害事象は、プラセボ群68.3%(112/164例)及び本剤群77.9%(127/163例)に認められた。因果関係が否定できない有害事象は、プラセボ群13.4%(22/164例)及び本剤群17.2%(28/163例)に認められ、主な事象は、下痢[プラセボ群4.9%(8/164例)、本剤群12.9%(21/163例)]であった。投与期間外に発現した有害事象は、プラセボ群49.5%(50/101例)、本剤群52.8%(56/106例)に認められ、因果関係が否定できない有害事象はいずれの投与群でも認められなかった。</p>
--	---

3) 安全性試験

本剤の投与期間は原則として24週間であり、国内比較試験(第Ⅱ/Ⅲ相)では、アルコール依存症患者199例に本剤を平均135.1日(約19週間)投与し、本剤24週間投与時の安全性を確認した。

4) 患者・病態別試験

「Ⅶ.薬物動態に関する項目 1.血中濃度推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度 腎障害患者、障害患者」の項参照。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

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試験の概要

該当しない

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

該当なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

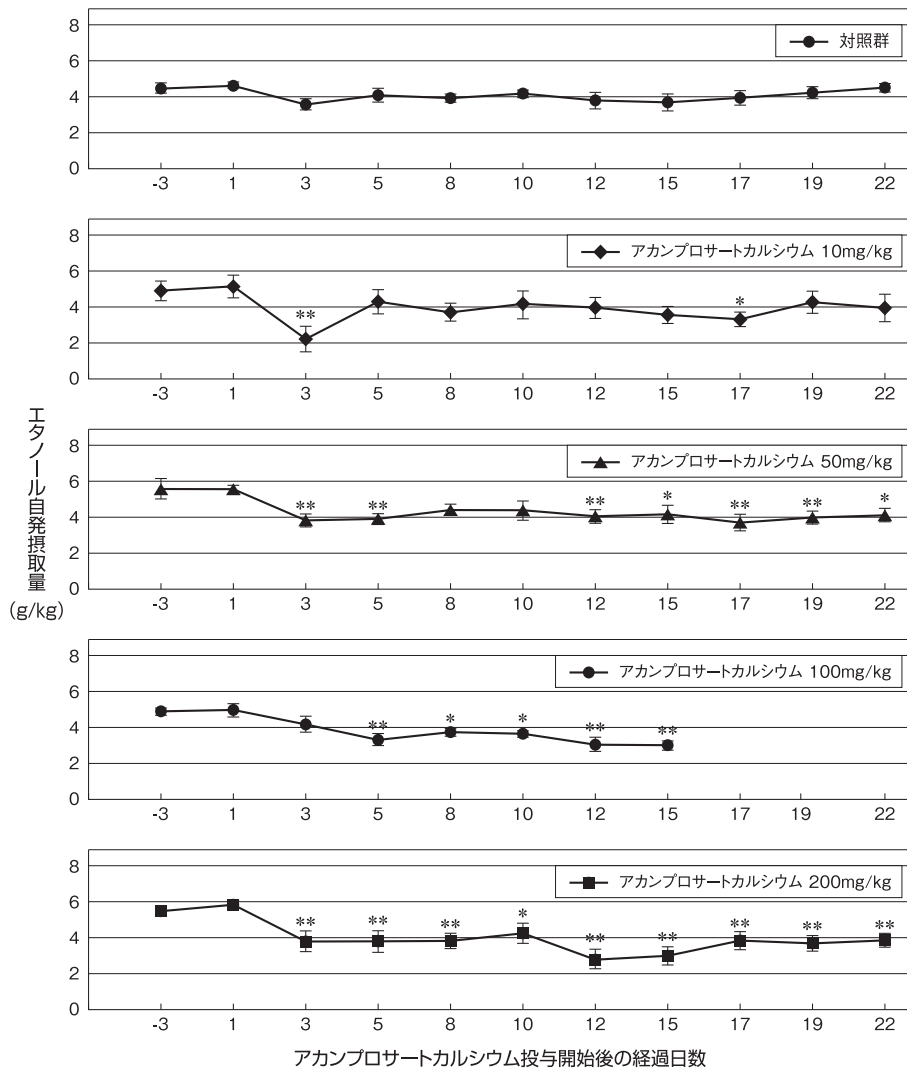
アルコール依存では、中枢神経系の主要な興奮性神経であるグルタミン酸作動性神経活動が亢進し、興奮性神経伝達と抑制性神経伝達の間不均衡が生じると考えられている。本薬の作用機序は明確ではないものの、アルコール依存で亢進したグルタミン酸作動性神経活動を抑制することで神経伝達の均衡を回復し、飲酒欲求を抑制すると推察されている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) エタノールの自発摂取に対する作用⁹⁾

エタノール嗜好性ラットを用いた精神依存モデルにおいて、ア坎プロサートカルシウムの50、100及び200mg/kgの反復腹腔内投与によりエタノールの自発摂取は減少した。また、ア坎プロサートカルシウムの反復経口投与でもエタノールの自発摂取は低下し、反復経口投与では25mg/kgでエタノールの自発摂取が減少した。

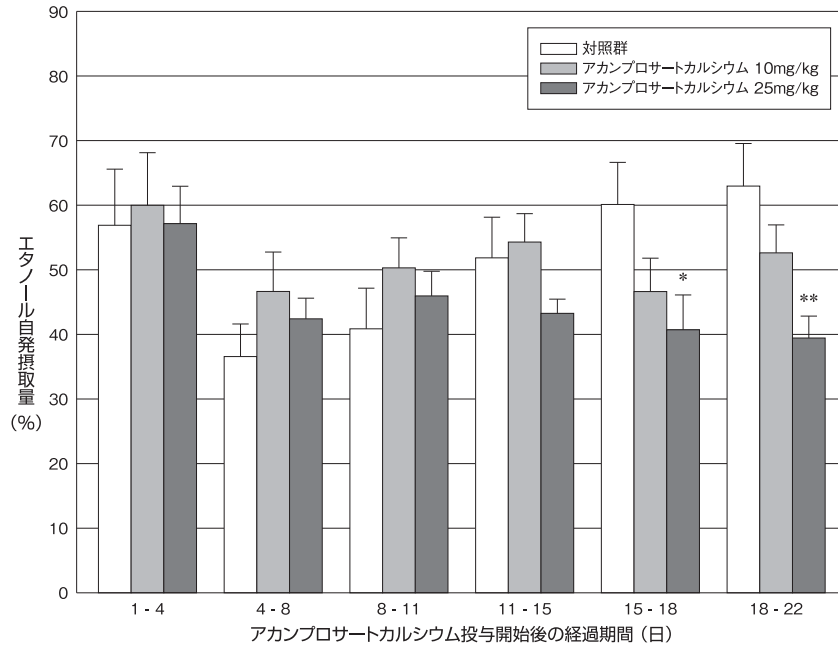
エタノールの自発摂取に対するア坎プロサートカルシウム（腹腔内投与）の作用



エタノールの自発摂取量はラットの体重あたりのエタノール消費量 (g/kg) を平均値±標準偏差 (対照群: n=10; ア坎プロサートカルシウムの 10, 50, 200mg/kg 投与群: n=5; 100mg/kg 投与群: n=9; ただし、50mg/kg 投与群の投与開始3日目だけ4例) で表す。

*: p<0.05, **: p<0.01 (vs 投与開始1日目; 混合モデルによる時点間のDunnnett多重比較)

エタノールの自発摂取に対するアカンプロサートカルシウム（経口投与）の作用

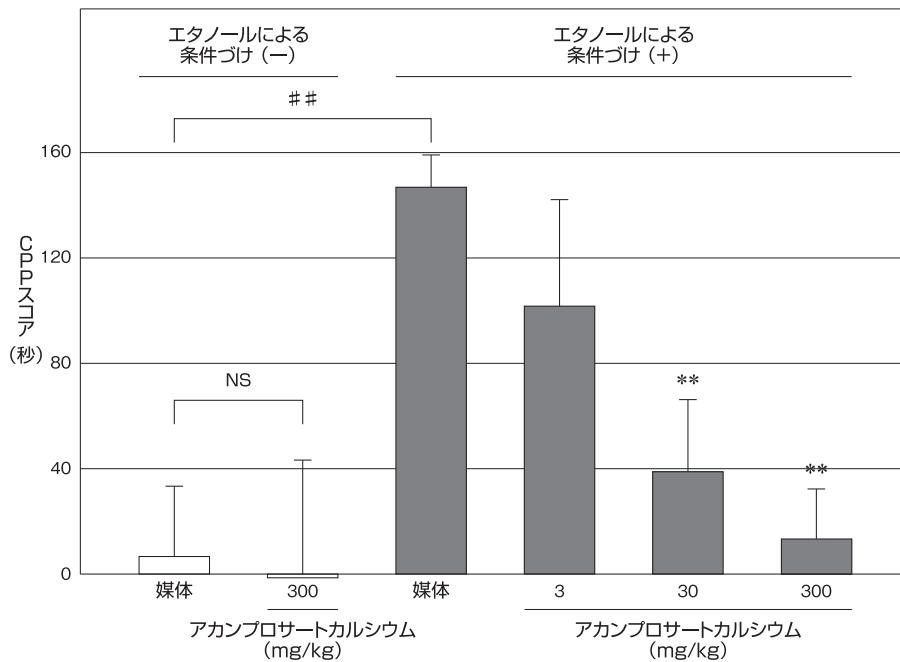


エタノールの自発摂取量は総水分摂取量に対する12%エタノール溶液の百分率を平均値±標準偏差 (n=12) で表す。
*: p<0.05, **: p<0.01 (vs各経過期間の対照群; Dunnett多重比較)

2) エタノールの報酬効果に対する作用⁹⁾

マウスの条件づけ場所嗜好性試験 (Conditioned place preference: CPP) を用いてエタノールの報酬効果に対する作用を検討した。エタノールの条件づけにより、CPPスコアは有意に増加した。アカンプロサートカルシウムを3、30及び300mg/kgの用量で測定1時間前に経口投与したところ、CPPスコアは用量依存的に変化し、30、300mg/kg投与群で有意な抑制を示した。

マウス条件づけ場所嗜好性試験法を用いたエタノールの報酬効果に対するアカンプロサートカルシウムの作用

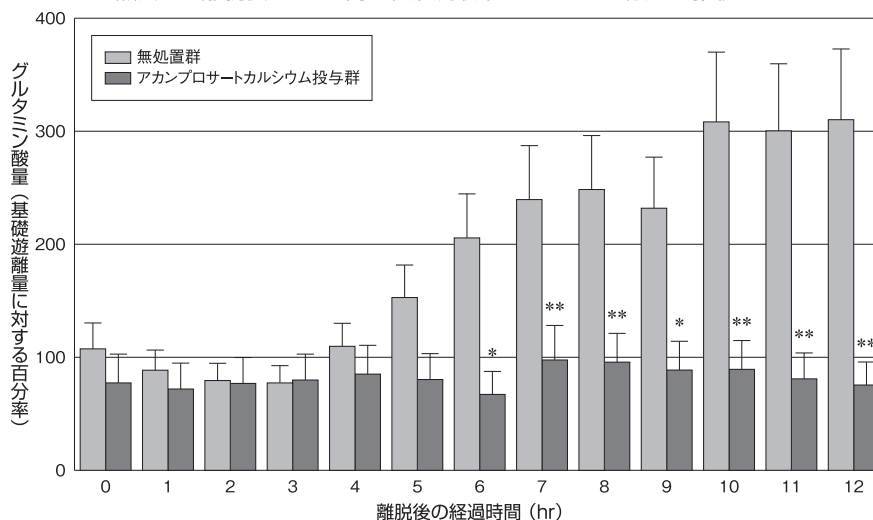


各カラムは CPP スコアの平均値±標準偏差 (n=8) を表す。媒体は蒸留水を投与した。
: p<0.01 (Student's t-test), **: p<0.01 (Williams-test, エタノールによる条件付け(+)の蒸留水投与群との比較)
ns: 有意差なし (Student's t-test)
CPPスコア: [ホストテスト時の「条件づけ部屋」への滞在時間(秒)] - [プレテスト時の「条件づけ部屋」への滞在時間(秒)]

3) マイクロダイアリス法を用いたラット側坐核灌流液中のグルタミン酸量に対する作用¹⁰⁾

Dahchourらは、エタノール蒸気を吸入させた依存モデルを用い、エタノールから離脱した時のラット側坐核灌流液中のアミノ酸のうち、アスパラギン酸、アルギニン、タウリン、アラニン及びγ-アミノ酪酸(GABA)量に変化はなく、グルタミン酸量が増加したことを明らかにした。それに対して、アカンプロサートカルシウムをエタノール蒸気の吸入期間中に反復経口投与した場合には、グルタミン酸量の増加は認められなかった。

エタノール蒸気から離脱後のラット側坐核灌流液中のグルタミン酸量の推移



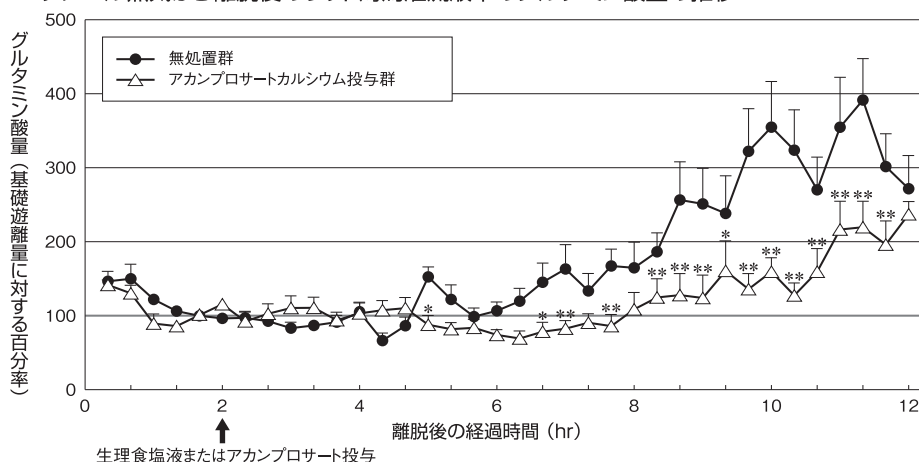
各値は平均値±標準偏差(n=7)を示す。

*: p<0.05, **: p<0.01 (vs無処置群, Fisherの最小有意差法)

4) マイクロダイアリス法を用いたラット海馬灌流液中のグルタミン酸量に対する作用¹¹⁾

DahchourとWittelは上記モデルを発展させたエタノール身体依存モデルを用い、エタノールから離脱後にアカンプロサートカルシウムを投与したときのラット海馬灌流液中のグルタミン酸量に対する影響を検討した。その結果、エタノール無処置ラットでは、アカンプロサートカルシウムを腹腔内投与してもグルタミン酸量に影響はなかった。エタノール蒸気から1回目の離脱(W1)時に対照群のグルタミン酸は基礎値の2~3倍に増加したが、アカンプロサートカルシウム投与群はほとんど基礎値のまま推移し、対照群より有意に低かった。さらに、3回目の離脱(W3)時のマイクロダイアリスでは対照群のグルタミン酸量は3~4倍に増加し、アカンプロサートカルシウム投与群では有意に低かった。

エタノール蒸気から離脱後のラット海馬灌流液中のグルタミン酸量の推移



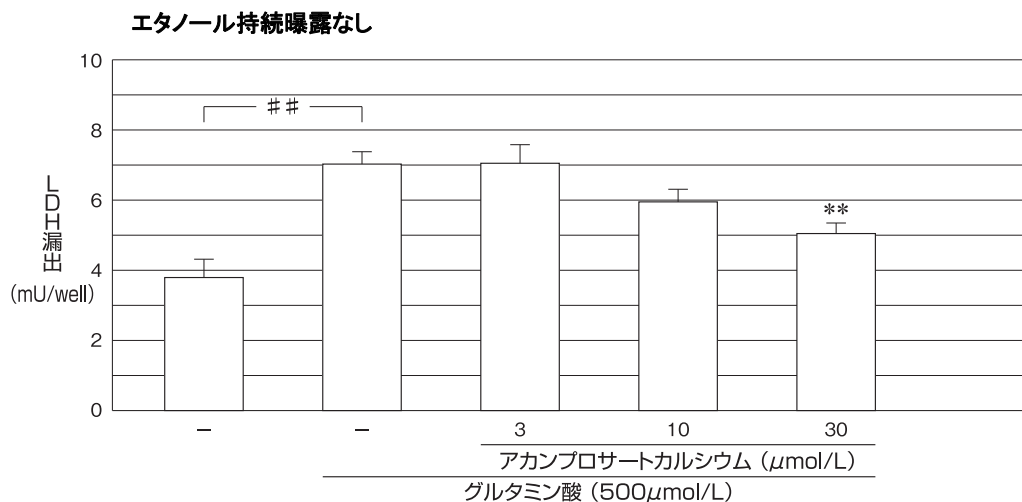
3回目の離脱(W3)時

各値は平均値±標準偏差(n=8)を示す。

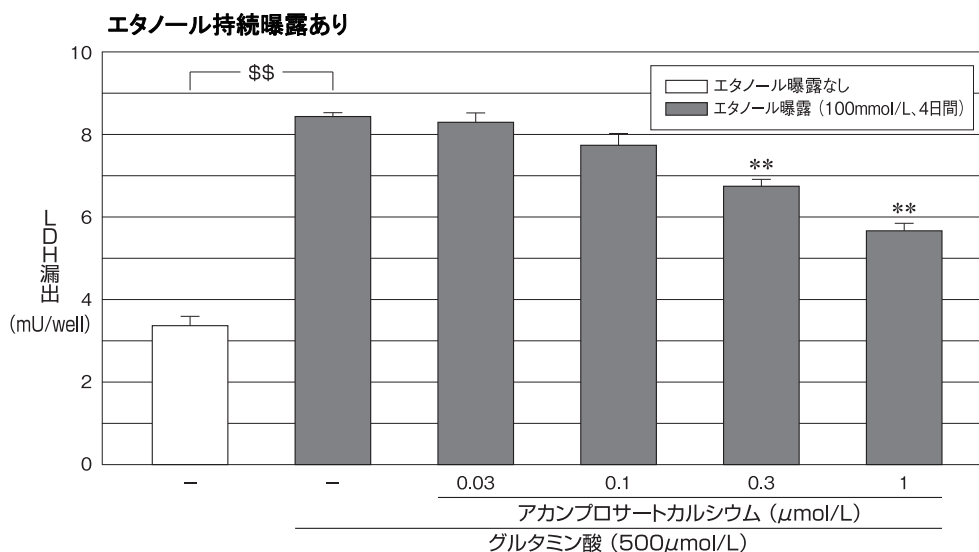
*: p<0.05, **: p<0.01 (vs生理食塩液投与群, Fisherの最小有意差法)

5) グルタミン酸刺激誘発反応に対する作用⁹⁾

ラット大脳皮質初代培養神経細胞におけるグルタミン酸刺激に対する作用をアカンプロサートカルシウムは抑制した。エタノール曝露なしでのグルタミン酸刺激では50%阻害濃度(IC₅₀)値が19.2 μmol/L(95%信頼区間: 6.49~31.9 μmol/L)であったのに対し、エタノール持続曝露(100mmol/L、4日間)した神経細胞では0.731 μmol/L(95%信頼区間: 0.492~0.969 μmol/L)のIC₅₀値でグルタミン酸刺激誘発細胞障害を抑制した。



各カラムは平均値±標準偏差(n=6)を示す。
 ## : p<0.01(Studentのt-検定)、** : p<0.01 (vs同条件のアカンプロサートカルシウム非存在群、Dunnetの多重比較検定)



各カラムは平均値±標準偏差(n=6)を示す。
 \$\$: p<0.01(Welchのt-検定)、** : p<0.01 (vs同条件のアカンプロサートカルシウム非存在群、Dunnetの多重比較検定)

5) 各種受容体、トランスポーター及びイオンチャネルに対する作用⁹⁾

アミノ酸系神経伝達物質であるグルタミン酸、γ-アミノ酪酸(GABA)及びグリシンの受容体及びトランスポーターに対し、1 μmol/L前後のアカンプロサートカルシウムは結合実験及び取り込み実験において直接作用を示さなかった。その他、アミン系やアセチルコリンなどの主要な神経系の神経伝達物質受容体及びトランスポーターに対しても作用を示さなかった。Ca²⁺、K⁺及びNa⁺チャネルへの直接作用もなかった。

(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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

国内第Ⅱ相試験(NS11/P2/01)⁷⁾では、一部のアルコール依存症患者(1332mg/日群19例、1998mg/日群17例)で、血漿中濃度と有効性について検討を行った。その結果、有効性を示した(完全断酒)患者の血漿中濃度(4、12、24週もしくは中止時)は、1332mg/日群9例で0~1280ng/mL、1998mg/日群13例で74.4~2240ng/mLであった。一方、有効性を示さなかった(飲酒あり)患者は1332mg/日群8例で0~567ng/mL、1998mg/日群4例で121~543ng/mLであった。有効性を示した患者の血漿中濃度の最大値が高かったが、本剤の有効性と血漿中濃度の関係は明確でなかった。

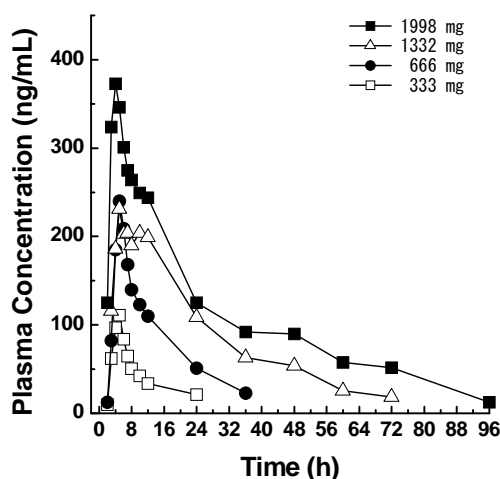
(2) 最高血中濃度到達時間

次項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与(NS11/P1/01)⁴⁾

健康成人男性(各10例)に本剤333~1998mgを絶食下で単回経口投与した場合、血漿中未変化体濃度は4.4~6.8時間で最高に達し、14.9~20.4時間の半減期で消失した。血漿中濃度は用量増加とともに上昇し、 $AUC_{0-\infty}$ は用量にほぼ比例して増加した。



健康成人男性に本剤333、666、1332、1998mgを
単回経口投与(絶食)後の血漿中未変化体濃度推移
(各点は10例の平均値)

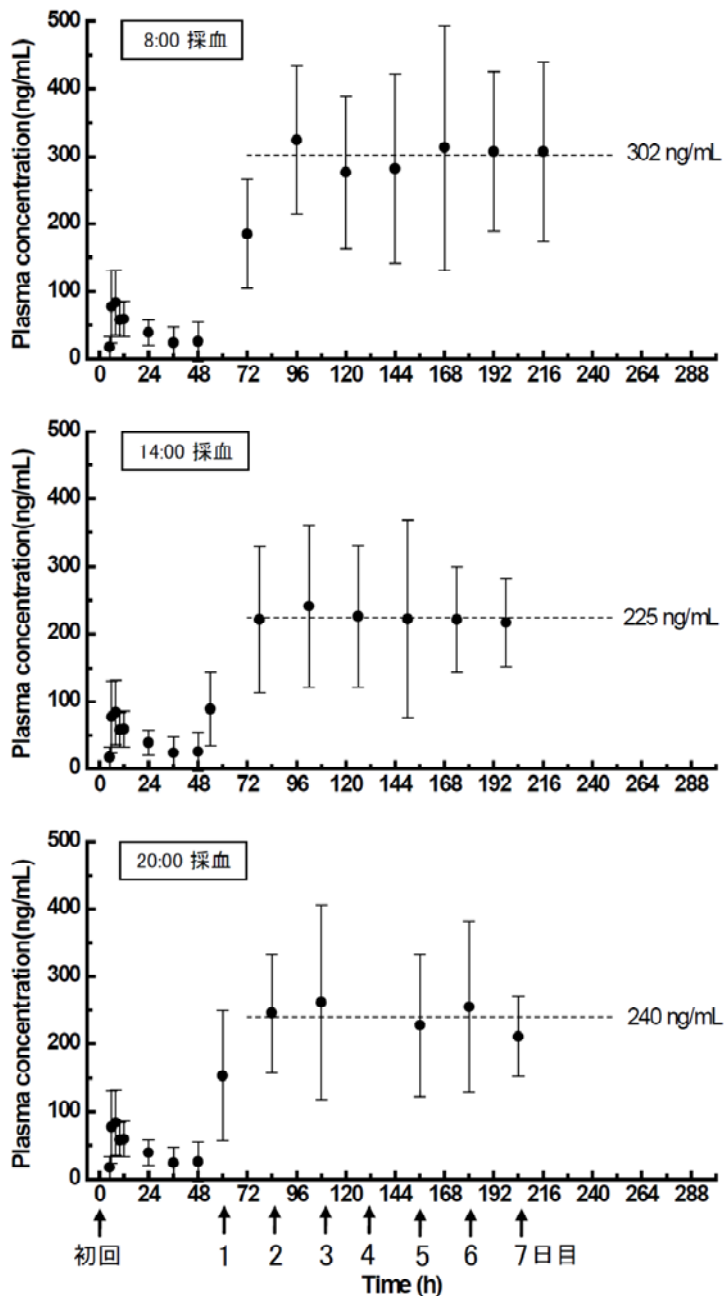
健康成人男性に本剤333、666、1332、1998mgを単回経口投与
(絶食)後の血漿中未変化体濃度に基づく薬物動態パラメータ値

用量 (mg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2,\beta}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)
333	123 ± 45	4.40 ± 0.70	16.9 ± 5.9	1650 ± 620
666	293 ± 174	5.30 ± 1.83	14.9 ± 8.8	3760 ± 1410
1332	290 ± 120	6.80 ± 3.43	20.4 ± 15.1	8400 ± 3890
1998	443 ± 207	5.20 ± 2.74	19.8 ± 15.4	10700 ± 5600

平均値±標準偏差(n=10)

2) 反復投与(NS11/P1/02⁵⁾)

健康成人男性10例を対象に本剤666mgを食後に1日目は単回投与、3日目から9日目までは1日3回反復投与、10日目(最終日)は単回投与した後の薬物動態を検討した。初回投与後及び反復投与時の各投与(8:00、14:00、20:00)前の血漿中未変化体濃度を以下に示す。血漿中未変化体濃度は反復投与2日目からほぼ一定で推移したことから、アカンプロサートは投与後速やかに定常状態に達するものと推測された。



健康成人男性に本剤を1回666mg、1日3回(6-6-12時間間隔)

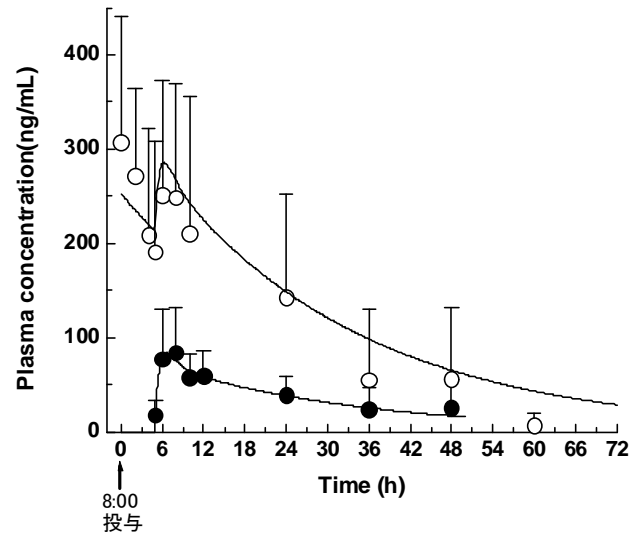
7日間反復投与後の血漿中未変化体濃度推移

各点は10例の平均値±標準偏差

時間は初回投与からの時間を示す。

点線及び濃度値は反復投与2～7日目までの平均値

初回投与後の血漿中未変化体濃度に2-コンパートメントモデル式を当てはめて解析し、1日3回7日間反復投与した後の濃度推移を予測したところ、薬物動態パラメータ値に実測値と予測値の間で差は認められなかった。



健康成人に本剤を1回666mg、1日3回7日間反復投与後
8日目に666mgを1回経口投与(最終投与)した後の血漿中未変化体濃度
○:最終投与 ●:初回投与

曲線は初回経口投与後の血漿中未変化体濃度(平均値)を2-コンパートメントモデルにより解析して算出した予測値、各点は実測値(10例の平均値+標準偏差)

健康成人に本剤を1回666mg、1日3回7日間反復投与した後、8日目に666mgを1回経口投与した後の血漿中未変化体濃度に基づく薬物動態パラメータ値

パラメータ	実測値	予測値
C_{max} (ng/mL)	298 ± 106	286
t_{max} (h)	7.80 ± 6.29	6.26
$t_{1/2, \beta}$ (h)	10.9 ± 4.8	20.1
AUC_{0-10h} (ng·h/mL)	2440 ± 1100	2460
AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	4910 ± 2720	5160
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	7360 ± 5170	9480

平均値±標準偏差(n=10)

予測値は初回投与後の血漿中未変化体濃度(平均値)を2-コンパートメントモデルにより解析して得られた反復投与時の濃度推移より算出した値

3) 高齢者 (NS11/P1/03⁶⁾)

本剤666mgを健康高齢男性(67~80歳)10例に食後単回経口投与した。健康非高齢男性(22~29歳)10例の薬物動態パラメータと比較した場合、健康高齢者の血漿中濃度は高く推移し、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ約2及び2.3倍に増加した。

健康高齢者又は非高齢者に本剤666mgを単回経口投与
(食後)後の血漿中未変化体濃度に基づく薬物動態パラメータ値

パラメータ	高齢者	非高齢者
C_{max} (ng/mL)	217 ± 118 ^a	108 ± 45
t_{max} (h)	14.4 ± 15.0	8.20 ± 2.20
$t_{1/2, \beta}$ (h)	37.5 ± 46.8	36.7 ± 42.5
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	9750 ± 8690	4280 ± 5030

平均値±標準偏差 (n=10)

a: 非高齢者と比較して有意差あり (P=0.0189、対応のないt検定)

4) 腎障害患者 (Sennesael¹²⁾)

本剤666mgを中等度(クレアチニンクリアランス30~60mL/min)及び高度(クレアチニンクリアランス30mL/min未満)の腎障害患者と健康成人(各6例)に絶食下で単回経口投与し、薬物動態パラメータを比較した。中等度及び高度の腎障害患者の C_{max} は健康成人のそれぞれ約2及び4倍であり、消失半減期は約1.8及び2.6倍に延長した(外国人)。

腎障害患者及び健康成人に本剤666mgを単回経口投与
(絶食下)後の血漿中未変化体濃度に基づく薬物動態パラメータ値

パラメータ	健康成人	中等度腎障害患者	高度腎障害患者	3群比較
C_{max} (ng/mL)	198 ± 38	398 ± 78	813 ± 109 ^{Cb}	P<0.001 (1)
t_{max} (h)	5.83 ± 1.33	4.33 ± 0.76	23.33 ± 7.67 ^{Aa}	P<0.05 (2)
$t_{1/2}$ (h)	18.21 ± 3.21	33.35 ± 6.58	46.62 ± 12.85 ^A	P<0.05 (2)
CL/F (L/h)	184.00 ± 25.84	66.50 ± 18.19 ^B	15.83 ± 4.51 ^{Bb}	P<0.01 (2)
CL _R (L/h)	10.05 ± 1.22	3.29 ± 0.85 ^B	1.10 ± 0.21 ^{Ba}	P<0.01 (2)
U _{0-96h} (%)	5.57 ± 0.79	4.26 ± 0.63	6.19 ± 0.76	NS (1)

平均値±標準偏差 (n=6)

A: P<0.05, B: P<0.01, C: P<0.001 (健康成人との検定、Mann and Whitney U test)

a: P<0.05, b: P<0.01 (中等度腎障害患者との検定、Mann and Whitney U test)

(1) One Way ANOVA, (2) Kruskal-Wallis test

CL/F: 経口投与時の見かけの全身クリアランス

CL_R: 腎クリアランス

U: 尿中排泄率

5) 肝障害患者 (Haug¹³⁾)

軽度から中等度の肝障害患者(Child-Pugh分類:A群、B群)と健康成人(各6例)に本剤を絶食下で反復経口投与(666mgを1日3回)し、薬物動態パラメータを比較した。肝障害患者と健康成人の薬物動態に差は認められなかった(外国人)。

肝障害患者及び健康成人に本剤666mgを1日3回7日間反復経口投与後、
8日目に1日1回経口投与した後の血漿中未変化体濃度に基づく薬物動態パラメータ値

パラメータ	Days	肝障害患者 A群	肝障害患者 B群	健康成人	3群間比較 ^a P値	D1からの変化の 3群間比較 ^a P値
[血液]						
C _{max} (ng/mL)	D1	352 ± 134	388 ± 120	360 ± 66	P=0.72	
	D7	588 ± 241	683 ± 508	644 ± 386	P=0.98	P=0.95
	D8	556 ± 317	601 ± 601	534 ± 195	P=0.85	P=0.64
t _{max} (h)	D1	16.3 ± 9.3	13.7 ± 8.7	15.3 ± 6.4	P=0.80	
	D7	13.7 ± 11.6	9.3 ± 10.0	7.3 ± 4.4	P=0.81	P=0.80
	D8	3.8 ± 2.1	6.2 ± 5.1	3.5 ± 0.5	P=0.51	P=0.56
t _{1/2} (h)	D8	12.9 ± 7.1	20.0 ± 19.8	13.0 ± 2.9	P=0.85	-
AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	D1	4046 ± 2067	3596 ± 897	3973 ± 836	P=0.75	-
	D7	7002 ± 3822	10956 ± 10398	9728 ± 5491	P=0.75	-
AUC _{0-24h} D7/D1	-	2.0 ± 1.5	2.9 ± 2.3	2.4 ± 1.3	P=0.75	-
[尿]						
A _e (mg/day)	D6	91.0 ± 28.4	110.6 ± 73.5	98.1 ± 39.0	P=0.61	-
	D7	87.5 ± 43.1	119.8 ± 62.6	91.2 ± 47.8	P=0.48	-

平均値±標準偏差(n=6)

a:Kruskal Wallis nonparametric test

-:算出せず

A_e:尿中排泄量

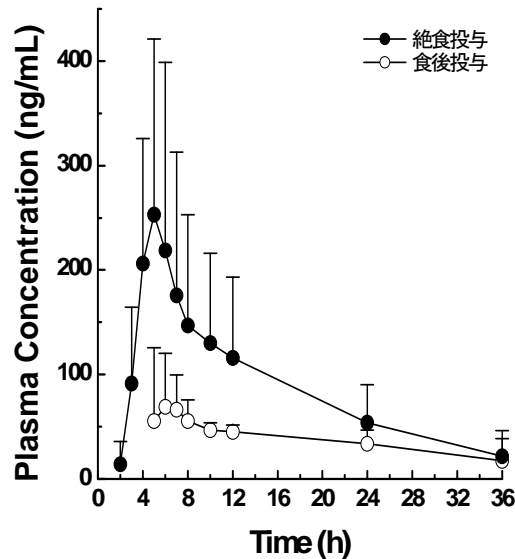
(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響(NS11/P1/01⁴⁾)

本剤666mgを健康成人男性9例に絶食下または食後条件下で単回経口投与し、薬物動態パラメータを比較した。絶食下では食後投与と比較して、C_{max}で約3倍、AUC_{0-∞}で約2倍上昇した。また、食後投与時の未変化体の累積尿中排泄率(0~96時間)は2.84%と絶食投与時(6.09%)の1/2以下に低下しており、血漿中濃度の結果と同様に食事による吸収量の低下が示された。



健康成人男性に本剤666mg経口(絶食又は食後)
投与後の血漿中未変化体濃度(各点は9例の平均値+標準偏差)

健康成人男性に本剤666mgを経口投与後の
血漿中未変化体濃度に基づく薬物動態パラメータ値

投与条件	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2,\beta}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$MRT_{0-\infty}$ (h)
絶食	312 ± 173	5.22 ± 1.92	14.1 ± 9.0	3880 ± 1440	24.7 ± 14.1
食後	97.2 ± 50.1	6.89 ± 2.71	20.9 ± 21.8	2220 ± 2140	34.0 ± 32.6

平均値±標準偏差(n=9)

Student's t-test

C_{max} : P=0.0042、 t_{max} : P=0.2029、 $t_{1/2,\beta}$: P=0.3379、 $AUC_{0-\infty}$: P=0.0147、 $MRT_{0-\infty}$: P=0.3134

健康成人男性に本剤666mgを経口投与後の未変化体の累積尿中排泄率

投与条件	累積尿中排泄率(%)					
	0~12h	0~24h	0~36h	0~48h	0~72h	0~96h
絶食	3.16±2.38	4.66±3.28	5.40±3.41	5.84±3.27	6.08±3.13	6.09±3.13
食後	0.95±0.49	1.90±0.65	2.44±0.67	2.76±0.83	2.84±0.93	2.84±0.93

平均値±標準偏差(n=9)

2) 併用薬の影響

① アルコールとの相互作用-反復経口投与-(Lucker¹⁴⁾)

健康成人男性12例を対象にプラセボ又は本剤666mgを1日3回2日間反復経口投与、3日目に単回経口投与した後のアルコールの体内動態を検討した。2群2期のクロスオーバー試験で実施し、各投与間には1週間の休薬期間を設けた。その結果、本剤及びプラセボ投与群間で、アルコールの C_{max} 、 t_{max} 及び AUC_{0-t} に有意な差は認められなかったことから、アカンプロサートはアルコールの体内動態に影響を及ぼさないことが示唆された(外国人)。

② アルコールとの相互作用-単回経口投与-(Dewland III¹⁵⁾)

健康成人男性12例を対象に本剤1332mgを単回経口投与した後の薬物動態に及ぼすアルコール摂取の影響を検討した。2群2期のクロスオーバー試験で実施し、各投与間には7日以上 of 休薬期間を設けた。その結果、アルコール併用群及び非併用群間で、 C_{max} 、 t_{max} 、 $t_{1/2}$ 、 AUC_{0-48h} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び尿中排泄量に有意な差は認められなかったことから、アカンプロサートの薬物動態はアルコールにより影響を受けないことが示唆された(外国人)。

③ ジスルフィラムとの相互作用(Dewland V¹⁶⁾)

健康成人男性20例を対象に本剤1998mg/日を反復経口投与した後の薬物動態に及ぼすジスルフィラム(抗酒薬)併用の影響を検討した。2群2期のクロスオーバー試験で実施し、各投与間には14日以上 of 休薬期間を設けた。その結果、Day7(本剤単独投与)とDay14(本剤とジスルフィラムを併用投与)の両群間でAUC、 C_{max} 、定常状態における血漿中濃度(C_{ss})及び t_{max} に有意な差は認められず、ジスルフィラムはアカンプロサートの薬物動態に影響を及ぼさないことが示唆された。一方、ジスルフィラムの薬物動態に及ぼすアカンプロサートの影響については、ジスルフィラムとその代謝物の測定が困難であったため、検討できなかった(外国人)。

④ ジアゼパムとの相互作用(Decourt I¹⁷⁾)

健康成人男性16例を対象にジアゼパム(抗不安薬)を食前に反復経口投与した時の薬物動態に及ぼす本剤の反復投与の影響を検討した。同時にアカンプロサートの薬物動態に及ぼすジアゼパム併用の影響も検討した。2群2期のクロスオーバー試験で実施し、各投与間には10日間の休薬期間を設けた。その結果、ジアゼパム単独投与時(Day7)のジアゼパム及びノルジアゼパム(ジアゼパムの代謝物)の AUC_{0-24h} 、平均血漿中濃度(C_{av})は、本剤併用時(Day14)に比べて、それぞれ86.6%及び70.7%と低値であった。これは、ジアゼパム及びノルジアゼパムの半減期が長く、Day7には定常状態に達していないためと考えられた。また、アカンプロサートの AUC_{0-24h} は、本剤単独投与時(Day7)が8717ng·h/mL、ジアゼパム併用時(Day14)が8773ng·h/mLと、両者に有意差は認められず、ジアゼパムはアカンプロサートの薬物動態に影響を与えなかった(外国人)。

⑤ イミプラミンとの相互作用(Decourt II¹⁸⁾)

健康成人男性16例を対象にイミプラミン(抗うつ薬)を単回経口投与した後の薬物動態に及ぼす本剤の反復投与の影響を検討した。2群2期のクロスオーバー試験で実施し、各投与間には10日間の休薬期間を設けた。その結果、イミプラミンの $t_{1/2}$ が本剤併用時に有意に減少したが、他のパラメータ(C_{max} 、 t_{max} 及びAUC)に有意な差は認められなかった。よって、イミプラミン単回投与後のイミプラミン及びデシプラミン(イミプラミンの代謝物)の薬物動態は、アカンプロサートにより影響を受けないことが示唆された(外国人)。

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

2-コンパートメントモデル式を当てはめ解析した。(NS11/P1/02⁵⁾)

(2) 吸収速度定数

K_{01} : 1.189 hr⁻¹(NS11/P1/02⁵⁾)

(3) バイオアベイラビリティ

海外で、静脈内及び経口投与後のAUCより求めた本剤の絶対的バイオアベイラビリティは11%であった(Fourtillan II¹⁹⁾)。また、アカンプロサートカルシウムを水溶液として投与した場合と比較して、相対的バイオアベイラビリティが約1/2に低下し、吸収が最高4時間遅延した(Fourtillan I²⁰⁾)。

(4) 消失速度定数

K_{10} : 0.062 hr⁻¹ (NS11/P1/02⁵⁾)

(5) クリアランス

CL/F: 2981mL/min [経口投与]、263mL/min [静脈内投与] (Fourtillan II¹⁹⁾)

(6) 分布容積

アカンプロサートカルシウムを健康成人男性に静脈内投与した後の分布容積は72~109 Lであった。(Fourtillan II¹⁹⁾, Caplain²¹⁾)

(7) 血漿蛋白結合率

ヒト血漿蛋白に対するアカンプロサート(0.1~10 μg/mL)の結合率は限外ろ過法で1%以下であった²²⁾。

3. 吸収

国内外で、健康成人男性に本剤を単回経口投与(絶食)したとき、投与後4~10時間でC_{max}に達した。海外で、静脈内及び経口投与時のAUCより算出したバイオアベイラビリティは11%であった。

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

<参考>

雄性ラットに³⁵S-アカンプロサートカルシウムを20mg/kg単回経口投与後2及び4時間では、脳への放射能の分布が確認された²³⁾。

(2) 血液-胎盤関門通過性

<参考>

妊娠ラットに¹⁴C-アカンプロサートカルシウムを100mg/kg単回経口投与したときの母体組織への放射能の分布傾向は非妊娠ラットと類似していた。妊娠ラットにおける羊水、胎盤及び胎児中の放射能濃度は母体血漿中より低く、アカンプロサートの胎盤・胎児移行性は低かった²³⁾。

(3) 乳汁への移行性

<参考>

授乳中ラットに¹⁴C-アカンプロサートカルシウムを経口投与した後の乳汁中放射能濃度は、投与後4時間で乳汁/血漿比が1前後を示し、乳汁中への放射能の移行が認められた²³⁾。

(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

<参考>

雄性ラットに¹⁴C-アカンプロサートカルシウムを100mg/kg単回経口投与したときの放射能の組織分布を検討した。放射能が排泄及び代謝組織、消化管並びに脳の各部位から検出された²³⁾。

組織及び臓器	AUC ($\mu\text{g eq}\cdot\text{h}/\text{g}$)	C_{max} ($\mu\text{g eq.}/\text{g}$)	t_{max} (h)	AUC organ/ AUC plasma
血漿 ^a	42.9	3.09	0.5	1
血液 ^a	35.7	2.58	1	0.83
腎臓	664	33.7	0.5	15.5
脾臓	102	46.6	0.5	2.38
肝臓	178	8.65	4	4.16
脂肪	67.3	20.5	0.5	1.57
副腎	47.0	3.86	1	1.10
リンパ節	55.3	2.85	1	1.29
甲状腺	44.0	2.53	48	1.03
精巣	14.1	2.25	0.5	0.33
骨髄	39.0	2.98	4	0.91
涙腺	36.4	1.23	4	0.85
肺	31.3	2.25	0.5	0.73
脾臓	25.9	7.31	0.5	0.60
筋肉	23.3	4.08	0.5	0.54
心臓	19.2	1.87	0.5	0.45
眼球	17.5	0.826	4	0.41
胸腺	16.9	2.26	0.5	0.39
骨	16.3	1.4	0.5	0.38
脳	7.28	0.755	0.5	0.17
嗅球	10.8	0.68	0.5	—
延髄	7.43	0.443	4	—
視床下部、視床	6.85	0.399	0.5	—
海馬	6.80	0.351	1	—
中脳	6.70	0.397	0.5	—
小脳	6.64	0.406	0.5	—
大脳皮質	5.92	0.394	0.5	—
線条体	5.10	0.307	0.5	—

a: $\mu\text{g eq}\cdot\text{h}/\text{mL}$ (AUC)、 $\mu\text{g eq.}/\text{mL}$ (C_{max})

—: 算出せず

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

アカンプロサートカルシウムは、生体内で代謝を受けず未変化体として排泄される²⁴⁾。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

該当資料なし

<参考>

In vitro 薬物代謝試験

ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro* のチトクロームP-450(CYP)阻害試験で、アカンプロサートカルシウムはCYP1A2、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4に対する阻害作用を示さず、初代培養ヒト肝細胞において、CYP1A2及び3A4の酵素誘導をしなかった²⁵⁾。

(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比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

アカンプロサートカルシウムの主要排泄経路は腎排泄である。

(2) 排泄率

- ・ 国内で、健康成人男性に本剤333～1998mgを単回経口投与(絶食)した場合、投与後96時間までの累積尿中排泄率は4.99～7.49%であり、用量間で差は認められなかった(NS11/P1/01⁴⁾)。
- ・ 海外で、健康成人男性に¹⁴C-アカンプロサートカルシウム1320mgを単回経口投与(非絶食)した場合、放射能が糞便中に88.2%、尿中に11.0%が排泄された(Scott²⁶⁾)。
- ・ 海外で、健康成人男性にアカンプロサートカルシウム333mgを単回静脈内投与した場合、72時間後までに96～113%が未変化体として尿中に排泄された(Caplain²¹⁾)。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

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(原則禁忌を含む)

禁忌(次の患者には投与しないこと)

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 高度の腎障害のある患者[排泄遅延により、高い血中濃度が持続するおそれがある。]

(解説)

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴がある場合、本剤の投与により再び過敏症を起こす可能性が高いと考えられる。本剤の投与に際しては、患者に問診等を行い、本剤の成分に対し過敏症の既往歴がある患者には投与しないこと。

本剤には以下が含まれている。

有効成分: アカンプロサートカルシウム

添加剤: クロスポビドン、結晶セルロース、ケイ酸マグネシウム、デンプングリコール酸ナトリウム、二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、メタクリル酸コポリマーLD、タルク、プロピレングリコール

2. 国内臨床試験(第Ⅱ相、第Ⅲ相)では、高度の腎障害を有する患者への投与経験はなく、海外の添付文書では、高度の腎障害を有する患者は禁忌に設定されている。本剤の主要排泄経路は腎臓であり、高度の腎障害を有する患者では排泄遅延により、血中濃度が高い状態で持続するおそれがあることから、海外の添付文書を参考に高度の腎障害のある患者を禁忌に設定した。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「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使用上の注意とその理由

「Ⅴ.治療に関する項目」の項参照。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 軽度から中等度の腎障害のある患者[排泄遅延により血中濃度が上昇するおそれがある。(「重要な基本的注意」、「薬物動態」の項参照)]
- (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。]
- (3) 高齢者[血中濃度が上昇するおそれがある。(「高齢者への投与」の項参照)]
- (4) 高度の肝障害のある患者[使用経験がない。]

(解説)

- (1) 本剤の主要排泄経路は腎臓であり、軽度から中等度の腎障害のある患者では排泄遅延により血中濃度が上昇するおそれがあるので、慎重に投与すること。
- (2) 本剤との因果関係は明らかではないが、国内外臨床試験あるいは海外の製造販売後の安全性情報として、自殺念慮、自殺企図等が報告されている。自殺に関連する有害事象は生命に関わる安全上重大な事項であるため、本剤投与時に十分注意すべき事項であると考え、設定した。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では、自殺念慮、自殺企図があらわれることがあるので、慎重に投与すること。

- (3) 高齢者を対象とした国内臨床試験(第I相)で、高齢者での血中濃度が健康成人と比較して高くなった。高齢者では腎機能等が低下していることが多く、血中濃度が上昇するおそれがあるので、慎重に投与すること。
- (4) 国内臨床試験では、高度の肝障害を有する患者は除外されており、有効性及び安全性が確認されていないことから、高度の肝障害を有する患者への注意喚起を行うことが望ましいと考え、設定した。高度の肝障害のある患者に投与する場合には、慎重に投与すること。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 本剤は、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。
- (2) 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、本剤を投与する際には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。
- (3) 患者及びその家族等に自殺念慮、自殺企図等の行動の変化があらわれることのリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。
- (4) 中等度の腎障害のある患者では、排泄遅延により血中濃度が上昇するおそれがあるので、減量を考慮するとともに、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。(「薬物動態」の項参照)

(解説)

- (1) 本剤は、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。本剤を投与する医師には、診断基準等に基づき適切な患者選択を行い、患者の状態に応じて適切な治療を行うなど、アルコール依存症の治療に関する十分な知識や経験が必要である。
- (2) 一般にアルコール依存症には、自殺、うつ病等の安全性上重大な症状が合併することが知られている。また、アルコール依存症は、気分障害、てんかん、自殺、摂食障害、不安障害、人格障害等を伴うことが報告されている。本剤との因果関係は必ずしも明らかではないが、国内外臨床試験あるいは海外の製造販売後の安全性情報において、自殺念慮、自殺企図等が報告されており、致命的な経過をたどった事例も報告されている。本剤を投与する際には、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等適切な処置を行うこと。
- (3) 自殺念慮、自殺企図等の行動の変化があらわれることのリスク等は患者自身が認識できない場合も考えられる。したがって、アルコール依存症の患者に本剤を投与する際には、患者だけでなく、その家族(それに代わる適切な者を含む)等にそれらのリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。
- (4) 本剤の主要排泄経路は腎臓であり、中等度の腎障害のある患者では、排泄遅延により血中濃度が上昇するおそれがあるので、減量を考慮するとともに、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。万一、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等適切な処置を行うこと。

7. 相互作用

- (1) 併用禁忌とその理由
該当しない
- (2) 併用注意とその理由
該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

副作用

国内臨床試験において、安全性評価対象症例199例中37例(18.6%)に副作用が認められた。主な副作用は、下痢28例(14.1%)、傾眠、腹部膨満、嘔吐 各2例(1.0%)であった。(承認時)

(解説)

国内臨床試験(第Ⅱ相、第Ⅲ相)においては、安全性評価対象症例199例中37例(18.6%)に副作用が認められた。そのうち、1%以上認められたものを主な副作用として記載した。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

1) アナフィラキシー(頻度不明^{注1)})

全身性皮疹、発疹、蕁麻疹、口内炎、喉頭痙攣、息切れ等の症状を伴うアナフィラキシー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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 血管浮腫(頻度不明^{注1)})

舌腫脹、リンパ節腫脹等の症状を伴う血管浮腫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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注1): 海外添付文書で記載のある副作用のため頻度不明。

(解説)

海外の添付文書に記載されており、海外の製造販売後の安全性情報としても報告されている副作用のうち、「アナフィラキシー」及び「血管浮腫」については、重症化すると生命を脅かすこともあるため、特に注意を要する副作用として「重大な副作用」の項に記載し注意喚起した。「アナフィラキシー」には全身性皮疹、発疹、蕁麻疹、口内炎、喉頭痙攣、息切れ等の症状を伴うことがある。また、「血管浮腫」には舌腫脹、リンパ節腫脹等の症状を伴うことがある。本剤が投与されたら、観察を十分に行うとともに、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

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 ^{注1)}
精神神経系			傾眠	不安、頭痛、精神運動亢進	
消化器		下痢	腹部膨満、嘔吐	便秘、悪心、鼓腸、過敏性腸症候群、口内炎	腹痛
肝臓				γ-GTP増加	
皮膚 ^{注2)}				湿疹、乾癬	蕁麻疹、そう痒症、斑状丘疹状皮疹
その他				浮腫、末梢性浮腫	不感症、勃起不全、リビドー減退・亢進

注1): 海外で認められた副作用のため頻度不明

注2): 投与を中止すること。

(解説)

国内臨床試験において1件以上認められた副作用を記載した。また、海外の添付文書において、注意喚起されている副作用を頻度不明として記載した。ただし、類似の副作用は1つの用語にまとめた。なお、「皮膚」の項に記載した副作用については、一般的に過敏症や重篤な皮膚障害の初期症状と考えられるものも含まれており、重篤な転帰をたどるおそれがあることから、これらの副作用があらわれた場合には、投与を中止すること。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験における全副作用発現状況(承認時)

	合計	国内第Ⅱ相試験	国内第Ⅲ相試験
安全性評価対象例数	199例	36例	163例
副作用発現例数(発現率)	37例(18.6%)	9例(25.0%)	28例(17.2%)

器官別副作用の種類	発現例数(%)		
	合計	国内第Ⅱ相試験	国内第Ⅲ相試験
精神障害	1 (0.5%)	1 (2.8%)	-
不安	1 (0.5%)	1 (2.8%)	-
神経系障害	4 (2.0%)	4 (11.1%)	-
頭痛	1 (0.5%)	1 (2.8%)	-
精神運動亢進	1 (0.5%)	1 (2.8%)	-
傾眠	2 (1.0%)	2 (5.6%)	-
胃腸障害	32 (16.1%)	8 (22.2%)	24 (14.7%)
腹部膨満	2 (1.0%)	1 (2.8%)	1 (0.6%)
便秘	1 (0.5%)	1 (2.8%)	-
下痢	28 (14.1%)	7 (19.4%)	21 (12.9%)
鼓腸	1 (0.5%)	-	1 (0.6%)
過敏性腸症候群	1 (0.5%)	-	1 (0.6%)
悪心	1 (0.5%)	-	1 (0.6%)
口内炎	1 (0.5%)	-	1 (0.6%)
嘔吐	2 (1.0%)	-	2 (1.2%)
皮膚および皮下組織障害	2 (1.0%)	-	2 (1.2%)
湿疹	1 (0.5%)	-	1 (0.6%)
乾癬	1 (0.5%)	-	1 (0.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.0%)	1 (2.8%)	1 (0.6%)
浮腫	1 (0.5%)	-	1 (0.6%)
末梢性浮腫	1 (0.5%)	1 (2.8%)	-
臨床検査	1 (0.5%)	-	1 (0.6%)
γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加[γ -GTP増加]	1 (0.5%)	-	1 (0.6%)

MedDRA/J Ver. 14.1により集計

[]内は添付文書(使用上の注意)掲載用語

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

禁忌(次の患者には投与しないこと)
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
重大な副作用
アナフィラキシー(頻度不明)
全身性皮疹、発疹、蕁麻疹、口内炎、喉頭痙攣、息切れ等の症状を伴うアナフィラキシー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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9. 高齢者への投与

高齢者への投与
高齢者においては血中濃度が上昇するおそれがあるので、減量を考慮するとともに、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。(「薬物動態」の項参照)

(解説)

高齢者を対象とした国内臨床試験(第I相)で、高齢者での血中濃度が健康成人と比較して高くなった。一般に高齢者では腎機能等の生理機能が低下していることが多く、血中濃度が上昇するおそれがあるので、高齢者へ投与する場合には、減量を考慮するとともに、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。万一、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等への投与
(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。
[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
(2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。
[ヒト母乳中への本剤の移行は不明であるが、動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。]

(解説)

国内臨床試験において、妊婦、産婦及び授乳婦等への使用経験はない。

- (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。したがって、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。
- (2) 本剤のヒトでの乳汁移行は不明であるが、ラットを用いた動物実験で乳汁移行が報告されているので、授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。

11. 小児等への投与

小児等への投与
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する有効性、安全性は確立していない。(使用経験がない)

(解説)

国内外の臨床試験では18歳未満の患者に投与されておらず、小児等に対する安全性は確立していない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

過量投与

徴候、症状:過量投与时にみられる主な症状は下痢であると考えられる。

処置:解毒剤は知られていない。症状に応じて適切な処置を行うこと。

(解説)

国内臨床試験では、アカンプロサートカルシウムの過量投与は認められていない。海外の安全性調査(臨床試験及び製造販売後の自発報告)では、29例の過量投与が報告されている。そのほとんどは故意的なものであり、多くの場合、併用薬剤やアルコールとともに服用されていた。アカンプロサートカルシウム単独もしくはアルコールとの併用での過量投与では腹痛あるいは下痢が各1例認められたが、いずれも回復した。また、アカンプロサートカルシウムをそれぞれ10、15、28、30、56gを過量投与された5例では無症状であった。

14. 適用上の注意

適用上の注意

服用時:

本剤は腸溶性のフィルムコーティング錠であるため、かんだり、割ったり、砕いたりせずにそのまま服用するよう指導すること。

薬剤交付時:

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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

(解説)

腸溶性の製剤として適切に服用されるために設定した。本剤は腸溶性のフィルムコーティング錠であるため、かんだり、割ったり、砕いたりせずにそのまま服用するよう指導すること。

PTP(Press Through Package)包装の薬剤に共通する注意であり、日薬連発第240号(平成8年3月27日付)及び第304号(平成8年4月18日付)の「PTP誤飲対策について」に基づき記載した。PTPシートから薬剤を取り出さずに飲み込むことによって、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症が併発したという誤飲事故が報告されているので、本剤の交付時には、PTPシートから取り出して服用するよう指導すること。

15. その他の注意

その他の注意

海外で実施されたアルコール依存症患者を対象とした本剤の計11のプラセボ対照臨床試験において、自殺念慮、自殺企図等の自殺関連有害事象の発現割合は、短期投与試験(90日～6ヵ月)で本剤群1.4%(19/1317例)、プラセボ群0.5%(6/1186例)、長期投与試験(48週～12ヵ月)で本剤群2.4%(17/702例)、プラセボ群0.8%(4/520例)であり、相対リスク比は、短期投与試験で2.85(95%信頼区間:1.14-7.12)、長期投与試験で3.15(95%信頼区間:1.07-9.30)であった。

(解説)

自殺念慮、自殺企図等の自殺関連有害事象については、「慎重投与」の項並びに「重要な基本的注意」の項において注意喚起している。これらに関連した情報を提供する必要があると考え、「その他の注意」に記載した。

16. その他

特になし

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」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響

ラットにアカンプロサートカルシウム2000mg/kgを経口投与したときに一過性の体温低下が認められたが、それ以外の中枢作用は認められなかった。

試験項目	動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	性別及び動物数	特記すべき所見
中枢神経系 ^a	ラット	経口	0, 80, 400, 2000	雄 6	2000mg/kg: 泥状便又は水様便といった消化管への影響及び体温低下
抗侵害作用 ^b	マウス		0, 200, 400	雄 10	単独で影響なし モルヒネ(4mg/kg、腹腔内投与)の抗侵害作用に影響なし
セロトニン活性(抑制) ^c			0, 200, 400	雄 10	影響なし
セロトニン活性(増強) ^d			0, 200, 400	雄 6	影響なし

a: 機能観察総合評価法を用いて一般症状及び行動を観察

b: ホットプレート法

c: L-5-ヒドロキシトリプトファン(400mg/kg、腹腔内投与)誘発首振り運動

d: L-5-ヒドロキシトリプトファン(25mg/kg、皮下投与)誘発首振り運動

2) 呼吸器系に及ぼす影響

ラットにアカンプロサートカルシウム2000mg/kgを経口投与したときに呼吸数減少、1回換気量増加及び分時換気量増加が認められた。

試験項目	動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	性別及び動物数	特記すべき所見
呼吸器系	ラット	経口	0, 80, 400, 2000	雄 6	2000mg/kg: 呼吸数の減少、1回換気量及び分時換気量の増加

3) 心血管系に及ぼす影響

In vitro 試験において300 μmol/Lまでヒトether-a-go-go関連遺伝子(hERG)チャネル電流やイヌ心臓プルキンエ線維における活動電位波形への影響はなく、イヌへの経口投与においても1000mg/kgまで心拍数、血圧及び心電図パラメータに影響はなかった。

試験項目	細胞種又は動物種	投与経路	適用量又は投与量	性別及び動物数	特記すべき所見
hERG電流	hERG安定発現HEK293細胞	<i>in vitro</i>	0, 30, 100, 300 μmol/L	4	影響なし
摘出心臓プルキンエ標本	イヌ	<i>in vitro</i>	0, 30, 100, 300 μmol/L	雌 4	心筋活動電位波形に影響なし
心血管系		経口	0, 40, 200, 1000mg/kg	雄 4	心血管系に影響なし 200mg/kg ≤ : 軟便 1000mg/kg : 泥状便

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	性別及び各群の動物数	最大非致死量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)
マウス	経口	0, 6000, 7000, 8000, 9000, 10000	雄 10 雌 10	7000	LD ₅₀ : 8370
	静脈内	0, 250, 500, 750, 875, 1000	雄 10 雌 10	250	LD ₅₀ : 771
ラット	経口	0, 5000, 5750, 6600, 7600, 8750	雄 10 雌 10	< 5000	LD ₅₀ : 6160
	静脈内	0, 125, 250, 500, 750, 1000	雄 10 雌 10	250	LD ₅₀ : 730
ウサギ	経口	600	雄 5	600	> 600
イヌ		①500, 1000, 2000, 5000 ^a ②2500 ^b	①雄 1 雌 1 ②雄 1 雌 1	5000	> 5000

a: 500, 1000及び2000mg/kgを用量漸増で各1日、その後11日間は5000mg/kg

b: 2500mg/kgを10日間

(2) 反復投与毒性試験

ラット、イヌ及びサルへの反復経口投与において、軟便、下痢便などの便性状の変化が認められたほか、イヌでは嘔吐、ラットでは尿pHの低下、尿中蛋白及びヘモグロビンの増加、BUNの増加が認められた。高用量を投与した際には、イヌでは嘔吐物や便に赤色物の混入が認められ、ラットでは腎障害による死亡が認められた。また、アカンプロサートカルシウムはカルシウム塩であるため、血中及び尿中カルシウムの増加がラット及びイヌで認められたのに加え、高用量を投与したラットでは腎臓を含めた各器官・組織への石灰沈着が認められた。

動物種	投与経路・期間	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)
ラット	経口・3カ月	0, 320, 960, 2400	2400
	経口・26週	0, 320, 960, 2400	< 320
イヌ	経口・4週	0, 750, 1500, 3000	< 750
	経口・26週	0, 250, 500, 1000	< 250
	経口・39週	0, 80, 400, 2000	80
サル	経口・7日間	1000	< 1000

(3) 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

- ① マウスにおいて、アカンプロサートカルシウム投与の影響は認められなかった。
- ② ラットにおいて、1000mg/kgで雄の親動物に軟便などの変化が認められたが、それ以外にアカンプロサートカルシウム投与の影響は認められなかった。

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験成績 無毒性量(mg/kg)
マウス	経口	0, 320, 960, 2400	親動物の生殖能、胚・胎児、出生児: 2400
ラット		0, 50, 225, 1000	親動物の一般毒性: 雄225、雌1000 親動物の生殖能、胚・胎児、出生児: 1000

2) 胚・胎児発生に関する試験

- ① マウス及びラットにおいて、アカンプロサートカルシウム投与の影響は認められなかった。
- ② アカンプロサートカルシウムにエタノールを併用投与したラット(用量: アカンプロサートカルシウム単独2000mg/kg、エタノール4000mg/kgとの併用50、300及び2000mg/kg、エタノール4000mg/kgの単独)において、エタノールを単独投与した群の母動物で自発運動の低下及び摂餌量の減少がみられ、胎児では体重の減少に加えて内臓検査で胸腺の頸部遺残の増加、骨格検査で骨化遅延が認められた。アカンプロサートカルシウムとエタノールの併用群で認められた母動物毒性及び胚・胎児毒性はエタノール単独群と同程度ないし軽度であり、アカンプロサートカルシウムはエタノールによる胚・胎児毒性を増強させなかった。
- ③ ウサギ(New Zealand White種)において、母動物に軟便及び肛門周囲の被毛の汚れ、摂餌量の減少並びに体重の増加抑制が1000mg/kg群で認められたが、母動物の生殖能及び胎児には異常は認められなかった。

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験成績 無毒性量 (mg/kg)
マウス	経口	0, 320, 960, 2400	母動物の一般毒性及び生殖能: 2400 胚・胎児: 2400
ラット		0, 50, 300, 2000	母動物の一般毒性及び生殖能: 2000 胚・胎児: 2000
	経口 (エタノール併用投与)	0, 50, 300, 2000 (エタノール 4000)	エタノールによって誘発される胚・胎児 毒性を増強させなかった。
ウサギ	経口	0, 100, 300, 1000	母動物の一般毒性: 300 母動物の生殖能、胚・胎児: 1000

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

マウス及びラットにおいて、アカンプロサートカルシウムの投与による影響はみられなかった。

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験成績 無毒性量 (mg/kg)
マウス	経口	0, 320, 960, 2400	母動物の一般毒性及び生殖能: 2400 出生児: 2400
ラット		0, 50, 300, 2000	母動物の一般毒性及び生殖能: 2000 出生児: 2000

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性試験

In vitro 試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験並びに哺乳類細胞を用いる遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験を実施した。また、*in vivo* 試験として、マウスを用いる小核試験を実施した。その結果、アカンプロサートカルシウムは生体内で遺伝毒性を示さないと判断された。

2) がん原性試験

マウスでは91週間(用量:0、25、100及び400mg/kg)及び104週間(用量:0、400、1200及び3600mg/kg)、ラットでは104週間(用量:0、25、100及び400mg/kg)の混餌投与によるがん原性試験を実施した。アカンプロサートカルシウムの投与に関連した腫瘍の発生は認められなかった。

3) 依存性試験

以下の結果より、アカンプロサートカルシウムは精神依存形成能を有しないと判断された。

- ① サルを用いた薬物自己投与試験において、アカンプロサートカルシウムによる強化効果は認められなかった。
- ② サル及びハトを用いた薬物弁別試験において、アカンプロサートカルシウムによる弁別刺激反応は認められなかった。
- ③ マウスを用いた条件づけ場所嗜好性試験において、アカンプロサートカルシウムは報酬効果及び嫌悪効果を示さなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤: 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: 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限: 3年(安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

気密容器、室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

該当しない

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 14. 適用上の注意」の項参照。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

PTP 100錠、500錠

バラ 500錠

7. 容器の材質

PTP 包装

ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

バラ包装

容器: ポリエチレン、キャップ: ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬: なし

同 効 薬: 本剤以外に「アルコール依存症患者における断酒維持の補助」を適応とする医薬品はない。

9. 国際誕生年月日

1987年7月24日(フランス)

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日: 2013年3月25日

承認番号: 22500AMX00874000

11. 薬価基準収載年月日

2013年5月24日

12. 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

13. 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

14. 再審査期間

8年：2013年3月25日～2021年3月24日

15. 投与期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
レグテクト錠333mg	122437501	1190022H1020	622243701

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) Pelc I, et al.:Br J Psychiatry. 1997;171:73-7
- 2) Paille FM, et al.:Alcohol Alcohol. 1995;30:239-47
- 3) Sass H, et al.:Arch Gen Psychiatry. 1996;53:673-80
- 4) 社内資料:国内第 I 相 健康成人における単回経口投与試験(NS11/P1/01)
- 5) 社内資料:国内第 I 相 健康成人における反復経口投与試験(NS11/P1/02)
- 6) 社内資料:国内第 I 相 健康高齢者(65 歳以上)における反復経口投与試験(NS11/P1/03)
- 7) 社内資料:国内第 II 相 プラセボ対照単盲検探索的試験(NS11/P2/01)
- 8) 社内資料:国内第 III 相 プラセボ対照二重盲検比較試験(NS11/P3/01)
- 9) 社内資料:アカンプロサートカルシウムの薬理試験(非臨床)
- 10) Dahchour A., et al.:Psychiatry Res. 1998;82:107-14
- 11) Dahchour A., et al.:Alcohol Clin Exp Res. 2003;27:465-70
- 12) 社内資料:海外第 I 相 腎障害患者における単回経口投与試験(Sennesael)
- 13) 社内資料:海外第 I 相 肝障害患者における反復経口投与試験(Haug)
- 14) 社内資料:海外第 I 相 アルコールとの相互作用検討試験-反復経口投与-(Lucker)
- 15) 社内資料:海外第 I 相 アルコールとの相互作用検討試験-単回経口投与-(Dewland III)
- 16) 社内資料:海外第 I 相 ジスルフィラムとの相互作用検討試験-反復経口投与-(Dewland V)
- 17) 社内資料:海外第 I 相 ジアゼパムとの相互作用検討試験-反復経口投与-(Decourt I)
- 18) 社内資料:海外第 I 相 イミプラミンとの相互作用検討試験-反復経口投与-(Decourt II)
- 19) 社内資料:海外第 I 相 健康成人における単回及び反復経口投与試験-BA-(Fourtillan II)
- 20) 社内資料:海外第 I 相 水溶液と腸溶錠のバイオアベイラビリティ検討試験(Fourtillan I)
- 21) 社内資料:海外第 I 相 健康成人における単回静脈内投与試験-排泄-(Caplain)
- 22) 社内資料:¹⁴C-アカンプロサートカルシウムの *in vitro* タンパク結合試験
- 23) 社内資料:アカンプロサートカルシウムの薬物動態試験(非臨床)
- 24) 社内資料:¹⁴C-アカンプロサートカルシウム投与後のヒト代謝物の検討
- 25) 社内資料:*In vitro* におけるヒトチトクローム P-450(CYP)阻害及び酵素誘導試験
- 26) 社内資料:海外第 I 相 健康成人における ¹⁴C-アカンプロサートカルシウム単回経口投与試験(Scott)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤の外国における承認・販売状況を以下に示す。本剤は、2012年10月現在、アルコール依存症患者の断酒維持の補助剤として、28カ国で承認、24カ国で販売されている。

本剤の外国における承認・販売状況

国名	商品名	承認年月日	販売年月日
アルゼンチン	Campral	1997. 05. 15	2000. 03. 01
オーストラリア	Campral	1999. 08. 02	2000. 05. 01
オーストリア	Campral	1996. 04. 25	1996. 11. 01
ベルギー	Campral	1996. 08. 29	1997. 04. 01
カナダ	Campral	2007. 03. 16	2007. 07. 30
チリ	Campral	1997. 09. 30	2003. 02. 01
チェコ	Campral	1998. 11. 25	1999. 01. 01
デンマーク	Campral	1999. 11. 09	2000. 03. 01
フランス	Aotal Campral	1987. 07. 24 1994. 11. 07	1989. 02. 13 -
ドイツ	Campral	1995. 12. 11	1996. 03. 15
ホンコン	Campral	1998. 12. 28	-
アイルランド	Campral	1996. 02. 16	1996. 06. 01
イタリア	Campral	1999. 04. 12	2010. 06. 21
ルクセンブルグ	Campral	1995. 12. 20	1997. 06. 01
モーリシャス	Campral	1998. 12. 16	-
オランダ	Campral	1995. 11. 14	1996. Q2*
ノルウェイ	Campral	1997. 06. 24	1999. 06. 01
ポーランド	Campral	1998. 07. 28	1999. 04. 10
ポルトガル	Campral	1996. 05. 11	-
セルビア	Campral	2009. 04. 01	2010. 01. 01
スロバキア	Campral	1999. 10. 28	2000. 05. 01
南アフリカ	Besobrail	2001. 02. 06	-
スペイン	Campral	1996. 12. 05	1997. 09. 01
スウェーデン	Campral	1996. 09. 13	1997. 08. 01
スイス	Campral	1995. 08. 29	1995. 11. 01
トルコ	Campral	2003. 11. 19	2004. 06. 01
イギリス	Campral	1995. 12. 18	1996. 05. 01
アメリカ	Campral	2004. 07. 29	2005. 01. 11

* Q2: 第2四半期

外国における効能・効果及び用法・用量

	欧州製品情報概要 (SmPC)	米国添付文書
効能・効果	Campral ECはアルコール依存症患者の断酒を維持することを適応症としている。その使用はカウンセリングの受診と併用すべきである。	Campralの適応は、治療開始時に断酒をしているアルコール依存症患者に対する断酒維持である。Campralによる治療は、心理社会的治療を含む総合的な管理プログラムの一部でなければならない。 Campral治療を開始する前に解毒を実施せず、断酒できなかった被験者において、Campralの断酒維持効果は認められなかった。また、複数薬物乱用者において、Campralの断酒維持効果は適切に評価されていない。
用法・用量	成人：年齢18～65歳 体重60kg以上の患者 食事と共に1回2錠、1日3回（朝食時、昼食時および夕食時、各2錠） 体重60kg未満の患者 食事と共に1日4錠を3回に分割投与（朝食時に2錠、昼食時および夕食時、各1錠） 小児および高齢者： Campral ECは小児および高齢者には投与されるべきではない。 推奨投与期間は1年間。 Campral ECは、アルコールの離脱症状に対する治療期間が終了したら、直ちに投与を開始し、患者の飲酒が再発した場合においても、薬剤の維持投与が推奨される。	Campralの推奨用量は、333mg錠×2錠（毎回666mg）の1日3回投与である。一部の患者では、より低い用量で有効性が示される可能性がある。 食事に関係なく投薬してもよいが、臨床試験では食事と共に投与されており、毎日定期的に3回の食事をとる患者においては、食事と共に投与することが推奨される。 アルコールの離脱症状に対する治療が終了し、患者が断酒を達成した後、できるだけ早期にCampral投与を開始すべきである。飲酒が再発した場合においても、Campral投与を継続すべきである。Campral投与は総合的な心理社会的治療プログラムの一部として行わなければならない。

2. 外国における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する外国情報 (FDA、オーストラリア分類)

	分類
FDA:Pregnancy Category	C(2012年1月)
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B2(2015年7月)

参考：分類の概要

FDA:Pregnancy Category

C: Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

B2: Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。[ヒト母乳中への本剤の移行は不明であるが、動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。]

(2) 小児等に関する記載

出典	記載内容
米国添付文書 (2012年1月)	Pediatric Use The safety and efficacy of Campral have not been established in the pediatric population.
欧州製品情報概要 (2015年5月)	Paediatric population Acamprosate should not be used in children

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び欧州製品情報概要 (SmPC) とは異なる。

【使用上の注意】「小児等への投与」

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する有効性、安全性は確立していない(使用経験がない)。

XⅢ. 備 考

その他の関連資料

該当資料なし

製造販売元



日本新薬株式会社

レグテクト/RegtectはMerck Santé S.A.S.の登録商標であり、
Merck Santé S.A.S.から使用許諾を受けています。