

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019 年更新版）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<sup>®</sup>錠333mg

Regtect<sup>®</sup> 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・ 販売開始年月日	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 販売開始年月日：2013年5月27日
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 <a href="https://www.nippon-shinyaku.co.jp/medicine/product/product_index.html">https://www.nippon-shinyaku.co.jp/medicine/product/product_index.html</a>

本 I F は2020年8月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## 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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目次

<b>I. 概要に関する項目</b>		<b>V. 治療に関する項目</b>	
1. 開発の経緯.....	1	1. 効能又は効果.....	9
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 効能又は効果に関連する注意.....	9
3. 製品の製剤学的特性.....	1	3. 用法及び用量.....	10
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	2	4. 用法及び用量に関連する注意.....	10
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 臨床成績.....	10
6. RMPの概要.....	2		
<b>II. 名称に関する項目</b>		<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	
1. 販売名.....	3	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	18
2. 一般名.....	3	.....	18
3. 構造式又は示性式.....	3	2. 薬理作用.....	18
4. 分子式及び分子量.....	3		
5. 化学名（命名法）又は本質.....	3	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3	1. 血中濃度の推移.....	24
<b>III. 有効成分に関する項目</b>		2. 薬物速度論的パラメータ.....	28
1. 物理化学的性質.....	4	3. 母集団（ポピュレーション）解析..	29
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	4. 吸収.....	29
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	4	5. 分布.....	29
<b>IV. 製剤に関する項目</b>		6. 代謝.....	31
1. 剤形.....	5	7. 排泄.....	31
2. 製剤の組成.....	5	8. トランスポーターに関する情報....	31
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	5	9. 透析等による除去率.....	31
4. 力価.....	5	10. 特定の背景を有する患者.....	31
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	6	11. その他.....	33
6. 製剤の各種条件下における安定性....	7	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	7	1. 警告内容とその理由.....	34
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	2. 禁忌内容とその理由.....	34
9. 溶出性.....	7	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	34
10. 容器・包装.....	7	.....	34
11. 別途提供される資材類.....	7	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	34
12. その他.....	8	.....	34
		5. 重要な基本的注意とその理由.....	34
		6. 特定の背景を有する患者に関する注意	35
		.....	35

7. 相互作用.....	36	XII. 参考資料	
8. 副作用.....	37	1. 主な外国での発売状況.....	47
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	38	2. 海外における臨床支援情報.....	47
10. 過量投与.....	38		
11. 適用上の注意.....	39	XIII 備考	
12. その他の注意.....	39	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報.....	49
		2. その他の関連資料.....	49
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>			
1. 薬理試験.....	40		
2. 毒性試験.....	41		
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>			
1. 規制区分.....	44		
2. 有効期間.....	44		
3. 包装状態での貯法.....	44		
4. 取扱い上の注意.....	44		
5. 患者向け資材.....	44		
6. 同一成分・同効薬.....	44		
7. 国際誕生年月日.....	44		
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価 基準収載年月日、販売開始年月日 ...	44		
9. 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 .....	44		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容 .....	44		
11. 再審査期間.....	44		
12. 投薬期間制限に関する情報.....	45		
13. 各種コード.....	45		
14. 保険給付上の注意.....	45		
<b>XI. 文献</b>			
1. 引用文献.....	46		
2. その他の参考文献.....	46		

# 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體である。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 $\gamma$ -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（Pelc II<sup>1)</sup>、Paille試験<sup>2)</sup>）及び第III相試験（PRAMA試験<sup>3)</sup>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<sup>4)~8)</sup>を実施し、2013年3月に承認を取得した。

## 2. 製品の治療学的特性

- (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例に副作用が認められた。主な副作用は下痢28例、傾眠、腹部膨満、嘔吐各2例であった（承認時）。なお、重大な副作用としてはアナフィラキシー、血管浮腫が報告されている。
- (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。

## 3. 製品の製剤学的特性

該当しない

#### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	有 使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（平成 25 年 5 月 24 日保医発 0524 第 4 号） （「X. 14.保険給付上の注意」の項参照）

#### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

##### (1) 承認条件

該当しない

##### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

#### 6. RMPの概要

該当しない

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

レグテクト<sup>®</sup>錠 333mg

#### (2) 洋名

Regtect<sup>®</sup> 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)

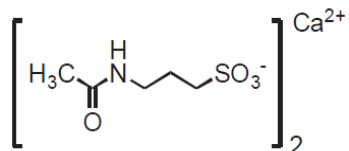
Acamprosate calcium (JAN)

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: C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>Ca N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub>

分子量: 400.48

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

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

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

該当資料なし

#### 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、定量法

定量法 : 電位差滴定法



## IV. 製剤に関する項目


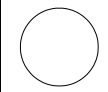
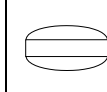
### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

剤形：錠剤（腸溶性フィルムコーティング錠）

#### (2) 製剤の外観及び性状

性状：白色、円形

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

#### (3) 識別コード

Ⓜ 130（錠剤及びPTPシートに表示）

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	レグテクト錠 333mg
有効成分	1錠中 アカンプロサートカルシウム 333mg
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

#### (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物  
ホモタウリン

## 6. 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 <sup>1)</sup>	36ヵ月	規格内 <sup>6)</sup>
				瓶包装 <sup>2)</sup>		
加速試験	40℃	75%RH		PTP包装 <sup>1)</sup>	6ヵ月	規格内 <sup>7)</sup>
				瓶包装 <sup>2)</sup>		
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 <sup>3)</sup>	9日間 <sup>5)</sup>	規格内 <sup>7)</sup>
				遮光 <sup>4)</sup>		

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/m<sup>2</sup> 以上

6) 性状、確認試験、類縁物質、溶出性、微生物限度及び定量

7) 性状、確認試験、類縁物質、溶出性及び定量

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

## 9. 溶出性

日局溶出試験法（パドル法）

## 10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

PTP 100錠、500錠

バラ 500錠

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミニウム

アルミピロー：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

瓶：ポリエチレン

## 11. 別途提供される資材類

該当しない

12. 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

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 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。
- 5.2 心理社会的治療と併用すること。
- 5.3 断酒の意志がある患者にのみ使用すること。
- 5.4 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>

5.1 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) |
- 

5.2, 5.3 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。

5.4 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。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

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。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

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。

### 4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意	
7.1	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。] [16.2.1参照]
7.2	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。] [17.1.1 参照]

#### <解説>

- 7.1 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ため、食後に服用するよう指導すること。
- 7.2 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。

### 5. 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	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) <sup>a</sup>	54	

	相	試験種類	試験番号 (試験名)	試験内容	被験者数	資料 区分
	III		NS11/P3/01	プラセボ対照二重盲検比較試験 (24 + 24週) <sup>a</sup>	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 <sup>14</sup> 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				
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	

相	試験種類	試験番号 (試験名)	試験内容	被験者数	資料区分	
II		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		
	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ヵ月 フランス） <sup>a</sup>	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） <sup>a</sup>		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ヵ月 ベルギー他） <sup>a</sup>		262
			Ladewig	プラセボ対照二重盲検比較試験（6+6ヵ月 スイス） <sup>a</sup>		61
			Poldrugo	プラセボ対照二重盲検比較試験（6+6ヵ月 イタリア） <sup>a</sup>		246
			Tempesta	プラセボ対照二重盲検比較試験（6+3ヵ月 イタリア） <sup>a</sup>		330
			UKMAS	プラセボ対照二重盲検比較試験（24+4週 イギリス） <sup>a</sup>		581
			US96.1	プラセボ対照二重盲検比較試験（24+8週 アメリカ） <sup>a</sup>		601
			Barrias	プラセボ対照二重盲検比較試験（12+6ヵ月 ポルトガル） <sup>a</sup>		302
			Besson	プラセボ対照二重盲検比較試験（12+12ヵ月 スイス） <sup>a</sup>		118
Lesch	プラセボ対照二重盲検比較試験（12+12ヵ月 オーストリア） <sup>a</sup>	448				
－	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) 臨床薬理試験

### 1) 国内第I相単回経口投与試験 (NS11/P1/01) <sup>4)</sup>

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<sub>max</sub>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) <sup>5)</sup>

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) <sup>6)</sup>

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。

(3) 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) <sup>7)</sup>

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。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

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) <sup>8)</sup>

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)

<p>主な選択基準及び除外基準</p>	<p>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。</p> <p>[主な選択基準]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>・外来患者</li> <li>・断酒継続を望む患者</li> <li>・年齢：20歳以上</li> <li>・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</li> </ul> <p>[主な除外基準]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・中間施設の入所患者</li> <li>・薬物治療が必要な精神疾患を合併している患者</li> <li>・てんかんの合併患者</li> <li>・自殺企図の既往患者</li> <li>・高度の腎障害、肝障害の合併患者</li> <li>・妊婦、授乳中の患者</li> </ul>
<p>試験方法</p>	<p>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）</p> <p>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</p>
<p>併用療法</p>	<p>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。</p>
<p>主要評価項目</p>	<p>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（<math>\gamma</math>-GTP、AST、ALT）を用いて判定した。</p>
<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） 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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>

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、<math>\chi^2</math>検定）。</p>											
	<p style="text-align: center;">完全断酒率（投与期間）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">投与群</th> <th style="text-align: center;">完全断酒率</th> <th style="text-align: center;">完全断酒率の差 (95%信頼区間)</th> <th style="text-align: center;"><math>\chi^2</math> 検定</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">本剤群</td> <td style="text-align: center;">47.2% (77/163例)</td> <td style="text-align: center;">11.3</td> <td rowspan="2" style="text-align: center;">P=0.0388</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">プラセボ群</td> <td style="text-align: center;">36.0% (59/164例)</td> <td style="text-align: center;">(0.6~21.9)</td> </tr> </tbody> </table>	投与群	完全断酒率	完全断酒率の差 (95%信頼区間)	$\chi^2$ 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)
投与群	完全断酒率	完全断酒率の差 (95%信頼区間)	$\chi^2$ 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)										
	<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、<math>\chi^2</math>検定）。</p>											
	<p style="text-align: center;">完全断酒率（追跡観察期間含む）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">投与群</th> <th style="text-align: center;">完全断酒率</th> <th style="text-align: center;">完全断酒率の差 (95%信頼区間)</th> <th style="text-align: center;"><math>\chi^2</math> 検定</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">本剤群</td> <td style="text-align: center;">38.7% (63/163例)</td> <td style="text-align: center;">7.6</td> <td rowspan="2" style="text-align: center;">P=0.1519</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">プラセボ群</td> <td style="text-align: center;">31.1% (51/164例)</td> <td style="text-align: center;">(-2.7~17.9)</td> </tr> </tbody> </table>	投与群	完全断酒率	完全断酒率の差 (95%信頼区間)	$\chi^2$ 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)
投与群	完全断酒率	完全断酒率の差 (95%信頼区間)	$\chi^2$ 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	

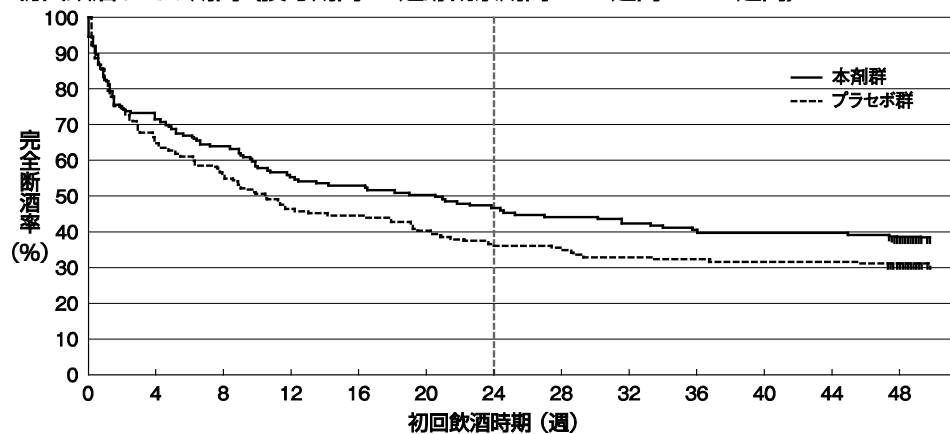
累積断酒期間率（追跡観察期間含む）

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 (%)	62.2	45.3	35.8	31.1	31.1

	完全断酒率 (%)	64.6	46.3	36.0	32.3	31.1
安全性	<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>					

## 2) 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。

## (5) 患者・病態別試験

「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照

## (6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容  
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調査・試験の概要

該当しない

## (7) その他

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<sup>27)-29)</sup>

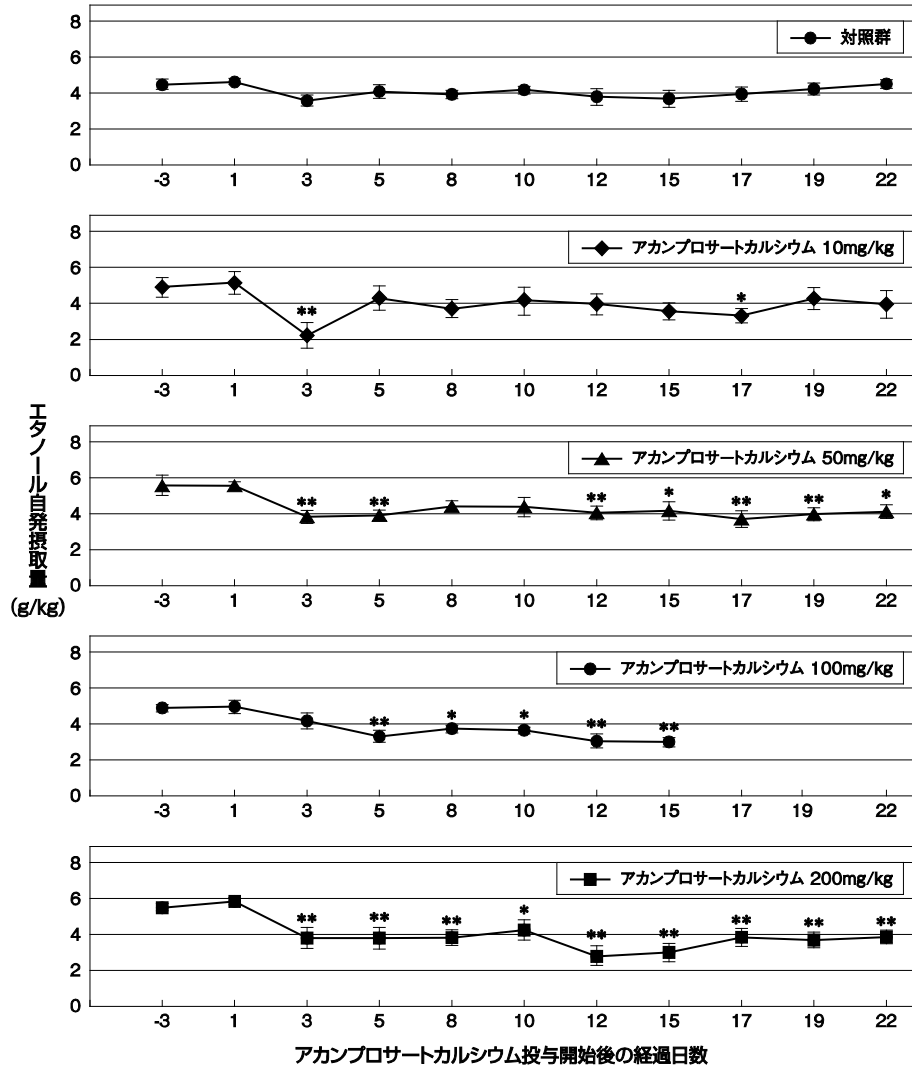
アルコール依存では、中枢神経系の主要な興奮性神経であるグルタミン酸作動性神経活動が亢進し、興奮性神経伝達と抑制性神経伝達間に不均衡が生じると考えられている。本薬の作用機序は明確ではないものの、アルコール依存で亢進したグルタミン酸作動性神経活動を抑制することで神経伝達の均衡を回復し、飲酒欲求を抑制すると推察されている。

#### (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<sup>9)</sup>

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、アカン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、アカン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。

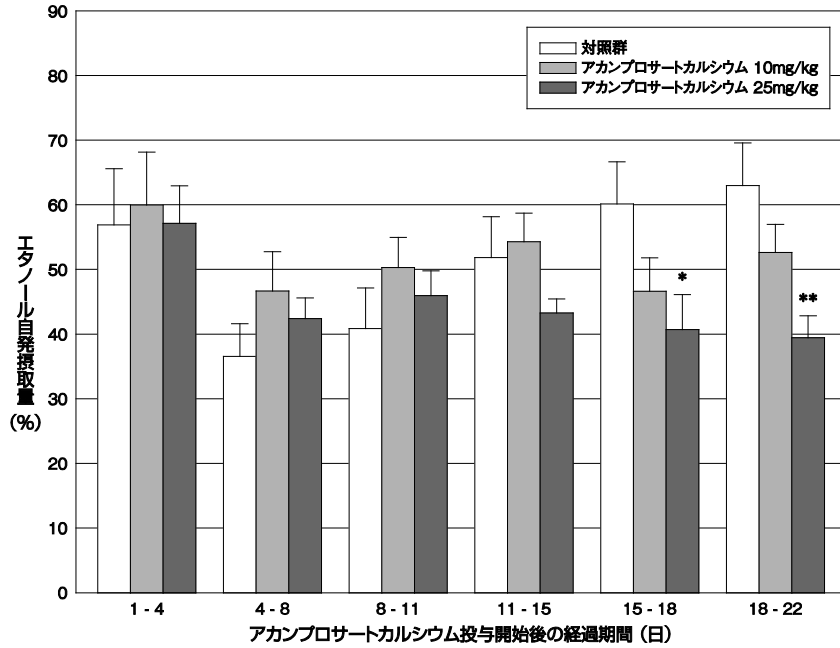
エタノールの自発摂取に対するアカンプロサートカルシウム（腹腔内投与）の作用



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；アカン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Dunnett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。

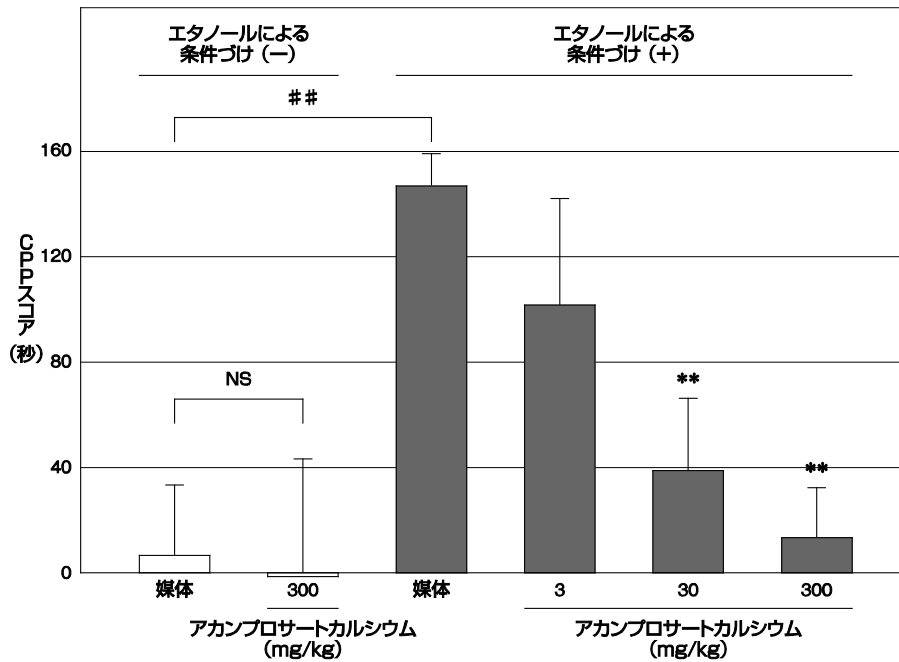
\* : p<0.05, \*\* : p<0.01 (vs 各経過期間の対照群 ; Dunnett 多重比較)

2) エタノールの報酬効果に対する作用<sup>9)</sup>

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坎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。

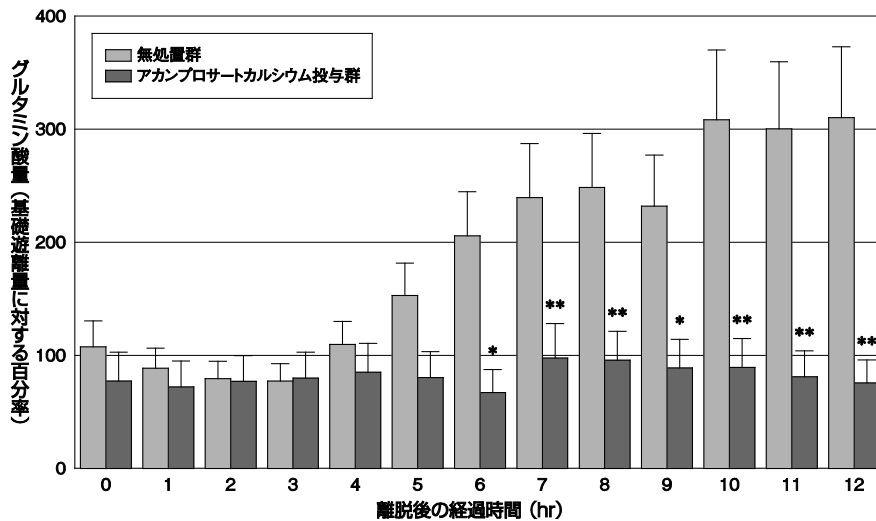
## : p<0.01(Student's t-test)、\*\* : p<0.01(Williams-test、エタノールによる条件付け(+))の蒸留水投与群との比較)

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) マイクロダイアリシ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<sup>10)</sup> 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、ア坎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

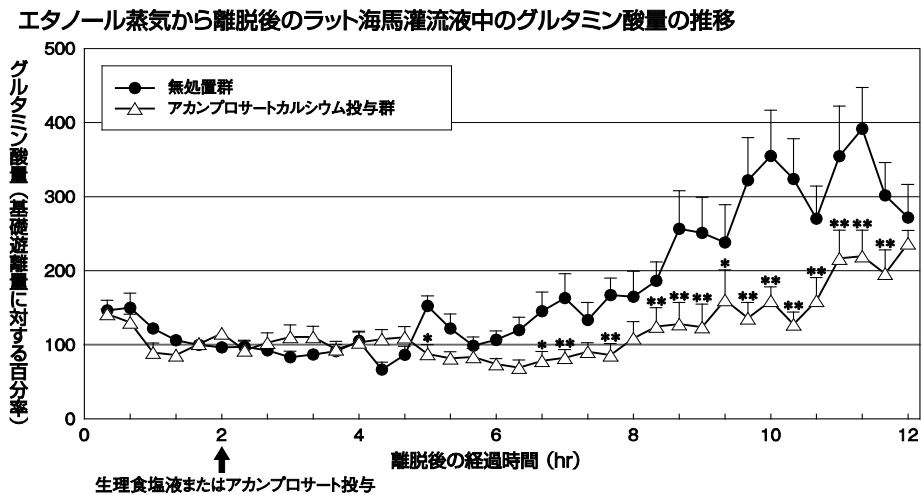


各値は平均値±標準偏差 (n=7) を示す。

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

- 4) マイクロダイアリシ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<sup>11)</sup>  
 DahchourとWitte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シ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。



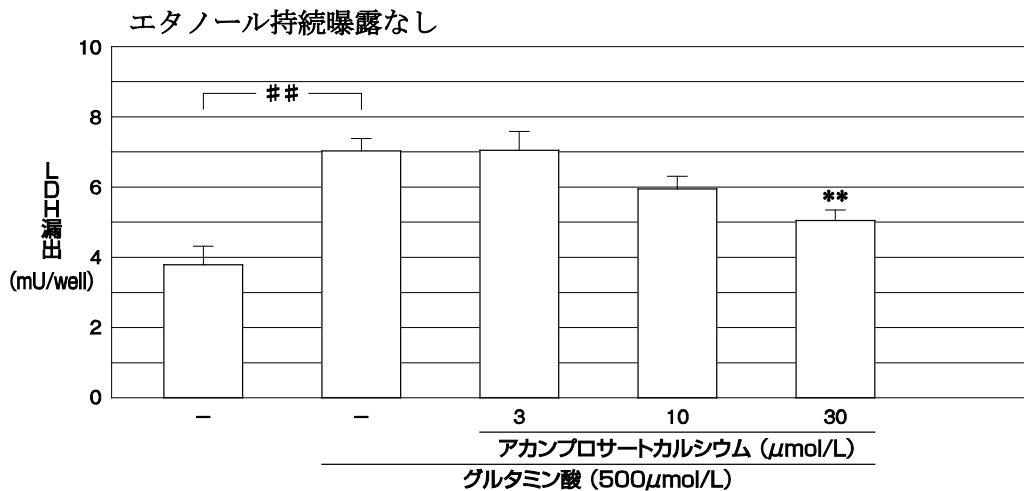
3 回目の離脱（W3）時

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)

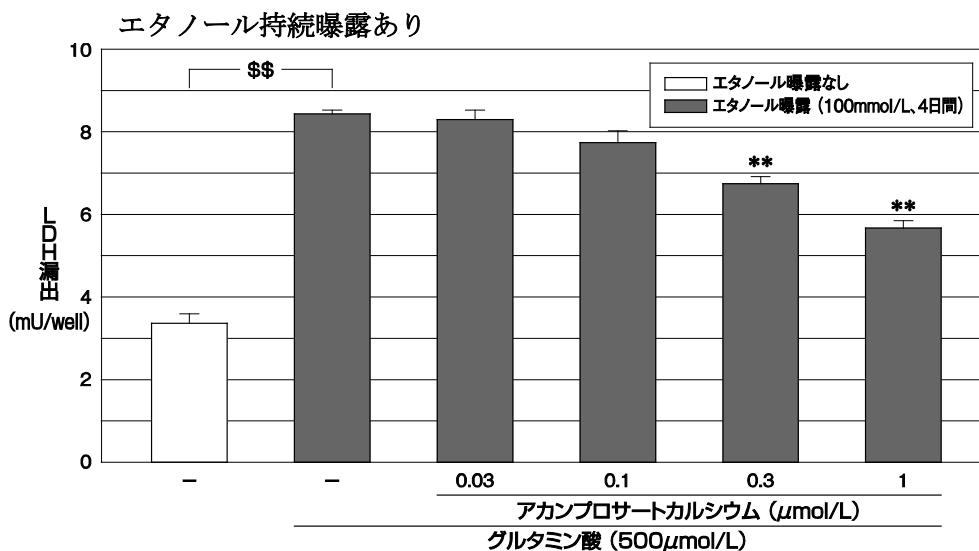
- 5) グルタミン酸刺激誘発反応に対する作用<sup>9)</sup>

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（ $IC_{50}$ ）値が $19.2\mu\text{mol/L}$ （95%信頼区間： $6.49\sim 31.9\mu\text{mol/L}$ ）であったのに対し、エタノール持続曝露（ $100\text{mmol/L}$ 、4日間）した神経細胞では $0.731\mu\text{mol/L}$ （95%信頼区間： $0.492\sim 0.969\mu\text{mol/L}$ ）の $IC_{50}$ 値でグルタミン酸刺激誘発細胞障害を抑制した。



各バラムは平均値±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)



各バラムは平均値±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)

#### 6) 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<sup>9)</sup>

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、1μmol/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。Ca<sup>2+</sup>、K<sup>+</sup>及びNa<sup>+</sup>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

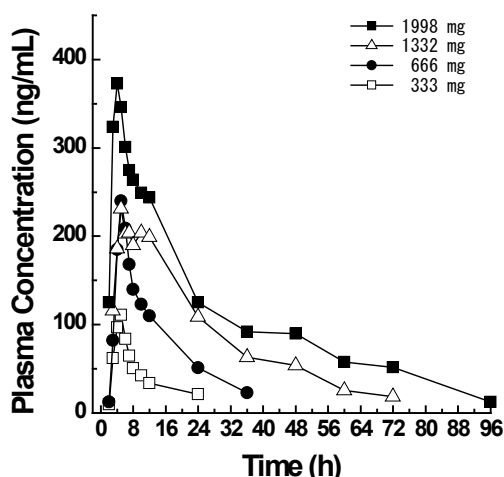
#### (1) 治療上有効な血中濃度

国内第II相試験 (NS11/P2/01) <sup>7)</sup> 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) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与 (NS11/P1/01) <sup>4)</sup>

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<sub>0-∞</sub>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)

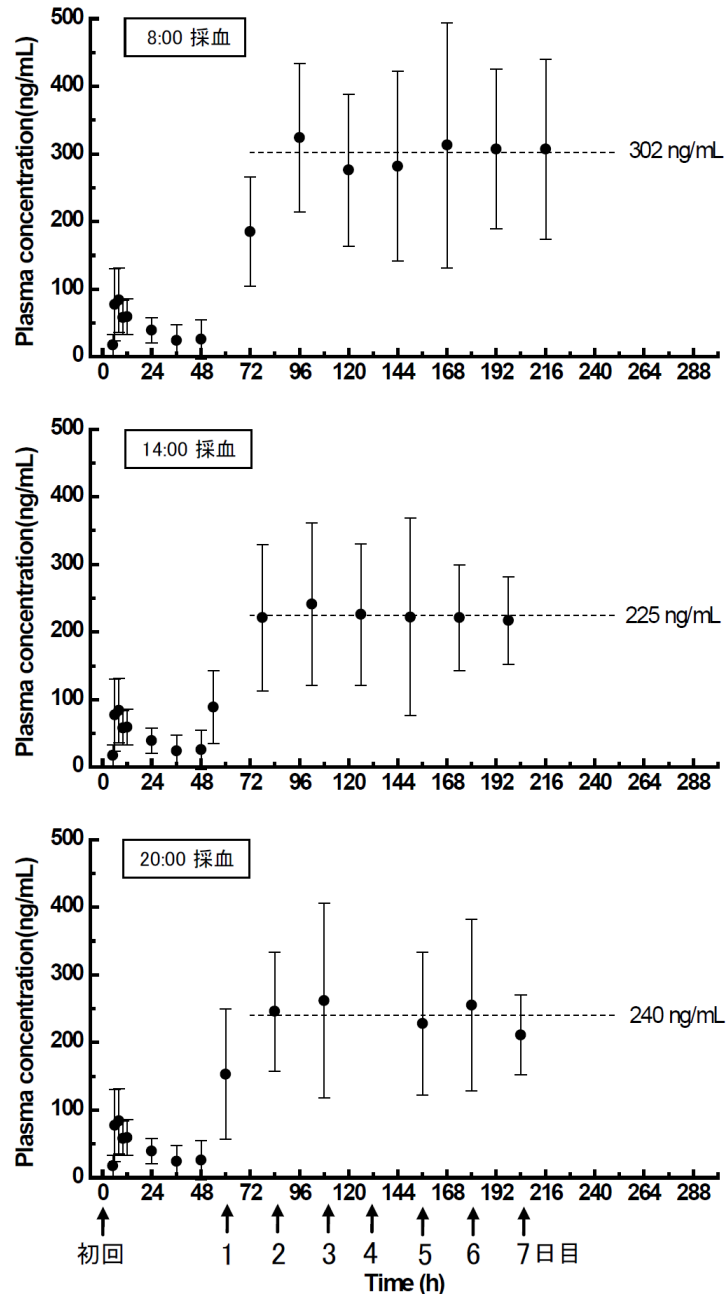
健康成人男性に本剤333、666、1332、1998mgを単回経口投与 (絶食) 後の血漿中未変化体濃度に基づく薬物動態パラメータ値

用量 (mg)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2,β</sub> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (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/P1/02<sup>5</sup>)

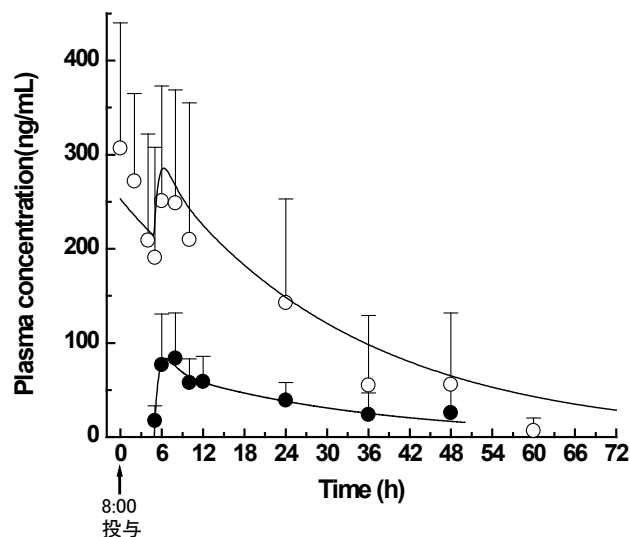
健康成人男性10例を対象に本剤666mgを食後に1日目は単回投与、3日目から9日目までは1日3回反復投与、10日目(最終日)は単回投与した後の薬物動態を検討した。初回投与後及び反復投与時の各投与(8:00、14:00、20:00)前の血漿中未変化体濃度を以下に示す。血漿中未変化体濃度は反復投与2日目からほぼ一定で推移したことから、アカンプロサートは投与後速やかに定常状態に達するものと推測された。



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に差は認められなかった。



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

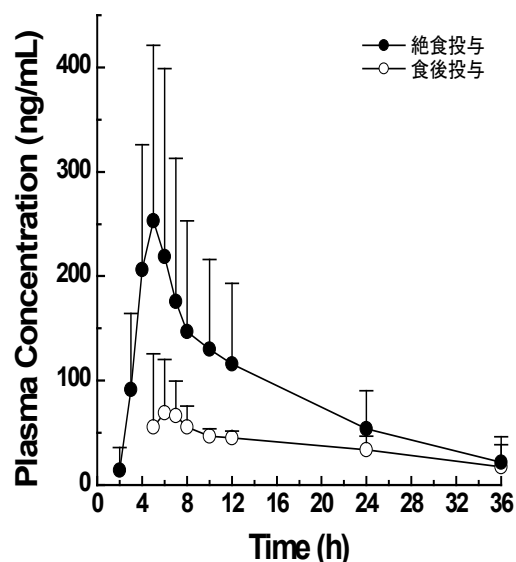
(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響 (NS11/P1/01<sup>4</sup>)

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、 $AUC_{0-\infty}$  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- (Lucker<sup>14)</sup>)

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、ア坎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- (DewlandIII<sup>15)</sup>)

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日以上の休薬期間を設けた。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、ア坎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 (DewlandV<sup>16)</sup>)

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日以上以上の休薬期間を設けた。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坎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坎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 (DecourtI<sup>17)</sup>)

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。同時にア坎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、ア坎プロサートの $AUC_{0-24h}$ 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、ジアゼパムはア坎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 (DecourtII<sup>18)</sup>)

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、各投与期間には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、ア坎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)。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

吸収速度定数および消失速度定数は、健康成人男性10例にア坎プロサートカルシウムを食後に単回経口投与した後に得られた血漿中アセチルホモタウリン濃度に2-コンパートメントモデルを当てはめて解析して算出した。



(2) 吸収速度定数

$K_{01}$  : 1.189 hr<sup>-1</sup> (NS11/P1/02<sup>5)</sup>)

(3) 消失速度定数

$K_{10}$  : 0.062 hr<sup>-1</sup> (NS11/P1/02<sup>5)</sup>)

(4) クリアランス

CL/F : 2981mL/min [経口投与]、263mL/min [静脈内投与] (FourtillanII<sup>19)</sup>)

(5) 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。(FourtillanII<sup>19)</sup>, Caplain<sup>21)</sup>)

(6) その他

該当しない

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 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 (Fourtillan II<sup>19)</sup>)。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すると、腸溶剤での投与では、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 I<sup>20)</sup>)。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

<参考>

雄性ラットに <sup>35</sup>S-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<sup>23)</sup>。

(2) 血液-胎盤関門通過性

<参考>

妊娠ラットに <sup>14</sup>C-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<sup>23)</sup>。

(3) 乳汁への移行性

<参考>

授乳中ラットに <sup>14</sup>C-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<sup>23)</sup>。

#### (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<sup>14</sup>C-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<sup>23)</sup>。

組織及び臓器	AUC ( $\mu\text{g eq.}\cdot\text{h/g}$ )	$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g eq./g}$ )	$t_{\text{max}}$ (h)	AUC organ/ AUC plasma
血漿 <sup>a</sup>	42.9	3.09	0.5	1
血液 <sup>a</sup>	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 :  $\mu\text{g eq.}\cdot\text{h/mL}$  (AUC)、 $\mu\text{g eq./mL}$  ( $C_{\text{max}}$ )

— : 算出せず

#### (6) 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  $\mu\text{g/mL}$ ) の結合率は限外ろ過法で 1%以下であった<sup>22)</sup>。

## 6. 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<sup>24)</sup>。

### (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

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<sup>25)</sup>。

### (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活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄

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。

- ・ 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（Caplain<sup>21)</sup>）。
- ・ 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/P1/01<sup>4)</sup>）。
- ・ 海外で、健康成人男性に<sup>14</sup>C-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（Scott<sup>26)</sup>）。

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

### 1) 腎障害患者（Sennesael<sup>12)</sup>）

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<sub>max</sub>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 <sup>Cb</sup>	P<0.001 (1)
$t_{max}$ (h)	5.83 ± 1.33	4.33 ± 0.76	23.33 ± 7.67 <sup>Aa</sup>	P<0.05 (2)
$t_{1/2}$ (h)	18.21 ± 3.21	33.35 ± 6.58	46.62 ± 12.85 <sup>A</sup>	P<0.05 (2)
CL/F (L/h)	184.00 ± 25.84	66.50 ± 18.19 <sup>B</sup>	15.83 ± 4.51 <sup>Bb</sup>	P<0.01 (2)
CL <sub>R</sub> (L/h)	10.05 ± 1.22	3.29 ± 0.85 <sup>B</sup>	1.10 ± 0.21 <sup>Ba</sup>	P<0.01 (2)
U <sub>0-96h</sub> (%)	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<sub>R</sub> : 腎クリアランス

U : 尿中排泄率

2) 肝障害患者 (Haug<sup>13)</sup>)

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 <sup>a</sup> P値	D1からの変化 の3群間比較 <sup>a</sup> P値
[血液]						
C <sub>max</sub> (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 <sub>max</sub> (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 <sub>1/2</sub> (h)	D8	12.9 ± 7.1	20.0 ± 19.8	13.0 ± 2.9	P=0.85	-
AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)	D1	4046 ± 2067	3596 ± 897	3973 ± 836	P=0.75	
	D7	7002 ± 3822	10956 ± 10398	9728 ± 5491	P=0.75	-
AUC <sub>0-24h</sub> D7/D1	-	2.0 ± 1.5	2.9 ± 2.3	2.4 ± 1.3	P=0.75	-
[尿]						
A <sub>e</sub> (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<sub>e</sub> : 尿中排泄量

3) 高齢者 (NS11/P1/03<sup>6)</sup>)

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<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>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 <sub>max</sub> (ng/mL)	217 ± 118 <sup>a</sup>	108 ± 45
t <sub>max</sub> (h)	14.4 ± 15.0	8.20 ± 2.20
t <sub>1/2, β</sub> (h)	37.5 ± 46.8	36.7 ± 42.5
AUC <sub>0-∞</sub> (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、対応のない検定)

11. その他

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

#### 2.禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 高度の腎障害のある患者 [9.2.1参照]

<解説>

2.1 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

2.2 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注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8.重要な基本的注意

8.1 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。

8.2 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。

8.3 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。

<解説>

8.1 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。

8.2 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。

- 8.3 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。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1.1 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。

<解説>

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。

### (2) 腎機能障害患者

#### 9.2 腎機能障害患者

- 9.2.1 重度の腎機能障害のある患者  
投与しないこと。排泄遅延により、高い血中濃度が持続するおそれがある。 [2.2、16.6.1参照]
- 9.2.2 中等度の腎機能障害のある患者  
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。排泄遅延により血中濃度が上昇するおそれがある。 [16.6.1参照]
- 9.2.3 軽度の腎機能障害のある患者  
排泄遅延により血中濃度が上昇するおそれがある。

<解説>

- 9.2.1 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。
- 9.2.2 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ため、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。
- 9.2.3 本剤の主要排泄経路は腎臓であり、軽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ため、慎重に投与すること。

### (3) 肝機能障害患者

#### 9.3 肝機能障害患者

##### 9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。

#### <解説>

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。

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

### (5) 妊婦

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

#### <解説>

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。

### (6) 授乳婦

#### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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>

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、授乳の中止を検討すること。

### (7) 小児等

#### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

#### <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。

### (8) 高齢者

#### 9.8 高齢者

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。血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.3 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。（「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照）

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない



- (2) 併用注意とその理由  
設定されていない

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 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。

###### 11.1.2 血管浮腫（頻度不明）

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。

<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。

#### (2) その他の副作用

##### 11.2 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
精神神経系		傾眠	不安、頭痛、精神運動亢進	
消化器	下痢 (14.1%)	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			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

<参考情報>

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[γGTP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

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

### 13. 過量投与

#### 13.1 症状

主な症状は下痢であると考えられる。

<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。

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

- 14.1.1 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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。
- 14.1.2 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。

#### <解説>

- 14.1.1 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。
- 14.1.2 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。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

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 ヶ月) 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 ヶ月) 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、「8. 重要な基本的注意」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」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、「15. その他の注意」に記載した。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## 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」の項参照

#### (2) 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 <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>	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) <sup>c</sup>			0, 200, 400	雄 10	影響なし
セロトニン活性 (増強) <sup>d</sup>			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 $\mu$ mol/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 $\mu$ mol/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 $\mu$ mol/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 $\leq$ : 軟便 1000mg/kg : 泥状便

(3) 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 <sub>50</sub> : 8370
	静脈内	0, 250, 500, 750, 875, 1000	雄 10 雌 10	250	LD <sub>50</sub> : 771
ラット	経口	0, 5000, 5750, 6600, 7600, 8750	雄 10 雌 10	< 5000	LD <sub>50</sub> : 6160
	静脈内	0, 125, 250, 500, 750, 1000	雄 10 雌 10	250	LD <sub>50</sub> : 730
ウサギ	経口	600	雄 5	600	> 600
イヌ		①500, 1000, 2000, 5000 <sup>a</sup> ②2500 <sup>b</sup>	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ヵ月	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) 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。

### (4) 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。

### (5) 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

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

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

有効期間：3年（安定性試験結果に基づく）

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り  
くすりのしおり：有り

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：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。

### 7. 国際誕生年月日

1987年7月24日（フランス）

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
レグテクト錠 333mg	2013年3月25日	22500AMX00874000	2013年5月24日	2013年5月27日

### 9. 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

### 10. 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

### 11. 再審査期間

8年：2013年3月25日～2021年3月24日



## 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

## 13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
レグテクト錠 333mg	1190022H1020	1190022H1020	122437501	622243701

## 14. 保険給付上の注意

本剤の効能・効果に関連する使用上の注意において「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。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。

## XI. 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- (DewlandIII)
- 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- (DewlandV)
- 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- (DecourtI)
- 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- (DecourtII)
- 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- (FourtillanII)
- 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 (FourtillanI)
- 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：<sup>14</sup>C-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：<sup>14</sup>C-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 <sup>14</sup>C-アカンプロサートカルシウム単回経口投与試験 (Scott)
- 27) De Witte P, : Addict Behav. 2004;29 (7) :1325-39
- 28) Gass JT, et al. : Biochem Pharmacol. 2008;75 (1) :218-65
- 29) Olive MF, et al. : Pharmacol Biochem Behav. 2012;100 (4) :801-10

### 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

主な海外での承認状況は以下のとおりである。(2020年12月時点)

国名	販売名
米国	Acamprosate calcium
英国	Campral
カナダ	Campral
オーストラリア	Campral

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) (2019年9月)	
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。
用法・用量	<p>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）</p> <p>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）</p> <p>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。</p> <p>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。</p>

### 2. 海外における臨床支援情報

#### (1) 妊婦に関する海外情報

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B2 (2020年11月)

参考：分類の概要

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、オーストラリア分類とは異なる。

**9.5 妊婦**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

**9.6 授乳婦**

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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
欧州製品情報概要 (2019年9月)	<b>Paediatric population</b> 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、欧州製品情報概要（SmPC）とは異なる。

**9.7 小児等**

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

## XIII. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

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していることから、添付文書で粉碎しないよう設定している。（「VIII. 1 1. 適用上の注意」の項参照）

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの透過性

該当資料なし

### 2. その他の関連資料

該当資料なし