

貯法：室温保存
有効期間：3年

アルコール依存症 断酒補助剤

処方箋医薬品^{注)}
アカンプロサートカルシウム錠

レグテクト[®]錠333mg
Regtect[®] Tablets

日本標準商品分類番号

87119

承認番号	22500AMX00874000
販売開始	2013年5月

Z5

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

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 重度の腎機能障害のある患者 [9.2.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

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
添加剤	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

3.2 製剤の性状

販売名	レグテクト錠333mg
製剤の色	白色
形状	円形の腸溶性フィルムコーティング錠
識別コード	①130

4. 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

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。]

6. 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。

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]

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

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。

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。

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。

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。

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]

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。

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。

11.2 その他の副作用

	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	

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
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

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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

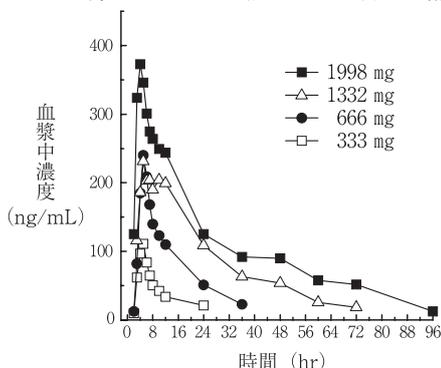
海外で実施されたアルコール依存症患者を対象とした本剤の計11のプラセボ対照臨床試験において、自殺念慮、自殺企図等の自殺関連有害事象の発現割合は、短期投与試験（90日～6ヵ月）で本剤群1.4%（19/1317例）、プラセボ群0.5%（6/1186例）、長期投与試験（48週～12ヵ月）で本剤群2.4%（17/702例）、プラセボ群0.8%（4/520例）であり、相対リスク比は、短期投与試験で2.85（95%信頼区間：1.14～7.12）、長期投与試験で3.15（95%信頼区間：1.07～9.30）であった。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性（各10例）に本剤333～1998mgを絶食下^注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-∞}は用量にはほぼ比例して増加した¹⁾。



健康成人男性に本剤を経口投与した後の血漿中未変化体濃度推移（各点は10例の平均値）

薬物動態パラメータ

Dose (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2,β} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
333	10	123 ± 45	4.40 ± 0.70	16.9 ± 5.9	1650 ± 620
666	10	293 ± 174	5.30 ± 1.83	14.9 ± 8.8	3760 ± 1410

Dose (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2,β} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
1332	10	290 ± 120	6.80 ± 3.43	20.4 ± 15.1	8400 ± 3890
1998	10	443 ± 207	5.20 ± 2.74	19.8 ± 15.4	10700 ± 5600

平均値 ± 標準偏差

16.1.2 反復投与

本剤を健康成人男性10例に食後反復経口投与（666mgを1日3回）した場合、反復投与2日目からはほぼ一定の血漿中濃度を示し、速やかに定常状態に達すると推察された²⁾。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

本剤666mgを健康成人男性9例に絶食下又は食後投与で単回経口投与し、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¹⁾。[7.1参照]

16.3 分布

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^注した後の分布容積は72～109L（ほぼ1L/kg）であると推定される³⁾、⁴⁾（外国人データ）。また、ヒト血漿蛋白に対する未変化体（0.1～10μg/mL）の結合率は限外ろ過法で1%以下であった⁵⁾。

16.4 代謝

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⁶⁾。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⁷⁾。

16.5 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。日本の健康成人男性（各10例）に本剤（333～1998mg）を絶食下^注で単回経口投与した場合、投与後96時間までの尿中に投与量の約4.99～7.49%が未変化体として排泄された¹⁾。外国の健康成人男性12例にアカンプロサートカルシウム333mgを静脈内投与した場合、投与後72時間までに投与量の96～113%が尿中に未変化体として排泄された³⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

本剤666mgを中等度（クレアチニンクリアランス30～60mL/min）及び重度（クレアチニンクリアランス30mL/min未満）の腎機能障害患者と健康成人（各6例）に絶食下^注で単回経口投与し、薬物動態パラメータを比較した。中等度及び重度の腎機能障害患者の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⁸⁾（外国人データ）。[9.2.1、9.2.2参照]

16.6.2 肝機能障害患者

軽度から中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類：A群、B群）と健康成人（各6例）に本剤を絶食下^注で反復経口投与（666mgを1日3回）し、薬物動態パラメータを比較した。肝機能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⁹⁾（外国人データ）。

16.6.3 高齢者

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-∞}はそれぞれ約2及び2.3倍に増加した¹⁰⁾。[9.8参照]

注）本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験

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)		

副作用発現頻度は、17.2% (28/163例) であった。主な副作用は、下痢12.9% (21/163例)、嘔吐1.2% (2/163例) であった¹¹⁾。[7.2参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ラット大脳皮質初代培養神経細胞へのエタノールの持続曝露は、グルタミン酸刺激により誘発される細胞外への乳酸脱水素酵素の漏出を更に増大させ、アカンプロサートカルシウムはこの反応を抑制した¹²⁾。エタノール蒸気を吸入させたラットの依存モデルで、アカンプロサートカルシウムはエタノールからの離脱による側坐核及び海馬灌流液中のグルタミン酸量の増加を抑制した¹³⁾、¹⁴⁾。

エタノ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の活動が亢進し、興奮性神経伝達と抑制性神経伝達に不均衡が生じると考えられている。アカンプロサートカルシウムの作用機序は明確でないものの、エタノ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、エタノールの自発摂取抑制や報酬効果抑制につながると推察されている¹⁵⁾ -¹⁷⁾。

18.2 エタノールの精神依存モデルに対する作用

18.2.1 エタノール自発摂取モデルのラットにアカンプロサートカルシウムを腹腔内及び経口反復投与したところ、いずれもエタノールの自発摂取を抑制した¹⁸⁾。

18.2.2 条件付け場所嗜好性試験法を用いてマウスにエタノールへの条件付けを行った。アカンプロサートカルシウムの単回経口投与は、このモデルマウスのエタノールに対する報酬効果を抑制した¹⁹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

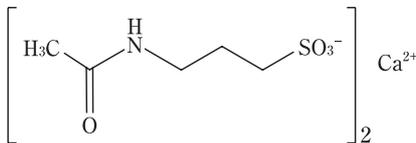
一般名：アカンプロサートカルシウム (Acamprostate calcium) (JAN)

化学名：Monocalcium bis (3-acetamidopropane-1-sulfonate)

分子式：C₁₀H₂₀CaN₂O₈S₂

分子量：400.48

化学構造式：



性状：本品は白色の粉末である。本品は水に溶けやすく、エタノール (95) 又はジクロロメタンにほとんど溶けない。

分配係数：0 (1-オクタノール/水)

22. 包装

100錠 [10錠 (PTP) ×10]、500錠 [10錠 (PTP) ×50]、500錠 [瓶、バラ]

23. 主要文献

- 1) 国内第 I 相単回経口投与試験 (承認年月日：2013年3月25日、CTD 2.7.6.3)
- 2) 国内第 I 相反復経口投与試験 (承認年月日：2013年3月25日、CTD 2.7.6.4)
- 3) 静脈内投与時の薬物動態及び排泄パラメータの検討 (承認年月日：2013年3月25日、CTD 2.7.6.7)
- 4) 単回及び反復経口投与時の薬物動態及び絶対的BAの検討 (承認年月日：2013年3月25日、CTD 2.7.6.6)
- 5) 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 (承認年月日：2013年3月25日、CTD 2.7.2.2.1 (2))
- 6) 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 (承認年月日：2013年3月25日、CTD 2.7.2.2.1 (3))
- 7) *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 (承認年月日：2013年3月25日、CTD 2.7.2.2.1 (3))
- 8) 腎障害患者における薬物動態の検討 (承認年月日：2013年3月25日、CTD 2.7.6.15)
- 9) 肝障害患者における薬物動態の検討 (承認年月日：2013年3月25日、CTD 2.7.6.14)
- 10) 国内第 I 相高齢者反復経口投与試験 (承認年月日：2013年3月25日、CTD 2.7.6.12)

- 11) 国内第 III 相試験 (承認年月日：2013年3月25日、CTD 2.7.6.28)
- 12) グルタミン酸作動性神経活動に対する作用 (承認年月日：2013年3月25日、CTD 2.6.2.2.1)
- 13) Dahchour A, *et al.* : Psychiatry Res. 1998;82 (2) :107-14
- 14) Dahchour A, *et al.* : Alcohol Clin Exp Res. 2003;27 (3) :465-70
- 15) De Witte P, : Addict Behav. 2004;29 (7) :1325-39
- 16) Gass JT, *et al.* : Biochem Pharmacol. 2008;75 (1) :218-65
- 17) Olive MF, *et al.* : Pharmacol Biochem Behav. 2012;100 (4) :801-10
- 18) エタノールの自発摂取に対する作用 (承認年月日：2013年3月25日、CTD 2.6.2.2.3)
- 19) エタノールの報酬効果に対する作用 (承認年月日：2013年3月25日、CTD 2.6.2.2.4)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本新薬株式会社 製品情報担当
〒601-8550 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14
フリーダイヤル 0120-321-372
TEL 075-321-9064
FAX 075-321-9061

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本新薬株式会社
京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14

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。

