

審議結果報告書

平成 25 年 2 月 15 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] レグテクト錠333mg
[一 般 名] アカンプロサートカルシウム
[申 請 者] 日本新薬株式会社
[申請年月日] 平成24年3月27日

[審 議 結 果]

平成 25 年 2 月 7 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤は毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

審査報告書

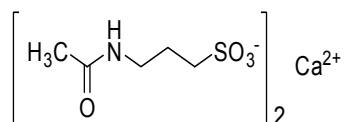
平成 25 年 1 月 17 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] レグテクト錠 333 mg
[一 般 名] アカンプロサートカルシウム
[申 請 者 名] 日本新薬株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 3 月 27 日
[剤形・含量] 1 錠中にアカンプロサートカルシウム 333 mg を含有する錠剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



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

分子量： 400.48

化学名：

(日 本 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)

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第三部

審査結果

平成 25 年 1 月 17 日

[販 売 名] レグテクト錠 333 mg
[一 般 名] アカンプロサートカルシウム
[申 請 者 名] 日本新薬株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 3 月 27 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤のアルコール依存症患者における断酒維持の補助に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、24 週間を超えて本剤を長期投与した場合の有効性及び安全性、再飲酒した患者に継続投与した場合の有効性及び安全性、患者背景が有効性に及ぼす影響、下痢の発現状況、精神神経系の有害事象の発現状況、自殺関連有害事象の発現状況、攻撃性及び他害行為に関連する有害事象の発現状況並びに腎機能障害患者における有効性及び安全性等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[販 売 名] レグテクト錠 333 mg
[効能・効果] アルコール依存症患者における断酒維持の補助
[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 666 mg を 1 日 3 回食後に経口投与する。

審査報告 (1)

平成 24 年 11 月 9 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	レグテクト錠 333 mg
〔一 般 名〕	アカンプロサートカルシウム
〔申 請 者 名〕	日本新薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 24 年 3 月 27 日
〔剤形・含量〕	1 錠中にアカンプロサートカルシウム 333 mg を含有する錠剤
〔申請時効能・効果〕	アルコール依存症患者における断酒維持の補助
〔申請時用法・用量〕	通常、成人にはアカンプロサートカルシウムとして 666 mg を 1 日 3 回食後に経口投与する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

アルコール依存症は、精神作用物質に対する依存症候群の 1 つであり、飲酒行動が身体的、行動的及び認知的に本人にとって価値ある他の行動より高い優先度を持つようになり、アルコールを使用したいという、しばしば非常に強く、時には抵抗できない欲望が本質的な特徴である。アルコールによる耐性形成は、常用に伴い際限なく増強し、次第に自ら抗しがたい飲酒欲求が生じ、さらなる耐性増強・飲酒量増大へと発展し、飲酒行動の自己制御不能という悪循環となる。また、アルコール依存症では、様々な精神及び行動の障害がみられ、病的飲酒、社会的職業的機能障害、身体依存等の臨床症状を示し、また、気分障害、てんかん、自殺等の精神医学的障害及び肝障害、心血管障害等の身体医学的障害を合併する。アルコール依存症の治療においては断酒が原則であり、離脱症状に対する治療を行った後に断酒を継続するための治療としては心理社会的治療が中心となり、薬物療法として抗酒薬が用いられる場合もある（白倉克之ら編，アルコール・薬物関連障害の診断・治療ガイドライン，じほう，2002）。

本剤の有効成分であるアカンプロサートカルシウム（本薬）は、メラム社（フランス）で合成されたホモタウリンの誘導体である。海外では、1982 年 3 月より臨床試験が開始され、1987 年 7 月にフランスでアルコール依存症患者における断酒維持の効能・効果で承認されて以来、1995 年に英国、ドイツ等で、2004 年 7 月に米国で承認され、2012 年 10 月現在、28 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、2000 年 1 月より臨床試験が開始され、今般申請者は、「アルコール依存症患者における断酒維持の補助」に対する有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請を行った。

なお、本邦においては、2 型アルデヒド脱水素酵素阻害薬であるジスルフィラム（ノックビン[®]原末）及びシアナミド（シアナマイド内用液 1 %「タナベ」）が抗酒剤として承認されているが、中枢神経系に対する作用機序に基づき断酒維持の補助を効能・効果とする薬剤は上市されていない。

また、本剤については、「医療上の必要性が高い未承認の医薬品又は適応の開発の要望に関する意見募集について」（平成 21 年 6 月 18 日 厚生労働省医政局研究開発振興課 医薬食品局審査管理課）に対し、2009 年 8 月に「日本アルコール精神医学会」、「日本アルコール関連問題学会」及び「日本アルコ

ール・薬物医学会」より、アルコール依存症患者における抗酒療法を目的として要望書が提出されており、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討結果を受けて、平成22年5月21日付で申請者に対し開発要請が行われている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

原薬は白色の結晶性粉末であり、性状、溶解性、粒子径分布、比表面積、pH、解離定数（pKa）、分配係数、結晶多形、異性体について検討されている。

原薬には、2種類の結晶形（結晶形Ⅰ形及びⅡ形）が存在することが2019年に明らかとなった。結晶形に関して各種検討した結果、結晶形Ⅱ形（新たに存在が確認された結晶形）は、結晶形Ⅰ形（開発当初からの結晶形）と比較して熱力学的に不安定であるが、実生産における製造方法では基本的に結晶形Ⅱ形が生成されることが確認されている。

原薬の化学構造は、元素分析、核磁気共鳴スペクトル（¹H-NMR、¹³C-NMR）、質量スペクトル、赤外吸収スペクトル（IR）により確認されている。

2) 製造方法

原薬は、化合物A*を出発物質として合成される。重要工程として、工程A*を行う工程及び工程B*が設定されている。また、原薬の品質を恒常的に確保するため、重要中間体として化合物B*が管理されている。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（工程A*、カルシウム）、溶状、pH、純度試験（重金属、化合物B* <HPLC>）、乾燥減量、定量法（電位差滴定法）が設定されている。

4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表1のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表1 原薬の安定性試験					
試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産	25℃	60%RH	ポリエチレン袋（二重）	36ヶ月
加速試験	3ロット	40℃	75%RH	+ ファイバードラム	6ヶ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重のポリエチレン袋に入れ、これをファイバードラムで室温保存するとき、36ヶ月と設定された。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1錠中に原薬333mgを含有する腸溶性フィルムコーティング錠である。製剤には、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が添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は、造粒、混合、打錠、フィルムコーティング、包装、保管からなる工程により製造される。なお、XXXX工程、XXXX工程、XXXX工程及びXXXXXXXXXX工程が重要工程とされ、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（■）、製剤均一性（質量偏差試験）、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表2のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産	25℃	60 %RH	① PTP 包装 + ピロー包装	24 ヶ月
加速試験	3 ロット	40℃	75 %RH	② ポリエチレン製の瓶	6 ヶ月

以上より、製剤の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成15年6月3日付医薬審発第0603004号 厚生労働省医薬局審査管理課長通知）に基づき、① PTP（ポリ塩化ビニルフィルム／アルミニウム箔）に包装し、防湿性を有するアルミニウム・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て室温保存、又は② ポリエチレン製瓶に充てんし、ポリプロピレン製キャップで密栓して室温保存するとき、 ヶ月と設定された。なお、長期保存試験は36ヶ月まで継続予定である。

＜審査の概略＞

(1) 結晶多形について

機構は、結晶形■形が結晶形■形に転移する条件を説明した上で、原薬及び製剤の結晶形がどのように管理されているのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、結晶形Ⅰ形からⅡ形への転移は[]で[]させた場合に起こると考えられるが、原薬については製造工程において[]で[]させることで適切に管理し、また、[]法による確認試験に基づき結晶形Ⅰ形であることを確認していることを説明した。次に申請者は、製剤については、[]条件下で結晶形Ⅰ形が生成する可能性があるが、市販用包装製剤の長期安定性試験成績からは、通常の保存条件下及び有効期間内では結晶形Ⅰ形の状態で安定であると考え、[]では製剤の確認試験として[]法が設定され結晶形については管理されていないが、本邦においては、確認試験として[]法を新たに設定したことを説明した。なお申請者は、製剤については[]及び[]に一部が[]形に転移する可能性を現時点において否定できないと考えるが、結晶形Ⅰ形とⅡ形の[]に差異はなく、それぞれの結晶形を含有する製剤間で[]に差異は認められなかったことを踏まえると、有効性及び安全性に関して結晶形の影響はないと考えることから、製剤の確認試験（[]）においては、結晶形Ⅰ形の[]が認められなかった場合には試料の再処理を行う旨を規定し、結晶形Ⅰ形及び結晶形Ⅱ形の両者を適合と判断する予定であることを説明した。

機構は、[]においては、本剤の結晶形を特に管理することなく 19[]年代から市販され、現在まで大きな問題は認められていないこと、結晶形の差異が[]に影響を与える可能性は示されていないこと

と等を踏まえると、現時点においては確認試験において結晶多形を規定しないことは許容可能と考える。なお機構は、本剤の結晶形■形については、近年その存在が明らかになったものであり、十分な知見が蓄積しているとは言い難いことから、品質の恒常性の観点からは、製造販売後も引き続き結晶形■形に転移する条件等について積極的に情報を集積すべきと考える。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の薬理試験として、効力を裏付ける試験、安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験の成績が提出された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) グルタミン酸作動性神経活動に対する作用

① グルタミン酸刺激誘発反応に対する作用 (4.2.1.1-1)

ラット大脳皮質初代培養神経細胞において、エタノール及びグルタミン酸刺激に伴う細胞傷害に対する本薬の作用を lactate dehydrogenase (LDH) の細胞外漏出を指標として検討した結果、本薬の 50 % 阻害濃度 (IC₅₀) は表 3 のとおりであり、エタノール及びグルタミン酸刺激ともになしの場合、本薬の影響は認められなかったが、エタノール及びグルタミン酸刺激ともにある場合に最も強い LDH の漏出阻害作用が認められた。

表 3 本薬のエタノール及びグルタミン酸刺激誘発反応に対する作用

本薬濃度 ^{a)}	エタノール刺激 ^{b)}	グルタミン酸刺激 ^{c)}	IC ₅₀ (μM) ^{d)}
3 又は 30 μM	-	-	算出不能
3~30 μM	-	+	19.2 [6.49, 31.9]
0.1~3 μM	+	-	2.28 [-0.311, 4.87]
0.03~1 μM	+	+	0.731 [0.492, 0.969]

平均値 [95 %信頼区間]、評価例数各濃度 6 例

a) グルタミン酸刺激 1 時間前から 24 時間後まで適用

b) 培養 11~15 日目にエタノール (100 mM) により 4 日間持続刺激

c) 培養 15 日目にグルタミン酸 (500 μM) により 1 時間刺激

d) 培養 16 日目に測定した LDH 漏出の増加に対する阻害率から算出

e) 平均値 [95 %信頼区間]

② ラット側座核灌流液中のグルタミン酸量に対する作用 (参考 4.3-10: Dahchour A et al, *Alcohol Clin Exp Res*, 27: 465-470, 2003)

エタノール蒸気を吸入させたラット¹⁾に、離脱 2 時間後に本薬 (400 mg/kg/日) を腹腔内投与し、マイクロダイアリシス法を用いて離脱 12 時間後までの側座核灌流液中のグルタミン酸量に及ぼす影響を検討した結果、本薬は対照群で認められた離脱後のグルタミン酸量の増加を抑制した。

¹⁾ エタノール蒸気を循環させたチャンバー内で 4 週間飼育し、その後、24 時間の離脱を経て、再度エタノール蒸気に 1 週間曝露させる行為を 2 回行った。

2) 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

① アミノ酸系神経伝達物質受容体に対する作用

ラット大脳皮質を用いた AMPA、カイニン酸、NMDA、GABA_A 及び GABA_B 受容体（いずれもアゴニスト結合部位）結合試験において、本薬（1 又は 100 μ M）はいずれの受容体に対しても明らかな結合阻害作用を示さなかった（4.2.1.1-2）。

それぞれラット大脳皮質及び脊髄を用いた NMDA 受容体（グリシン結合部位）及びグリシン受容体（ストリキニーネ結合部位）結合試験において、本薬（1 又は 100 μ M）はいずれの受容体に対しても明らかな結合阻害作用を示さなかった（4.2.1.1-3）。

ラット大脳皮質を用いた GABA_A 受容体（ベンゾジアゼピン結合部位）結合試験において、本薬（0.03 ～30 μ M）は明らかな結合阻害作用を示さなかった（4.2.1.1-4）。

それぞれラット前脳、大脳皮質及び海馬、小脳並びに全脳を用いた NMDA 受容体（アゴニスト、MK-801 及びフェンサイクリジン結合部位）、NMDA 受容体（グリシン結合部位）、代謝型グルタミン酸受容体（mGluR）₁ 及び mGluR₅ 結合試験において、本薬（0.3 又は 10 μ M）はいずれの受容体に対しても明らかな結合阻害作用を示さなかった（4.2.1.1-5）。

② アミン系神経伝達物質受容体に対する作用

種々の組織又は培養細胞株を用いた各種受容体（アドレナリン α_1 、 α_2 、 β_1 、 β_2 及び β_3 受容体、ドパミン D₁、D₂、D₃ 及び D₅ 受容体並びにセロトニン 5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{1D}、5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、5-HT_{2C}、5-HT₃、5-HT₄、5-HT_{5A}、5-HT₆ 及び 5-HT₇ 受容体）結合試験において、本薬（1 又は 100 μ M）はいずれの受容体に対しても明らかな結合阻害作用を示さなかった（4.2.1.1-2）。

③ アセチルコリン受容体に対する作用

それぞれラット大脳皮質、心臓及び唾液腺を用いたムスカリン性アセチルコリン M₁、M₂ 及び M₃ 受容体結合試験において、本薬（1 又は 100 μ M）はいずれの受容体に対しても結合阻害作用を示さなかった（4.2.1.1-3）。

それぞれヒト神経芽細胞腫及びラット全脳を用いたニコチン性アセチルコリン α_4 及び α_7 受容体結合試験において、本薬（0.3 又は 10 μ M）はいずれの受容体に対しても結合阻害作用を示さなかった（4.2.1.1-5）。

④ オピオイド受容体に対する作用

それぞれラット大脳皮質、モルモット小脳及びモルモット大脳皮質を用いたオピオイド μ 、 κ 及び δ 受容体結合試験において、本薬（1 又は 100 μ M）はいずれの受容体に対しても明らかな結合阻害作用を示さなかった（4.2.1.1-3）。

⑤ 神経伝達物質トランスポーターに対する作用

それぞれラット小脳、ラット大脳皮質、ヒト神経芽細胞腫及びヒト血小板を用いたグルタミン酸、GABA 及びコリン、ノルエピネフリン並びにセロトニン取り込み試験において、本薬（0.3 又は 10 μ M）はいずれの神経伝達物質についても取り込み阻害作用を示さなかった。また、ヒト組換え細胞を用いたドパミントランスポーター結合試験においても、本薬（0.3 又は 10 μ M）は結合阻害作用を示さなかった（4.2.1.1-5）。

ラット大脳皮質を用いた GABA、ノルエピネフリン及びセロトニントランスポーター結合試験並びにラット線条体を用いたドパミントランスポーター結合試験において、本薬（1 又は 100 μ M）は、ノルエピネフリントランスポーターに対してそれぞれ 21 及び 84 % の結合阻害作用を示した。また、それぞれ

ラット視床下部及び脳を用いたノルエピネフリン及びセロトニン取り込み試験において、本薬（1又は100 μ M）は、ノルエピネフリンの取り込みに対して100 μ Mで97%の結合阻害作用を示した（4.2.1.1-2）。

ラット大脳皮質を用いたグリシントランスポーター結合試験において、本薬（30 μ M）は結合阻害作用を示さなかった（4.2.1.1-6）。

⑥ イオンチャネルに対する作用

ラット大脳皮質を用いた電位依存性カルシウムチャネル（ α_1 （L型及びN型）及び $\alpha_2\delta$ サブユニット）及びATP感受性カリウムチャネル並びにラット前脳を用いたカルシウム活性化型カリウムチャネル及び電位依存性ナトリウムチャネル（site 2）結合試験において、本薬（0.3又は10 μ M）はいずれのチャネルに対しても結合阻害作用を示さなかった（4.2.1.1-5）。

3) エタノールの自発摂取に対する作用

エタノール嗜好性ラット²⁾に本薬（10～200 mg/kg/日）を15日間（5日/週）反復腹腔内投与（i.p.）し、エタノール自発摂取量（体重当たりのエタノール摂取量（g/kg））に及ぼす影響を検討した結果、50 mg/kg以上で持続的なエタノール自発摂取量の減少が認められた（4.2.1.1-7、4.2.1.1-8）。

エタノール嗜好性ラット³⁾に本薬（終濃度1%）を5%グルコース溶液及び5%グルコース溶液で調製した12%エタノール溶液に混合し、2つの溶液を自由に選択可能な状態で29日間摂取させ、エタノール自発摂取量（適用3日前の摂取量に対する百分率（%））に及ぼす影響を検討した結果、適用19日後からエタノール自発摂取量の減少が認められた（4.2.1.1-9、4.2.1.1-10）。

12%エタノール溶液を15日間摂取させたラットに、12%エタノール溶液及び水を自由選択下で摂取させた状態で本薬（10又は25 mg/kg/日）を3週間反復経口投与（p.o.）し⁴⁾、エタノール自発摂取量（総摂取水量に対するエタノール溶液摂取量の百分率（%））に及ぼす影響を検討した結果、25 mg/kg群で投与15日後からエタノール自発摂取量の減少が認められた（4.2.1.1-11、4.2.1.1-12）。

エタノール蒸気をチャンバー内に循環させた状態でラットに本薬（400 mg/kg/日）を25日間反復経口投与し、その後、エタノール蒸気の供給を停止して10%エタノール溶液及び水を自由選択下で22日間摂取させ、エタノール自発摂取量に及ぼす影響を検討した結果、対照群では一過性の増大が認められた6日目を除き同程度で推移したのに対し、本薬群では14日後から対照群と比較して自発摂取量が減少する傾向が認められた（参考4.2.1.1-13）。

4) エタノールの報酬効果に対する作用（4.2.1.1-14）

マウス条件づけ場所嗜好性試験法⁵⁾を用いて、本薬（3～300 mg/kg、p.o.）がエタノールの報酬効果に及ぼす影響を検討した結果、エタノールによる条件づけを行わなかったマウスでは本薬の影響は認めら

²⁾ ラットに12%エタノール溶液を飲料水として14日間摂取させた後、12%エタノール溶液及び水を自由選択下で14日間摂取させた。この期間中の12%エタノール溶液の摂取量が、総摂取量の60%以上（エタノール5 g/kg以上に相当）であった個体をエタノール嗜好性ラットとして選別した。

³⁾ ラットに12%エタノール溶液を飲料水として14日間摂取させた後、5%グルコース溶液及び5%グルコース溶液で調製した12%エタノール溶液を自由選択下で14日間摂取させた。この期間中の12%エタノール含有溶液の摂取量が、総摂取量の60%以上であった個体をエタノール嗜好性ラットとして選別した。

⁴⁾ 3週間の本薬投与期間のうち、最初の2週間での12%エタノール溶液摂取量が総摂取量の50%以上であった個体を評価対象とした。

⁵⁾ 2つのコンパートメントボックス（白区画及び黒区画）を自由に移動可能な状態で、900秒間における各区画の滞在時間を測定し（pre-test）、2つのコンパートメントボックスへの滞在への条件付けを8日間行い、エタノール（2 g/kg/日）は隔日腹腔内投与した。試験10日目に本薬を投与し、各区画の滞在時間を再度測定した（post-test）。

れなかったのに対し、エタノールによる条件づけを行ったマウスでは 30 及び 300 mg/kg 群で条件づけ場所嗜好性スコア⁶⁾ の用量依存的な減少が認められた。

5) エタノールの離脱効果に対する作用(参考 4.3-28: Spanagel R et al, *Eur J Pharmacol*, 305: 39-44, 1996)

エタノールを 8 ヶ月間自発摂取させた⁷⁾ ラットに、3 日間の離脱操作を行った後、自発摂取を再開した状態で本薬 (50~200 mg/kg/日) を 1 日 2 回に分けて 2 日間反復腹腔内投与したとき、本薬群では摂取再開後のエタノール自発摂取量の一過性の増大が抑制された。

(2) 安全性薬理試験

安全性薬理試験に相当する試験のうち、一部の試験 (4.2.1.3-9、4.2.1.3-10、4.2.1.3-11、4.2.1.3-12) は安全性薬理試験ガイドライン (平成 13 年 6 月 21 日付医薬審発第 902 号 厚生労働省医薬局審査管理課長通知) が発出される以前に、一般薬理試験として GLP 非準拠で実施された試験であり、参考資料として提出された。機構は、試験が実施された時期等を考慮し、提出された試験成績を参考として評価することは可能と判断した。

1) 中枢神経系に及ぼす影響

ラットに本薬 (80~2000 mg/kg) を経口投与し、機能観察総合評価法により中枢神経系に及ぼす影響を検討した結果、2000 mg/kg で一過性の体温低下、泥状便及び水様便が認められた (4.2.1.3-1)。

マウスに本薬 (200 又は 400 mg/kg) を単独又はモルヒネとの併用で経口投与し、ホットプレート法により抗侵害作用を検討した結果、単独及びモルヒネ併用のいずれにおいても本薬による影響は認められなかった (4.2.1.3-2)。

マウスに本薬 (200 又は 400 mg/kg) を経口投与し、L-5-ヒドロキシトリプトファン (L-5-HTP、400 mg/kg、i.p.) 誘発首振り運動に対する抑制作用を検討した結果、本薬による影響は認められなかった。また、マウスに本薬 (200 又は 400 mg/kg) を経口投与し、L-5-HTP (25 mg/kg、皮下投与 (s.c.)) 誘発首振り運動に対する増強作用を検討した結果、本薬による影響は認められなかった (4.2.1.3-3、4.2.1.3-4)。

マウスに本薬 (100~400 mg/kg) を腹腔内投与し、自発運動量及び探索行動に及ぼす影響を検討した結果、本薬による影響は認められなかった (参考 4.2.1.3-9)。

ラットに本薬 (400 又は 800 mg/kg/日) を 11 日間反復経口投与し、摂餌量及び摂水量に及ぼす影響を検討した結果、本薬による影響は認められなかった (参考 4.2.1.3-9)。

マウスに本薬 (12.5~440 mg/kg) を腹腔内投与し、体温に及ぼす影響を検討した結果、12.5、25 及び 100 mg/kg で一過性の体温低下が認められ、50、220 及び 440 mg/kg で持続性の体温低下が認められた (参考 4.2.1.3-9)。

マウスに本薬 (220~880 mg/kg) を経口投与し、*d*-アンフェタミン及びクロルジアゼポキシド誘発性自発運動亢進に及ぼす影響を検討した結果、本薬の 50 %有効用量 (ED₅₀) は 650 mg/kg であった (参考 4.2.1.3-9)。

⁶⁾ pre-test での滞在時間が短い側の区画を基準に、post-test における当該区画の滞在時間から pre-test での滞在時間を差し引いた値。

⁷⁾ 5~20 %エタノール溶液及び水を自由選択下で 2 ヶ月間摂取させた後、3 日間水だけを摂取させる離脱操作を行い、その後 6 ヶ月間にわたり、エタノールの自由選択下での摂取及び月 1 回の離脱操作を繰り返した。

マウスに本薬（200 又は 400 mg/kg/日、i.p.）又は本薬（400 又は 800 mg/kg/日、p.o.）を 4 日間反復投与し、モルヒネ誘発性興奮に及ぼす影響を検討した結果、400 mg/kg（i.p.）及び 800 mg（p.o.）で抑制作用が認められた（参考 4.2.1.3-9）。

ラットに本薬（150～600 mg/kg）を腹腔内投与し、ハルマリン誘発性振戦に及ぼす影響を検討した結果、本薬の ED₅₀ は 450 mg/kg であった（参考 4.2.1.3-9）。

ラットに本薬（200～800 mg/kg）を経口投与し、オープンフィールド試験により鎮静及び筋弛緩作用を検討した結果、400 mg/kg 以上で探索行動の増加が認められた（参考 4.2.1.3-9）。

マウスに本薬（200～800 mg/kg）を経口投与し、回避試験及び懸垂試験により鎮静及び筋弛緩作用を検討した結果、800 mg/kg で回避行動の減少が認められたが、懸垂に対する本薬の影響は認められなかった（参考 4.2.1.3-9）。

マウスに本薬（500 又は 1000 mg/kg）を経口投与し、正向反射の消失を指標として催眠作用を検討した結果、本薬による影響は認められなかった（参考 4.2.1.3-9）。

マウスに本薬（500～2000 mg/kg）を経口投与し、ペントバルビタール誘発性睡眠に及ぼす影響を検討した結果、本薬による影響は認められなかった（参考 4.2.1.3-9）。

マウスに本薬（100～400 mg/kg）を腹腔内投与し、4-プレート試験⁸⁾により抗不安作用を検討した結果、本薬による影響は認められなかった（参考 4.2.1.3-9）。

ラットに本薬（25～200 mg/kg）を腹腔内投与し、電気刺激誘発性闘争行動を指標として抗不安作用を検討した結果、本薬による影響は認められなかった（参考 4.2.1.3-9）。

ラットに本薬（200 又は 400 mg/kg）を腹腔内投与し、マグネシウム欠乏食誘発性ムリサイド行動（mouse-killing behaviour）を指標として抗不安作用を検討した結果、本薬による影響は認められなかった（参考 4.2.1.3-9）。

マウスに本薬（100～400 mg/kg、i.p.又は 1200～6000 mg/kg、p.o.）を投与し、ヨヒンビン誘発性毒性を指標とした抗うつ作用を検討した結果、本薬の ED₅₀ はそれぞれ 275 mg/kg（i.p.）及び 5900 mg/kg（p.o.）であった（参考 4.2.1.3-9）。

マウスに本薬（100～800 mg/kg）を腹腔内投与し、レセルピン誘発性眼瞼下垂及び体温低下を指標として抗うつ作用を検討した結果、100 mg/kg 以上で体温低下に対する抑制作用が認められた（参考 4.2.1.3-9）。

マウスに本薬（100～400 mg/kg）を腹腔内投与し、アポモルヒネ誘発性直立姿勢、常同行動及び体温低下を指標として抗うつ作用を検討した結果、本薬による影響は認められなかった（参考 4.2.1.3-9）。

マウスに本薬（100～400 mg/kg）を腹腔内投与し、オキシトレモリン誘発性振戦、流涙、流涎、立毛及び体温低下を指標として抗うつ作用を検討した結果、100 及び 200 mg/kg で体温低下に対する抑制傾向が認められた（参考 4.2.1.3-9）。

マウスに本薬（200～800 mg/kg）を腹腔内投与し、強制水泳試験により抗うつ作用を検討した結果、本薬による影響は認められなかった（参考 4.2.1.3-9）。

マウスに本薬（10～400 mg/kg、i.p.又は 400 mg/kg、p.o.）を投与し、尾懸垂試験により抗うつ作用を検討した結果、本薬による影響は認められなかった（参考 4.2.1.3-9）。

⁸⁾ 電気刺激装置が接続された 4 枚の金属製プレートを重ねた容器にマウスを乗せ、一つのプレートから別のプレートに移動する度に逃避反応を誘発する強度の電気ショックを与えたときのプレート間を横切る回数を指標に本薬の抗不安作用が検討された。

ラットに本薬（200～800 mg/kg）を経口投与し、アポモルヒネ誘発性常同行動を指標として抗ドパミン作用を検討した結果、本薬による影響は認められなかった（参考 4.2.1.3-9）。

ラットに本薬（100～400 mg/kg）を腹腔内投与し、デクスアンフェタミン誘発性常同行動を指標として抗ドパミン作用を検討した結果、本薬による影響は認められなかった（参考 4.2.1.3-9）。

マウスに本薬（200～800 mg/kg）を腹腔内投与し、アンフェタミン誘発群毒性を指標として抗ドパミン作用を検討した結果、400 mg/kg 以上で致死率の減少が認められた（参考 4.2.1.3-9）。

ラットに本薬（200 又は 400 mg/kg、i.p.）又は本薬（1000 mg/kg、p.o.）を投与し、プロクロルペラジン誘発性カタレプシーを指標としてドパミン作用を検討した結果、本薬による影響は認められなかった（参考 4.2.1.3-9）。

マウスに（200 又は 400 mg/kg/日）を 8 日間反腹腔内投与し、ピクロトキシン誘発性けいれんに対する作用を検討した結果、本薬による影響は認められなかった（参考 4.2.1.3-9）。

マウスに（200 又は 400 mg/kg）を腹腔内投与し、ストリキニーネ誘発性けいれんに対する作用を検討した結果、本薬による影響は認められなかった（参考 4.2.1.3-9）。

マウスに本薬（112～896 mg/kg）を腹腔内投与し、三ヨウ化エチルガラミン誘発性けいれんに対する作用を検討した結果、112 mg/kg 以上で神経けいれんの抑制及び死亡時間の延長、448 mg/kg 以上で間代性けいれんの抑制が認められた（参考 4.2.1.3-9）。

ラットに本薬（100 又は 200 mg/kg）を腹腔内投与し、アセチルピリジン誘発性小脳性運動失調（振戦、ローリング、運動低下及び運動麻痺）を指標として抗けいれん作用を検討した結果、本薬により振戦の抑制が認められた（参考 4.2.1.3-9）。

ラットに本薬（200 又は 400 mg/kg/日、i.p.）又は本薬（500 又は 1000 mg/kg/日、p.o.）を 3 日間反復投与し、カイニン酸誘発性身震い（wet dog shaking）を指標として抗けいれん作用を検討した結果、本薬の ED₅₀ はそれぞれ 380 mg/kg（i.p.）及び 850 mg/kg（p.o.）であった（参考 4.2.1.3-9）。

ウサギに本薬（200～800 mg/kg）を経口投与し、 γ -ヒドロキシ酪酸誘発性脳波異常を指標として抗けいれん作用を検討した結果、本薬による影響は認められなかった（参考 4.2.1.3-9）。

ラットに本薬（550 又は 800 mg/kg）を腹腔内投与し、トラニルシプロミン/L-トリプトファン誘発性体温上昇及び過活動を指標としてセロトニン作動性作用を検討した結果、本薬により体温上昇及び過活動の抑制が認められ、致死率も減少した（参考 4.2.1.3-9）。

パラクロフェニルアラニン（300 又は 100 mg/kg⁹⁾、i.p.）を前処置したラットに本薬（200 及び 400 mg/kg、i.p.）及びトラニルシプロミンを併用投与し、セロトニン作動性作用を検討した結果、セロトニン合成阻害下では体温低下及び過活動が認められ、セロトニン合成非阻害下では過活動が認められたが、体温に対する影響は認められなかった（参考 4.2.1.3-9）。

パラクロフェニルアラニン（100 mg/kg、i.p.）を前処置したラットに本薬（100～400 mg/kg）を腹腔内投与し、トラニルシプロミン/L-トリプトファン誘発性体温上昇及び過活動を指標としてセロトニン作動性作用を検討した結果、本薬による影響は認められなかった（参考 4.2.1.3-9）。

マウスに本薬（200 又は 400 mg/kg）を腹腔内投与し、フェニルベンゾキノン誘発性ライジング反応を指標として抗侵害作用を検討した結果、400 mg/kg でライジング反応の抑制が認められた。また、400 mg/kg でモルヒネの抗侵害作用の増強が認められ、ED₅₀ は 210 mg/kg であった（参考 4.2.1.3-9）。

⁹⁾ パラクロフェニルアラニン 300 mg/kg はセロトニン合成を阻害し、100 mg/kg はセロトニン合成を阻害しない用量とされている。

マウスに本薬（200 又は 400 mg/kg）を腹腔内投与し、ホットプレート法により抗侵害作用を検討した結果、本薬による影響は認められなかった（参考 4.2.1.3-9）。

ラットに本薬（200～800 mg/kg）を経口投与し、テールフリック法により抗侵害作用を検討した結果、本薬による影響は認められなかった（参考 4.2.1.3-9）。

2) 呼吸器系に及ぼす影響

覚醒下ラットに本薬（80～2000 mg/kg）を経口投与し、ホールボディプレチスモグラフィ法により呼吸数、一回換気量及び分時換気量に及ぼす影響を検討した結果、2000 mg/kg で呼吸数の減少並びに一回換気量及び分時換気量の増加が認められた（4.2.1.3-5）。

3) 心血管系に及ぼす影響

本薬（30～300 μ M）は、hERG 電流に対して影響を及ぼさなかった（4.2.1.3-6）。

イヌ摘出プルキンエ線維において、本薬（30～300 μ M）は、心筋活動電位波形（活動電位持続時間、静止膜電位、活動電位振幅及び活動電位最大立ち上がり速度）に対して影響を及ぼさなかった（4.2.1.3-7）。

覚醒下イヌに本薬（40～1000 mg/kg）を7日間隔で交差法により経口投与し、テレメトリー法により心拍数、血圧、心電図パラメータ（PR、QRS、QT 及び QTc 間隔（Van de Water 式））に及ぼす影響を検討した結果、いずれの用量においても心拍数、血圧及び心電図パラメータに対する影響は認められなかった。また、一般状態観察において、200 mg/kg 以上で軟便、1000 mg/kg で泥状便が認められた（4.2.1.3-8）。

覚醒下ラットに本薬（50 mg/kg）を静脈内投与し、血圧及び心拍数に対する影響を検討した結果、本薬による影響は認められなかった（参考 4.2.1.3-10）。

麻酔下ラットに本薬（200 mg/kg）を経口投与し、血圧、心拍数及び呼吸（振幅及び回数）に対する影響を検討した結果、本薬による影響は認められなかった（参考 4.2.1.3-10）。

高血圧ラットに本薬（250 又は 500 mg/kg、i.p.）又は本薬（500 又は 1000 mg/kg、p.o.）を投与し、血圧及び心拍数に及ぼす影響を検討した結果、500 mg/kg（i.p.）で血圧低下及び心拍数減少、1000 mg/kg（p.o.）で血圧低下が認められた（参考 4.2.1.3-10）。

覚醒下ラットに本薬（50 mg/kg）とアドレナリンを併用静脈内投与し、血圧及び心拍数に及ぼす影響を検討した結果、本薬による影響は認められなかった（参考 4.2.1.3-10）。

麻酔下マウスに本薬（200～800 mg/kg）を腹腔内投与し、クロロホルム誘発性心室細動に及ぼす影響を検討した結果、800 mg/kg で心室細動の発生率が減少した（参考 4.2.1.3-10）。

麻酔下イヌに本薬（30～1000 mg/kg）を静脈内投与し、血圧、心拍数、心電図（PR 及び QRS 間隔）、呼吸数、尿量、胆汁分泌、十二指腸運動及び体温に及ぼす影響を検討した結果、100 mg/kg で心拍数減少及び尿量増加が認められ、330 mg/kg の 2/3 例、1000 mg/kg の 3/3 例で死亡が認められた（参考 4.2.1.3-10）。

モルモットに本薬（125～1000 mg/kg）を経口投与し、ニコチン酸ナトリウム誘発耳介温度上昇作用に及ぼす影響を検討した結果、250 mg/kg で 49 %、500 mg/kg 以上で約 90 % の抑制が認められた（参考 4.2.1.3-10）。

ウサギ赤血球において、本薬（0.1～20 mM）は低張及び加温条件下での溶血率を減少させ、その 50 % 有効濃度は 1 mM であった（参考 4.2.1.3-10）。

4) 抗炎症作用及び抗アレルギー作用の検討 (参考 4.2.1.3-11)

ラットに本薬 (200~800 mg/kg) を経口投与し、カラゲニン誘発性浮腫に及ぼす影響を検討した結果、本薬による影響は認められなかった。

ラットに本薬 (400 mg/kg) を経口投与し、卵白アルブミン誘発性浮腫に及ぼす影響を検討した結果、400 mg/kg で 33~54 %の抑制が認められた。

5) 摘出平滑筋に及ぼす影響 (参考 4.2.1.3-12)

ラット摘出十二指腸平滑筋において、本薬 (1~1000 ng/mL) は塩化バリウム及びアセチルコリン誘発性収縮に影響を及ぼさなかった。

モルモット摘出回腸平滑筋において、本薬 (1~1000 ng/mL) はヒスタミン誘発性収縮を 1000 ng/mL で 36.1 %抑制した。

(3) 薬力学的薬物相互作用試験

1) 各種中枢作用薬及び抗酒薬との相互作用 (4.2.1.4-1)

マウスに本薬 (100~400 mg/kg) を経口投与し、抗けいれん薬 (フェノバルビタール、バルプロ酸ナトリウム及びジアゼパム) のペンチレンテトラゾール誘発けいれんに対する抑制作用、イミプラミンのレセルピン誘発眼瞼下垂抑制作用及び体温低下作用、フルボキサミンの L-5-HTP 誘発異常行動の増強作用、抗不安薬 (クロラゼパート、ジアゼパム、メプロバメート及びアトリウム¹⁰⁾) の抗不安作用 (4 プレート試験⁸⁾)、抗精神病薬 (ハロペリドール、スルピリド、チアプリド及びククロルプロマジン) のアポモルヒネ誘発よじ登り行動抑制作用及びブタバルビタールの催眠作用に及ぼす影響を検討した結果、本薬とこれらの薬物の明らかな相互作用は認められなかった。

ラットに本薬 (100~400 mg/kg) を経口投与し、エタノール投与時におけるジスルフィラムの体温低下作用に及ぼす影響を検討した結果、本薬とジスルフィラムの明らかな相互作用は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 本薬の作用機序について

機構は、申請効能・効果である「アルコール依存症患者における断酒維持の補助」に対する本薬の作用機序について説明するよう申請者に求めた。

まず申請者は、エタノール依存には、摂取への強い欲求 (渴望) 及び薬物探索行動を特徴とする精神依存と、耐性形成及び摂取を中断した際の離脱症状の出現を特徴とする身体依存があること (白倉克之ら編, アルコール・薬物関連障害の診断・治療ガイドライン, じほう, 2002) を説明した。その上で申請者は、エタノールに対する精神依存に寄与する神経メカニズムは完全には解明されていないものの、エタノールは神経伝達物質受容体やイオンチャネル等の多くの分子に作用し、結果として、グルタミン酸作動性神経系、GABA 作動性神経系、ドパミン作動性神経系等、複数の神経系が関与する神経活動の変化を生じさせると考えられていること (Spanagel R, *Physiol Rev*, 89: 649-705, 2009、Vengeliene V et al, *Br J Pharmacol*, 154: 299-315, 2008) を説明した。さらに申請者は、それらの神経系の中で興奮性神経であるグルタミン酸作動性神経及び抑制性神経である GABA 作動性神経に注目すると、エタノール摂取初期には抑制性神経が優位となり、エタノールの慢性摂取期には、エタノール摂取により抑制性神経が優位と

¹⁰⁾ フェバルパメート、ジフェバルパメート及びフェノバルビタールの配合剤。

なった神経間での均衡を保つため GABA_A 受容体は down regulation、NMDA 受容体は up regulation を受けることを説明した。そして申請者は、このような状態においてエタノール摂取を止めることにより抑制性刺激が消失すると、グルタミン酸神経活動の亢進を伴う神経間の不均衡が生じると考えられること（De Witte P, *Addict Behav*, 29:1325-1339, 2004）、この状態を回避するためにエタノールへの渴望が誘発される可能性が考えられること（Vengeliene V et al, *Br J Pharmacol*, 154: 299-315, 2008）を説明した。

次に申請者は、本薬は、ラット大脳皮質初代培養細胞においてグルタミン酸刺激誘発反応を抑制したこと（4.2.1.1-1）、エタノール離脱後のラット側座核灌流液中のグルタミン酸量を抑制したこと（参考 4.3-10: Dahchour A et al, *Alcohol Clin Exp Res*, 27: 465-470, 2003）、時計遺伝子の一つである *per2* 遺伝子の一部を欠損したマウス¹¹⁾において、本薬（200 mg/kg）の腹腔内投与により脳内グルタミン酸量及びエタノール摂取量を野生型と同程度まで低下することが報告されていること（Spanagel R et al, *Nat Med*, 11: 35-42, 2005）から、本薬はグルタミン酸作動性神経活動を抑制することにより神経間の不均衡を是正し、エタノールに対する渴望を抑制すると考えられることを説明した。また申請者は、本薬は、エタノール摂取期間中の精神依存（4.2.1.1-7～4.2.1.1-14）だけでなく、エタノール摂取の中断期間を設定した自己投与試験法¹²⁾においてもエタノール探索行動を抑制することが報告されていること（Bachteler D et al, *Neuropsychopharmacology*, 30: 1104-1110, 2005）から、断酒後のエタノールに対する渴望の再発の抑制作用も有すると考えられることを説明した。

なお申請者は、本薬が NMDA 受容体と相互作用するとの報告（Naassila M et al, *Alcohol Clin Exp Res*, 22:802-809, 1998、al Qatari M et al, *Alcohol Clin Exp Res*, 22:810-814, 1998）の他に、mGluR 及び電位依存性カルシウムチャネルと相互作用することも報告されている（Harris BR, *Alcohol Clin Exp Res*, 26: 1779-1793, 2002、Allgaier C et al, *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 362: 440-443, 2000）が、本薬の直接の作用点がいずれの受容体又はチャネルであるか、現時点で明確な結論は得られていないことを説明した。

以上より申請者は、直接の作用点は明確となっていないものの、本薬は主にエタノール依存で増加したグルタミン酸作動性神経活動の抑制を介して「アルコール依存症患者における断酒維持の補助」に対して効力を示すと考えられることを説明した。

機構は、本薬の作用機序について、現在得られている知見からは、適切な考察がなされているものと考え、以上について了承するが、本薬の臨床効果については臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える。

(2) 本薬の安全性について

機構は、安全性薬理試験において認められた各所見について、臨床上問題となる可能性はないか説明するよう申請者に求めた。

¹¹⁾ 当該マウスでは、グルタミン酸トランスポーターの発現が低下しており、脳内グルタミン酸量の増加とともにエタノールの自発摂取量の増加が認められる。

¹²⁾ オレンジ香及び光刺激によりエタノール摂取のオペラント条件付けを行ったラットに対し、エタノール摂取を 17 日間中断した後、関連刺激の再提示 12 時間前及び 2 時間前の 2 回本薬（100 又は 200 mg/kg）を腹腔内投与することにより、エタノール探索行動に対する本薬の影響が検討された。

申請者は、ラットに本薬 2000 mg/kg を単回経口投与したとき、泥状便及び水様便、一過性の体温低下、呼吸数の減少並びに一回換気量及び分時換気量の増加が認められたこと（4.2.1.3-1、4.2.1.3-5）を説明した。しかしながら申請者は、体温低下、呼吸数の減少等の所見について、これらの所見が認められなかった投与量（400 mg/kg）における曝露量から算出した安全域¹³⁾ は、C_{max} で 15.0 倍、AUC で 3.5 倍であること、国内外臨床試験において体温低下、呼吸数の減少等の有害事象は認められていないことから、ヒトにおいてこれらの所見が認められる可能性は低いと考えることを説明した。さらに申請者は、泥状便及び水様便の所見について、本薬の経口投与試験では、安全性薬理試験に加え、ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-2）、イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-3）等においても軟便、下痢便等の消化器症状が認められているが、静脈内投与毒性試験（4.2.3.1-4、4.2.3.2-7、4.2.1.3-10）では消化器症状は認められていないことを説明した。その上で申請者は、イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-3）では 750 mg/kg（投与初日の C_{max}: 約 50 µg/mL）から軟便及び下痢便が認められているのに対し、イヌ 4 週間反復静脈内投与毒性試験（4.2.3.2-7）では 200 mg/kg（初回投与 30 分後の血漿中本薬濃度: 約 400 µg/mL）まで便性状の変化は認められなかったことから、本薬により誘発される消化器症状は、血漿中本薬濃度に依存したものではなく、本薬の消化管粘膜への直接的な刺激により誘発された可能性が高いと考えられることを説明した。また申請者は、ラット、イヌ及びサルへの経口投与では消化器症状が低用量から認められた（4.2.3.1-3、4.2.3.2-3、参考 4.2.3.2-8）のに対し、マウスでは高用量まで消化器症状が認められなかったこと（4.2.3.1-1）を説明した。そして申請者は、消化管の蠕動運動を制御している可能性が示唆されている Ca²⁺感受性受容体 (Hebert SC et al, *Cell Calcium*, 35: 239-247, 2004) は、ラット、サル及びヒトでは腸管に発現が認められる (Chattopadhyay N et al, *Am J Physiol*, 274: G122-130, 1998、レグパラ[®]錠承認申請資料概要、Sheinin Y et al, *J Histochem Cytochem*, 48: 595-601, 2000) のに対し、マウスでは認められていないこと（レグパラ[®]錠承認申請資料概要）から、本薬が消化管に発現している Ca²⁺感受性受容体へ作用した結果、消化器症状が誘発された可能性も考えられることを説明した。しかしながら申請者は、本薬による消化器症状の正確な発現機序は現時点で明らかになっていないことを説明した。

機構は、以上について了承するが、本薬により誘発される消化器症状（下痢等）は、臨床試験においても認められていること（「4. (iii) <審査の概略> (3) 1) 消化器系有害事象（下痢等）について」の項参照）から、臨床使用時には消化器症状の発現に注意すべきと考える。

（ii）薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

マウス、ラット、ウサギ及びイヌにおける吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験成績が提出された。血漿及び尿中未変化体濃度は、高速液体クロマトグラフィー法（検出下限: 血漿中 0.1 µg/mL、尿中 0.1 又は 2 µg/mL）、ガスクロマトグラフィー/質量分析 (GC/MS) 法（定量下限: 血漿中 0.005~0.2 µg/mL）又は高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法（定量下限: 血漿中 0.005 µg/mL）を用いて測定された。³⁵S、⁴⁵Ca 及び ¹⁴C 標識体（本薬）を用いた試験における生体試料中放射能濃度は

¹³⁾ 本剤 1998 mg/日を 1 日 3 回に分けて食後に反復経口投与したとき（5.3.3.1-2）の投与 6 日目の C_{max}（265 ng/mL）及び投与 2~7 日目までの血漿中トラフ濃度を 24 倍して求めた AUC_{0-24h}（6136 ng·h/mL）を基に算出。

液体シンチレーションカウンターにより測定された。特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差、濃度はアセチルホモタウリンに換算した値で示されている。

(1) 吸収

雄性ラット（4 例/群）に絶食下で ^{35}S 標識体（本薬）40 mg/kg を単回静脈内投与もしくは 40、200 又は 1000 mg/kg を単回経口投与したとき、静脈内投与時の血漿中総放射能濃度の $\text{AUC}_{0-t}^{14)}$ は 108 $\mu\text{g eq}\cdot\text{h/mL}$ であり、経口投与時の血漿中総放射能濃度の $t_{\max}$ はそれぞれ 0.9、1.5 及び 2.5 時間、 $C_{\max}$ は 15.4、73.2 及び 319 $\mu\text{g eq}\cdot\text{h/mL}$ 、 AUC_{0-t} は 81、469 及び 2493 $\mu\text{g eq}\cdot\text{h/mL}$ であった。40 又は 200 mg/kg 経口投与時の血漿中総放射能濃度の $t_{1/2}$ は 4.7 及び 4.4 時間であった（4.2.2.2-2）。

雄性ラット（5 例/時点/群）に絶食下で本薬 50 mg/kg を単回静脈内投与もしくは 50、200 又は 400 mg/kg を単回経口投与したとき、静脈内投与時の血漿中未変化体濃度の $\text{AUC}_{0-t}^{15)}$ は 44.99 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}^{15)}$ は 1.4 時間であり、経口投与時の血漿中未変化体濃度の $t_{\max}^{15)}$ はそれぞれ 0.5、1 及び 0.5 時間、 $C_{\max}^{15)}$ は 1.18、14.85 及び 7.32 $\mu\text{g/mL}$ 、 $\text{AUC}_{0-t}^{15)}$ は 2.94、36.84 及び 44.16 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}^{15)}$ は 2.1、22.7 及び 30.7 時間、絶対的バイオアベイラビリティ（BA）は 6.5、20.5 及び 12.3 % であった（参考 4.2.2.2-3）。

雄性ラット（5 例/時点）に本薬 100 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度の $t_{\max}^{15)}$ は 0.5 時間、 $C_{\max}^{15)}$ は 2.50 $\mu\text{g/mL}$ 、 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}^{15)}$ は 14.24 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった（参考 4.2.2.2-4）。

雄性ラット（4 例/時点/群¹⁶⁾）に本薬 80、400 又は 2000 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度の $t_{\max}^{15)}$ はそれぞれ 0.5、1 及び 0.5 時間、 $C_{\max}^{15)}$ は 1.47、4.42 及び 55.4 $\mu\text{g/mL}$ 、 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}^{15)}$ は 7.24、24.1 及び 160.0 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった（4.2.1.3-1）。

雌性ウサギ（5 例/群）に ^{14}C 標識体（本薬）100 又は 1000 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、血漿中総放射能濃度はそれぞれ投与 2.1 及び 2.4 時間後に最高値（5.18 及び 27.77 $\mu\text{g eq}\cdot\text{h/mL}$ ）を示したが、1000 mg/kg では投与 24 時間後まで概ね一定の濃度であり、いずれの投与量においても血液中総放射能濃度より高かった。 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ はそれぞれ 64.6 及び 522.1 $\mu\text{g eq}\cdot\text{h/mL}$ であった（4.2.2.2-6）。

雄性イヌ（3 例/群）に絶食下で ^{35}S 標識体（本薬）40 mg/kg を単回静脈内投与又は 40、200 若しくは 1000 mg/kg を単回経口投与したとき、静脈内投与時の血漿中総放射能濃度の AUC_{0-t} は 255 $\mu\text{g eq}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は 4.9 時間であり、経口投与時の血漿中総放射能濃度の $t_{\max}$ はそれぞれ 1.5、1.2 及び 1.0 時間、 $C_{\max}$ は 29.5、100 及び 404 $\mu\text{g eq}\cdot\text{h/mL}$ 、 AUC_{0-t} は 263、808 及び 2839 $\mu\text{g eq}\cdot\text{h/mL}$ であった（4.2.2.2-2）。

雌雄イヌ（各 3 例）に ^{14}C 標識体（本薬）100 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、雌雄いずれも血漿中総放射能濃度は血液中総放射能濃度より高く、雄では投与 1.7 時間後、雌では投与 1.3 時間後に最高値を示した（4.2.2.2-7）。

雄性イヌ（4 例/群）に絶食下で本薬 25 mg/kg を単回静脈内投与又は 25、100 若しくは 400 mg/kg を単回経口投与したとき、静脈内投与時の血漿中未変化体濃度の AUC_{0-t} は 104.3 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は 0.77 時間であり、経口投与時の血漿中未変化体濃度の $t_{\max}$ はそれぞれ 2.8、3.5 及び 1.8 時間、 $C_{\max}$ は 10.63、24.15 及び 57.8 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-t} は 62.56、106.3 及び 224.3 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は 2.5、6.4 及び 2.4 時間、絶対的 BA は 60.8、26.0 及び 13.4 % であった（参考 4.2.2.2-8）。

¹⁴⁾ 定量可能な測定時間点までの AUC。

¹⁵⁾ 測定時点ごとの平均値から算出。

¹⁶⁾ 各個体は 6 点の測定時点のうち 2 点において測定を実施し、各測定時点における例数は 4 例であった。

雄性イヌ（2 例）に本薬 31.71 mg/kg を絶食下で単回静脈内投与又は単回経口投与（カプセル及び裸錠）したとき、絶対的 BA はカプセルで 112 及び 65 %、裸錠で 61 及び 21 %（いずれも各個体の値）であった（参考 4.2.2.2-9）。

雄性イヌ（4 例/群）に本薬 40、200 又は 1000 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度の $t_{\max}$ はそれぞれ 1.75、1.50 及び 0.63 時間、 $C_{\max}$ は 15.7、28.4 及び 91.9 $\mu\text{g/mL}$ 、 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ は 65.7、165.0 及び 341.0 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった（4.2.1.3-8）。

雄性ラット（5 例/時点）に本薬 100 mg/kg を 1 日 1 回 9 日間反復経口投与（投与 1 及び 9 日目は絶食下で投与）したとき、投与 1 及び 9 日目における血漿中未変化体濃度の $t_{\max}^{15)}$ は 0.25 及び 0.50 時間、 $C_{\max}^{15)}$ は 1.67 及び 3.28 $\mu\text{g/mL}$ であった。 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}^{15)}$ 及び $\text{AUC}_{0-t}^{15)}$ は投与 1 日目では 8.91 及び 14.55 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、投与 9 日目では 12.26 及び 14.12 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった（4.2.2.2-5）。

妊娠ラット（1～3 例/時点¹⁷⁾）に本薬 2000 mg/kg を非絶食下で 1 日 1 回 12 日間（妊娠 6～17 日目）反復経口投与したとき、投与 1 及び 12 日目における血漿中未変化体濃度の $t_{\max}^{15)}$ はいずれも 1 時間、 $C_{\max}^{15)}$ は 15.8 及び 19.2 $\mu\text{g/mL}$ 、 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}^{15)}$ は 106.0 及び 121.0 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった（4.2.3.5.2-5）。

雄性イヌ（4 例）に本薬 100 mg/kg を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与（投与 1 及び 8 日目は絶食下で投与）したとき、投与 1 及び 8 日目における血漿中未変化体濃度の $t_{\max}$ （中央値）はいずれも 2 時間、 $C_{\max}$ は 48.8 及び 38.61 $\mu\text{g/mL}$ 、 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ は 235.05 及び 202.31 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は 5.8 及び 9.8 時間であった（参考 4.2.2.2-10）。

雌雄イヌ（各 2 又は 3 例/群）に本薬 750、1500 又は 3000 mg/kg を非絶食下で 1 日 1 回 4 週間反復経口投与したとき、投与 1 及び 25 日目における血漿中未変化体濃度の薬物動態パラメータは表 4 のとおりであった（4.2.3.2-3）。

表 4 雌雄イヌに本薬を反復投与したときの血漿中未変化体濃度の薬物動態パラメータ

	投与量	性別	評価 例数	$t_{\max}$ (h) ^{a)}	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
投与 1 日目	750 mg/kg/日	雄	2	1.00, 1.00 ^{b)}	31.51, 63.69 ^{b)}	72.40, 226.69 ^{b)}
		雌	3	0.50 (0.50, 1.00)	59.18 $\pm$ 9.02	179.53 $\pm$ 33.09
	1500 mg/kg/日	雄	3	0.50 (0.50, 0.50)	121.30 $\pm$ 29.82	352.04 $\pm$ 96.52
		雌	3	0.50 (0.50, 0.50)	128.27 $\pm$ 28.15	396.34 $\pm$ 109.97
	3000 mg/kg/日	雄	3	0.50 (0.50, 0.50)	226.30 $\pm$ 45.70	474.27 $\pm$ 50.27
		雌	3	0.50 (0.50, 0.50)	230.68 $\pm$ 41.69	461.64 $\pm$ 63.16
投与 25 日目	750 mg/kg/日	雄	2	1.00, 1.00 ^{b)}	37.12, 67.68 ^{b)}	71.46, 191.70 ^{b)}
		雌	3	0.50 (0.50, 2.00)	39.78 $\pm$ 10.06	163.88 $\pm$ 92.47
	1500 mg/kg/日	雄	3	0.50 (0.50, 0.50)	115.69 $\pm$ 26.32	295.11 $\pm$ 73.34
		雌	3	0.50 (0.50, 0.50)	112.78 $\pm$ 63.44	374.68 $\pm$ 189.70
	3000 mg/kg/日	雄	3	0.50 (0.50, 0.50)	328.12 $\pm$ 73.83	627.84 $\pm$ 115.21
		雌	3	0.50 (0.50, 0.50)	257.25 $\pm$ 37.65	488.35 $\pm$ 59.43

a) 中央値（最小値，最大値）

b) 各個体の値

雌雄イヌ（各 3 又は 5 例/群）に本薬 80、400 又は 2000 mg/kg を非絶食下で 1 日 1 回 39 週間反復経口投与したとき、投与 1 日目及び 39 週目における血漿中未変化体濃度の薬物動態パラメータは表 5 のとおりであった（4.2.3.2-6）。

¹⁷⁾ 各個体は 9 点の測定時点のうち 0～5 点において測定を実施し、各測定時点における例数は 1～3 例であった。

表 5 雌雄イヌに本薬を反復投与したときの血漿中未変化体濃度の薬物動態パラメータ

	投与量	性別	評価 例数	t _{max} (h)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-24h} (μg·h/mL)
投与 1 日目	80 mg/kg/日	雄	3	1.67 ± 0.58	15.5 ± 4.5	84.0 ± 20.3
		雌	3	1.33 ± 0.58	16.8 ± 3.8	93.7 ± 25.4
	400 mg/kg/日	雄	5	1.40 ± 0.55	50.7 ± 12.4	270.0 ± 61.0
		雌	5	1.60 ± 0.55	52.1 ± 7.2	316.0 ± 87.0
	2000 mg/kg/日	雄	5	0.70 ± 0.41	202.0 ± 66.0	610.0 ± 235.0
		雌	5	0.65 ± 0.34	225.0 ± 80.0	659.0 ± 279.0
投与 39 週目	80 mg/kg/日	雄	3	1.67 ± 0.58	14.0 ± 3.9	79.6 ± 28.9
		雌	3	1.00 ± 0.00	14.5 ± 1.2	84.5 ± 24.7
	400 mg/kg/日	雄	5	1.60 ± 0.55	25.5 ± 7.1	188.0 ± 53.0
		雌	5	1.60 ± 0.55	35.0 ± 8.9	231.0 ± 81.0
	2000 mg/kg/日	雄	5	0.50 ± 0.00	292.0 ± 41.0	941.0 ± 182.0
		雌	5	0.60 ± 0.22	213.0 ± 75.0	837.0 ± 112.0

(2) 分布

雄性白色ラット（1 例/時点）に ³⁵S 標識体（本薬）20 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、投与 24 時間後までの組織中放射能濃度は消化管、腎臓及び肝臓で高かったが、投与 72 時間以降は、消化管以外の組織では放射能は検出されなかった。また、雄性有色ラット（1 例/時点）に ³⁵S 標識体（本薬）20 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、投与 2 時間後の組織中放射能濃度は、血漿と比較して腎臓及び肝臓では高かったが、眼及び皮膚（有色及び白色）では低く、投与 24 時間以降は、眼及び有色皮膚では放射能は検出されなかった（4.2.2.3-1）。

雄性白色ラット（2 例/時点）に ¹⁴C 標識体（本薬）100 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、血漿中放射能の AUC_{0-48h}¹⁸⁾ に対する組織中放射能の AUC_{0-48h}¹⁵⁾ の比は血液、腎臓、脾臓及び肝臓で 0.83、15.5、10.14¹⁹⁾ 及び 4.16 であり、それ以外の組織では 0.17（脳）～1.57（脂肪）であった（4.2.2.3-2）。

雄性有色ラット（1 例/時点）に ¹⁴C 標識体（本薬）20 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、投与 12 時間後までの組織中放射能濃度は血漿中放射能濃度と比較して消化管、腎臓及び肝臓で高く、それ以外の組織では眼球及び有色皮膚を含め低かった（4.2.2.3-3）。

雌性ラット（2 例/時点）に ¹⁴C 標識体（本薬）100 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、血漿中放射能の AUC_{0-48h}¹⁵⁾ に対する組織中放射能の AUC_{0-48h}¹⁵⁾ の比²⁰⁾ は血液、腎臓、肝臓、子宮、卵巣及び脳で 0.87、10.7、6.04、1.75、1.03 及び 0.37 であり、それ以外の組織では 0.36（筋肉）～1.39（肺）であった。また、妊娠 15 日目のラット（2 例/時点²¹⁾）に ¹⁴C 標識体（本薬）100 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、血漿中放射能の AUC_{0-48h}²²⁾ に対する組織中放射能の AUC_{0-48h}²²⁾ の比は血液、腎臓、肝臓、胎盤、胎児及び羊水で 0.80、9.78、4.59、0.65、0.43 及び 0.20 であり、それ以外の組織では 0.21（脳）～1.54（副腎）であった（4.2.2.3-4）。

雄性白色イヌ（1 例/時点）に ³⁵S 標識体（本薬）20 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、投与 24 時間後までの組織中放射能濃度は消化管、肝臓及び腎臓で高かった。投与 24 時間後まで胆汁中に放射能が検出されたが、血漿中放射能濃度より低く、ほとんどの組織で放射能は検出されなかった。なお、いずれの時点においても脳からは放射能は検出されなかった（4.2.2.3-1）。

¹⁸⁾ 各時点における平均濃度から算出。

¹⁹⁾ 脾臓における投与 1 時間後の組織中放射能濃度が極端に高かった 1 例を除外して算出した場合は 2.38。

²⁰⁾ 投与 30 分後の組織中放射能濃度が極端に高かった 1 例を除外して算出した。

²¹⁾ 投与 48 時間後は 1 例。

²²⁾ 各時点における平均濃度（投与 48 時間後は 1 例の値）から算出。

マウス、ラット及びイヌ血漿に ^{14}C 標識体（本薬）（0.1～1000 $\mu\text{g/mL}$ ）を添加し、*in vitro*（限外濾過法）での血漿タンパク結合率を検討したとき、本薬の血漿タンパク結合率は、それぞれ 3.43、1.68 及び 2.05 %以下であった（5.3.2.1-1）。

(3) 代謝

雄性ラットに ^{14}C 標識体（本薬）100 mg/kg を絶食下で単回静脈内投与又は絶食若しくは非絶食下で単回経口投与したときの尿及び糞中の代謝物を放射能-薄層クロマトグラフィー（radio-TLC）で分析した結果、いずれの生体試料中にも未変化体が主に認められた（参考 4.2.2.5-1）。

雄性有色ラットに ^{14}C 標識体（本薬）20 mg/kg を絶食下で単回経口投与したときの尿及び糞中の代謝物を radio-TLC 及び放射能-高速液体クロマトグラフィー（radio-HPLC）で分析した結果、未変化体が主に認められた（5.3.2.2-2）。

雌性ウサギに ^{14}C 標識体（本薬）100 又は 1000 mg/kg を絶食下で単回経口投与したときの血漿、尿及び糞中の代謝物を radio-TLC 及び radio-HPLC で分析した結果、未変化体が主に認められた（4.2.2.2-6）。

雌雄イヌに ^{14}C 標識体（本薬）100 mg/kg を絶食下で単回経口投与したときの血漿、尿及び糞中の代謝物を radio-TLC で分析した結果、いずれの生体試料中にも未変化体とは異なる R_f 値（相対移動距離）を示す単一のスポットが認められたが、radio-HPLC で分析した結果、未変化体が主に認められたことから、イヌにおいても本薬は代謝されないと考えられている（4.2.2.2-7）。

(4) 排泄

雄性ラット（3 例/群）に ^{35}S 標識体（本薬）40 mg/kg を単回静脈内投与又は 40、200 若しくは 1000 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、投与 120 時間後までに尿及び糞中に投与放射能のそれぞれ 92.20 及び 3.25 %、23.58 及び 75.66 %、21.65 及び 78.40 %、25.34 及び 77.23 %が排泄された。また、雄性ラット（3 例/群）に ^{45}Ca 標識体（本薬）40 mg/kg を単回静脈内投与又は 40、200 若しくは 1000 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、投与 120 時間後までに尿及び糞中に投与放射能のそれぞれ 0.77 及び 4.79 %、0.16 及び 32.00 %、0.34 及び 29.68 %、1.53 及び 33.03 %が排泄され、屍体にそれぞれ 95.27、50.75、51.11 及び 44.46 %が残存した（4.2.2.2-2）。

雄性ラット（8 例）に本薬 100 mg/kg を非絶食下で単回経口投与したとき、投与 72 時間後までに尿中に投与量の 14.86 %の未変化体が排泄された（4.2.2.2-4）。

雄性ラット（1 例/時点）に ^{35}S 標識体（本薬）20 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、投与 48～120 時間後までに尿中に投与放射能の 11.28～14.47 %、投与 24～120 時間後までに糞中に 85.64～89.40 %が排泄された（4.2.2.3-1）。

雄性有色ラット（1 例/時点）に ^{14}C 標識体（本薬）20 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、投与 12 又は 24 時間後までに尿及び糞中に投与放射能のそれぞれ 6.29～15.34²³⁾ 及び 76.86～88.57 %²³⁾ が排泄された（4.2.2.3-3）。

雄性ラット（1 例/群）に ^{14}C 標識体（本薬）100 mg/kg を絶食下で単回静脈内投与又は絶食若しくは非絶食下で単回経口投与したとき、投与 72 時間後までに尿及び糞中に投与放射能のそれぞれ 90.5 及び 8.56 %、13.6 及び 93.84 %及び 10.6 及び 82.06 %が排泄された（4.2.2.5-1）。

²³⁾ 投与 12 時間後以降に屠殺された個体の投与 12 又は 24 時間後までの最小～最大。

産後 6～8 日目のラット（2 例/時点）に ^{14}C 標識体（本薬）300 mg/kg を非絶食下で単回経口投与したとき、乳汁中放射能濃度¹⁵⁾ は投与 4 時間後に最高値を示し、投与 4 時間後の血漿中放射能濃度に対する比は 1.77 及び 0.91（各個体の値）であった（4.2.2.5-2）。

雌性ウサギ（5 例/群）に ^{14}C 標識体（本薬）100 又は 1000 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、100 mg/kg では投与 24 及び 120 時間後までに尿中に投与放射能の 25.76 及び 56.24 %、投与 48～120 時間後までに糞中に 16.45～23.45 %が排出され、1000 mg/kg では投与 24 及び 120 時間後までに尿中に投与放射能の 19.32 及び 53.09 %、投与 48～120 時間後までに糞中に 19.97～24.28 %が排泄された（4.2.2.2-6）。

雄性イヌ（3 例/群）に ^{35}S 標識体（本薬）40 mg/kg を単回静脈内投与又は 40、200 若しくは 1000 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、投与 120 時間後までに尿及び糞中に投与放射能のそれぞれ 92.86 及び 0.0 %、35.07 及び 56.42 %、31.82 及び 51.03 %、36.09 及び 34.26 %²⁴⁾ が排泄された（4.2.2.2-2）。

雄性イヌ（1 例/時点）に ^{35}S 標識体（本薬）20 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、投与 6、24 及び 120 時間後までに尿中に投与放射能の 15.27、47.88 及び 24.28 %、投与 24 及び 120 時間後までに糞中に 36.33 及び 66.04 %が排泄された（4.2.2.3-1）。

雌雄イヌ（各 3 例）に ^{14}C 標識体（本薬）100 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、雄では投与 24～168 時間後までに尿中に投与放射能の 28.90～31.61 %、投与 48～168 時間後までに糞中に 63.50～64.17 %が排泄され、雌では投与 24～168 時間後までに尿中に投与放射能の 30.83～34.75 %、投与 48～168 時間後までに糞中に 65.90～66.56 %が排泄された（4.2.2.2-7）。

雄性イヌ（2 例）に本薬 31.71 mg/kg を絶食下で単回静脈内投与又は単回経口投与（カプセル及び裸錠）したとき、静脈内投与では投与 24 時間後までに尿中に投与量の 68.9 及び 90.3 %、カプセル経口投与では 64.6 及び 36.6 %、裸錠経口投与では 44.6 及び 37.6 %（いずれも各個体の値）が排泄された（参考 4.2.2.2-9）。

雄性イヌ（4 例）に本薬 100 mg/kg を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与（投与 1 及び 8 日目は絶食下で投与）したとき、投与 1 及び 8 日目における腎クリアランスは 0.135 及び 0.122 L/h/kg であり、投与 8 日目までの累積尿中排泄率は 33.9 %であった（4.2.2.2-10）。

<審査の概略>

(1) 本薬の吸収に影響を及ぼす因子について

機構は、本薬は絶対的 BA が低いことから、本薬の吸収に影響を及ぼす因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬は極性が高く、溶解度が高いこと、本薬は生体内での代謝をほとんど受けないため、初回通過効果の影響は無視しうることから、本薬の絶対的 BA の低さは主に膜透過性の低さ（参考 5.3.2.3-1）に起因すると考えられることを説明した。その上で申請者は、本薬は細胞間隙を介した受動拡散によって吸収されることが示唆されていること（参考 5.3.2.3-2）から、消化管内での本薬の滞留時間により本薬の吸収率が変化する可能性が考えられることを説明した。

その上で申請者は、ラット及びイヌに本薬 40、200 又は 1000 mg/kg を単回経口投与したとき（4.2.2.2-2）、ラットでは $C_{\max}$ 及び AUC_{0-t} に線形の傾向が認められたのに対し、イヌでは非線形の傾向が認められた

²⁴⁾ 1000 mg/kg 投与時ではすべてのイヌが下痢を起こし、ケージ洗液に 14.38 %の放射能が検出されたことから、尿サンプルに糞が混入した可能性があると考えられている。

が、イヌでは 1000 mg/kg 投与時に下痢が認められたことから、高用量では下痢の発現により消化管内での本薬の滞留時間が短くなった結果、本薬の吸収率が低下し、非線形の傾向が生じたと考えられることを説明した。また申請者は、本薬経口投与時の排泄に関して、ラット及びイヌでは尿よりも糞中の放射能排泄率が高かった（4.2.2.5-1、4.2.2.2-7）のに対し、ウサギでは糞よりも尿中の放射能排泄率が高かった（4.2.2.2-6）が、ウサギではラット及びイヌと比較して体長に比する消化管の長さが長いこと（Kararli TT, *Biopharm Drug Dispos*, 16: 351-380, 1995）から、ウサギではラット及びイヌと比較して消化管内での本薬の滞留時間が長くなった結果、本薬の吸収率が上昇し、糞中排泄率よりも尿中排泄率が高くなったと考えられることを説明した。以上より申請者は、本薬の吸収に影響を及ぼす因子として、消化管内での本薬の滞留時間が考えられることを説明した。

機構は、臨床投与時に消化管内での滞留時間が本剤の吸収率に影響を与える可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、日本人健康高齢者を対象とした反復投与試験（5.3.3.3-1）では、加齢に伴う消化管運動の低下の影響と推測される吸収率の上昇や高頻度（本剤群の 9/10 例）の下痢又は異常便が認められたものの、当該試験において安全性上大きな問題となる有害事象等は認められなかったこと（「(ii) <審査の概略> (2) 高齢者における投与について」の項参照）から、消化管内での滞留時間に関連した特段の注意喚起は不要と考えることを説明した。

機構は、以上について了承した。なお、臨床投与においては本剤の吸収に対する食事の影響も示されており、この点については「4. (i) <審査の概略> (1) 食事の影響」の項において議論することとしたい。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験（依存性試験、ニトロソ化に関する検討）の成績が提出された。

(1) 単回投与毒性試験

1) マウスにおける単回投与毒性試験

① マウス単回経口投与毒性試験（4.2.3.1-1）

マウス（CD-1、雌雄各 10 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、6000、7000、8000、9000 又は 10000 mg/kg が単回経口投与され、14 日間の観察が行われた。8000 mg/kg 以上の群で死亡が認められ、10000 mg/kg 群では全例が死亡した。50 %致死用量（LD₅₀）は 8370 mg/kg（雌雄合算値）と判断されている。一般状態の変化として、7000 mg/kg 以上の群で一過性の反応性低下、8000 mg/kg 群の雄及び 9000 mg/kg 群の雌で摂餌量の減少に伴う軽度な体重増加抑制が認められた。

② マウス単回静脈内投与毒性試験（4.2.3.1-2）

マウス（CD-1、雌雄各 10 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、250、500、750、875 又は 1000 mg/kg が単回静脈内投与され、14 日間の観察が行われた。雄で 500 mg/kg 以上、雌で 750 mg/kg 以上の群で死亡が認められ、LD₅₀ は 771 mg/kg（雌雄合算値）と判断されている。一般状態の変化として、750 mg/kg 以上の群で投与直後から痙攣や反応性低下が認められた。

2) ラットにおける単回投与毒性試験

① ラット単回経口投与毒性試験 (4.2.3.1-3)

ラット (SD、雌雄各 10 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、5000、5750、6600、7600 又は 8750 mg/kg が単回経口投与され、14 日間の観察が行われた。雄で 6600 mg/kg 以上、雌で 5000 mg/kg 以上の群で死亡が認められ、LD₅₀ は 6160 mg/kg (雌雄合算値) と判断されている。一般状態の変化として、5000 mg/kg 以上の群で一過性の反応性低下や下痢便、5750 mg/kg 群の雌及び 6600 mg/kg 群の雄で一過性の摂餌量減少が認められた。

② ラット単回静脈内投与毒性試験 (4.2.3.1-4)

ラット (SD、雌雄各 10 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、125、250、500、750 又は 1000 mg/kg が単回静脈内投与され、14 日間の観察が行われた。雄で 500 mg/kg 以上、雌で 750 mg/kg 以上の群で死亡が認められ、1000 mg/kg 群では全例が死亡した。LD₅₀ は 730 mg/kg (雌雄合算値) と判断されている。一般状態の変化として、1000 mg/kg 群で投与直後から痙攣が認められ、750 mg/kg 群では体重増加抑制が認められた。

(2) 反復投与毒性試験

1) ラットにおける反復投与毒性試験 (4.2.3.2-2)

ラット (SD、雌雄各 20 又は 30 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、320、960 又は 2400 mg/kg/日が 26 週間反復経口投与され、0、320 及び 960 mg/kg/日群 (雌雄各 5 又は 10 例/群) では 6 週間の休薬期間が設けられた。本薬の毒性に起因すると考えられる死亡又は一般状態の悪化に伴う切迫屠殺例が 960 mg/kg/日群の雌 1 例、2400 mg/kg/日群の雄 2 例及び雌 15 例で認められ、原因の一つとして腎障害が疑われた。一般状態の変化として、すべての本薬群で軟便又は下痢便、投与時における一過性の流涎が認められ、摂水量の高値も認められた。血液生化学的検査ではすべての本薬群で血中尿素窒素 (BUN) 及びカルシウムの高値が認められ、960 mg/kg/日以上以上の群では無機リンの高値が認められた。尿検査ではすべての本薬群で pH の低値並びにカルシウム、蛋白及びヘモグロビンの高値が認められ、960 mg/kg/日以上以上の群では針山状結晶も認められた。器官重量では 960 mg/kg/日以上以上の群で副腎重量の高値、2400 mg/kg/日群で心臓及び脾臓重量の低値並びに腎臓重量の高値が認められた。剖検では 960 mg/kg/日以上以上の群で盲腸及び結腸内に水様性排泄物が認められた。病理組織学的検査では 2400 mg/kg/日群で石灰沈着や結石を伴う腎尿細管の変性、消化管及び血管組織における石灰沈着、前胃の角化亢進及び異形成、慢性心筋炎並びに大脳及び小脳の脈絡叢の血栓が認められた。なお、死亡動物では心筋の変性や石灰沈着、脈絡叢の壊死も認められた。320 及び 960 mg/kg/日群で認められた所見については 6 週間の休薬期間により回復性が認められた。以上の結果より、無毒性量は 320 mg/kg/日未満と判断されている。

2) イヌにおける反復投与毒性試験

① イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-3)

イヌ (ビーグル、雌雄各 3 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、750、1500 又は 3000 mg/kg/日が 4 週間反復経口投与された。本薬の毒性に起因した死亡動物は認められなかったが、一般状態の変化として、すべての本薬群で嘔吐、軟便及び下痢便が認められ、1500 mg/kg/日以上以上の群では流涎に加え、嘔吐物や便への赤色物の混入も散見された。以上の結果より、無毒性量は 750 mg/kg/日未満と判断されている。

本試験のトキシコキネティクス (TK) の結果は表 4 のとおりであり、用量依存的な TK パラメータの増加が認められた。また、性差は認められず、投与期間に伴う変化も認められなかった。

② イヌ 26 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-5)

イヌ（ビーグル、雌雄各 4 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、250、500 又は 1000 mg/kg/日が 26 週間反復経口投与された。本薬の毒性に起因した死亡動物は認められなかったが、一般状態の変化として、すべての本薬群で一過性の下痢便が認められた。尿検査ではすべての本薬群でカルシウムの高値が認められた。以上の結果より、無毒性量は 250 mg/kg/日未満と判断されている。

③ イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-6)

イヌ（ビーグル、雌雄各 3 又は 5 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、80、400 又は 2000 mg/kg/日が 39 週間反復経口投与され、0、400 及び 2000 mg/kg/日群（雌雄各 2 例/群）では 8 週間の休薬期間が設けられた。本薬の毒性に起因した死亡動物は認められなかったが、一般状態の変化として、400 mg/kg/日以上 の投与群で軟便等の便性状の変化が、2000 mg/kg/日投与群では嘔吐及び投与直後の流涎が認められ、嘔吐物や便への血液の混入も散見された。2000 mg/kg/日投与群では摂水量の高値や尿量の高値も認められた。認められた変化はいずれも回復性のものと判断された。以上の結果より、無毒性量は 80 mg/kg/日と判断されている。

本試験の TK の結果は表 5 のとおりであり、用量依存的な TK パラメータの増加が認められた。性差は認められず、投与期間に伴う変化も認められなかった。なお、本試験の無毒性量における AUC_{0-24h} は臨床用量投与時のヒトの曝露量 (AUC_{0-24h} : 4.91 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) の約 16 倍と推定されている

④ イヌ 4 週間反復静脈内投与毒性試験 (4.2.3.2-7)

イヌ（ビーグル、雌雄各 3 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、25、100 又は 200 mg/kg/日が 4 週間反復静脈内投与された。本薬の毒性に起因した死亡動物は認められなかったが、一般状態の変化として、すべての本薬群で嘔吐、100 mg/kg/日以上 の群で流涎が認められた。すべての本薬群で投与部位の腫脹又は硬結が認められ、本薬の局所刺激性が示唆された。血液生化学的検査では 200 mg/kg/日群でカルシウムの高値及び無機リンの低値が認められた。以上の結果より、無毒性量は 25 mg/kg/日未満と判断されている。

本試験の TK では、用量依存的な TK パラメータの増加が認められた。性差は認められず、投与期間に伴う変化も認められなかった。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験は、細菌を用いる復帰突然変異試験 (4.2.3.3.1-2)、チャイニーズハムスター細胞株を用いる遺伝子突然変異試験 (4.2.3.3.1-4)、ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験 (4.2.3.3.1-6)、マウスを用いる小核試験 (4.2.3.3.2-2) が実施された。細菌を用いる復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験及びマウスを用いる小核試験では陰性結果が得られたが、チャイニーズハムスター細胞株を用いる遺伝子突然変異試験では代謝活性化系の非存在下で用量依存性のない弱陽性結果を示し、擬陽性と判断された。当該擬陽性結果については、認められた用量がヒトにおける曝露量よりはるかに高用量であること、他の遺伝毒性試験でいずれも陰性結果が得られていること、がん原性試験で本薬に起因した腫瘍の発生が認められていないことから、本薬が生体内で遺伝毒性を示す可能性は低いと判断されている。

(4) がん原性試験

1) マウス長期がん原性試験① (4.2.3.4.1-2)

マウス (CD-1、雌雄各 51 例/群) に本薬 0 (溶媒対照 1)、0 (溶媒対照 2)、25、100 又は 400 mg/kg/日²⁵⁾ が雄で 89 週間及び雌で 91 週間混餌投与された。生存率、一般状態、体重等について、本薬投与に起因した変化は認められず、腫瘍性変化についても腫瘍の種類及び発生率ともに対照群との間に差は認められなかった。以上の結果より、本薬は 400 mg/kg/日までの用量においてマウスに対し発がん性を示さないものと判断されている。

本試験の TK では、用量依存的な TK パラメータの増加が認められ、性差は認められなかった。

2) マウス長期がん原性試験② (4.2.3.4.1-4)

マウス (CD-1、雌雄各 60 又は 120 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、400、1200 又は 3600 mg/kg/日²⁶⁾ が 104 週間混餌投与された。一般状態の変化として、3600 mg/kg/日群で軟便及び粘液便が認められ、体重増加抑制も認められた。1200 mg/kg/日以上群で摂水量の高値及び血漿中カルシウムの高値が認められ、3600 mg/kg/日群では尿中カルシウムの高値も認められた。生存率及び摂餌量に本薬投与に起因した変化は認められなかった。腫瘍性変化について、腫瘍の種類及び発生率ともに対照群との間に差は認められなかった。非腫瘍性変化として角膜、腎臓の乳頭部及び皮質における石灰沈着等が認められた。以上の結果より、本薬はマウスに対し発がん性を示さないものと判断されている。

本試験の TK では、用量依存的な TK パラメータの増加が認められた。性差は認められず、投与期間に伴う変化も認められなかった。なお、本試験の高用量群における AUC_{0-24h} は臨床用量投与時のヒトの曝露量 (AUC_{0-24h}: 4.91 µg·h/mL) の約 33 倍と推定されている。

3) ラット長期がん原性試験 (4.2.3.4.1-6)

ラット (SD、雌雄各 50 例/群) に本薬 0 (溶媒対照 1)、0 (溶媒対照 2)、25、100 又は 400 mg/kg/日²⁷⁾ が 104 週間混餌投与された。400 mg/kg/日群では体重増加抑制が認められ、すべての本薬群の雄では用量依存的な白血球数の増加傾向が認められた。病理組織学的検査では、400 mg/kg/日群で腎盂の石灰沈着の発現頻度のわずかな高値が認められた。腫瘍性変化としては、400 mg/kg/日群でラットで好発する内分泌系腫瘍である雄の睪島細胞腫瘍及び副腎褐色細胞腫瘍並びに雌の甲状腺 C 細胞腫瘍の発現頻度が高値を示し、試験計画時の有意水準 0.05 の下で傾向検定において有意な増加が認められたが、いずれの腫瘍の発現頻度も背景データの範囲内又はそれをわずかに上回る程度であった。近年、がん原性試験において、通常よく見られる腫瘍については、傾向検定及び対比較の際の有意水準はそれぞれ 0.005 及び 0.01 を用いることが提唱されており (U.S. Food and Drug Administration, *Guidance for industry. Statistical aspects of the design, analysis, and interpretation of chronic rodent carcinogenicity studies of pharmaceuticals.* Draft guidance., <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm079272.pdf>)、本試験における腫瘍の発現頻度に対する検定の p 値 (Terpstra-Jonckheere 検定: p = 0.015~0.031、Wilcoxon 順位検定: p = 0.020~0.028) はいずれも当該水準を上回るものであった。以上の結果より、本薬はラットに対し発がん性を示さないものと判断されている。

²⁵⁾ 実際の投与量は、雄でそれぞれ 24.8、99.2 又は 398.4 mg/kg/日、雌でそれぞれ 24.8、99.3 又は 397.7 mg/kg/日。

²⁶⁾ 実際の投与量は、雄でそれぞれ 402.4、1197.7 又は 3621.8 mg/kg/日、雌でそれぞれ 409.6、1227.1 又は 3666.9 mg/kg/日。

²⁷⁾ 実際の投与量は、雄でそれぞれ 24.9、99.9 又は 399.0 mg/kg/日、雌でそれぞれ 25.0、100.2 又は 399.0 mg/kg/日。

本試験の TK では、用量依存的な TK パラメータの増加が認められ、性差は認められなかった。なお、本試験の高用量群における AUC_{0-24h} は $17.21 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ と推定され、臨床用量投与時のヒトの曝露量 (AUC_{0-24h} : $4.91 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) の約 3.5 倍と推定されている。

(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 ラット受胎能、胚・胎児発生、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 (4.2.3.5.1-2)

ラット (SD、雌雄各 30 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、50、225 又は 1000 mg/kg/日が、雄では交配前 70 日から交配期間中及び解剖前日まで、雌では交配前 14 日から交配及び妊娠期間中並びに授乳 21 日まで経口投与された。雌親動物の約半数は妊娠 20 日に剖検し、残りは自然分娩させ、出生児の機能発達及び受胎能について検査した。親動物では本薬の毒性に起因した死亡動物は認められなかったが、1000 mg/kg/日群の雄で軟便及び肛門部の被毛の汚れが認められた。胚・胎児及び出生児に対しては本薬投与に関連する影響は認められなかった。以上の結果より、無毒性量は親動物の一般毒性に対して雄で 225 mg/kg/日、雌で 1000 mg/kg/日、親動物の生殖能及び胚・胎児及び出生児に対していずれも 1000 mg/kg/日と判断されている。

2) 胚・胎児発生に関する試験

① ラット胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2-3)

妊娠ラット (SD (CrI:CD(SD)BR)、20~22 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、50、300 又は 2000 mg/kg/日が妊娠 6~15 日に経口投与された。剖検は妊娠 20 日に行われた。母動物において本薬の毒性に起因した死亡動物は認められず、一般状態や生殖パラメータにも異常は認められなかった。胎児においてはいくつかの異常所見が認められたが、これらの所見は使用した系統 (CrI:CD(SD)BR) の動物で自然発生することが知られているものであり、特定の母動物に集中して認められていること、用量相関に乏しいこと等から、本薬投与に起因するものではないと考察されている。以上の結果より、無毒性量は母動物の一般毒性及び生殖能並びに胚・胎児発生に対していずれも 2000 mg/kg/日と判断されている。

② ラット胚・胎児発生に関する試験 (エタノール併用試験) (4.2.3.5.2-6)

エタノールの胚・胎児毒性に対する本薬投与の影響を検討するため、本薬とエタノールの併用投与による胚・胎児発生に関する試験が実施された。

妊娠ラット (Wistar、19~40 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、50、300 又は 2000 mg/kg/日及び/又はエタノール 4000 mg/kg/日²⁸⁾ がそれぞれ妊娠 6~17 及び/又は 1~20 日に経口投与された。剖検は妊娠 20 日に行われた。母動物において本薬の毒性に起因した死亡動物は認められなかった。エタノール投与群では、単独及び本薬併用投与のいずれにおいてもよろめき歩行、自発運動の低下、流涎、床敷を掘り返す行動並びに摂餌量及び体重の低値が認められたが、流涎、床敷を掘り返す行動及び体重の低値については併用群における発現頻度及び程度が単独群に比べて軽度であった。本薬 2000 mg/kg/日群では、単独及びエタノール併用投与のいずれにおいても摂水量の高値が認められた。胎児においては、エタノール投与群で、単独及び本薬併用投与のいずれにおいても胎児体重の低値が認められ、胸腺の頸部遺残、骨化遅延

²⁸⁾ 本薬 0 又は 2000 mg/kg/日の単独投与群、本薬 50、300 又は 2000 mg/kg/日とエタノール 4000 mg/kg/日の併用投与群並びにエタノール 4000 mg/kg/日の単独投与群が設定された。

及び尿生殖ヒダの発達不良も認められた。以上の結果より、本薬はエタノールによる母体毒性及び胚・胎児毒性を増強させないものと判断されている。

③ ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2-8)

妊娠ウサギ (New Zealand White、14～16 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、100、300 又は 1000 mg/kg/日 が妊娠 7～19 日に経口投与された。剖検は妊娠 29 日に行われた。母動物において本薬の毒性に起因した死亡動物は認められなかった。一般状態の変化として 1000 mg/kg/日群で軟便及び肛門周囲の被毛の汚れが認められ、摂餌量の減少を伴う体重増加抑制も認められた。母動物の生殖能及び胎児において本薬投与に関連した所見は認められなかった。以上の結果より、無毒性量は母動物の一般毒性に対して 300 mg/kg/日、母動物の生殖能及び胚・胎児発生に対して 1000 mg/kg/日と判断されている。

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

① ラット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 (4.2.3.5.3-2)

妊娠ラット (SD、24 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、50、300 又は 2000 mg/kg/日 が妊娠 14 日から授乳 21 日まで経口投与された。母動物において本薬の毒性に起因した死亡動物は認められず、一般状態や生殖能にも影響は認められなかった。F₁ 児では 300 mg/kg/日以上 の群で生後 4 日に体重の高値、2000 mg/kg/日群で耳介展開及び眼瞼開裂の早期化が認められたが、いずれも軽度な変化であり、毒性学的意義に乏しいと考察されている。以上の結果より、無毒性量は母動物の一般毒性及び生殖能並びに出生児に対していずれも 2000 mg/kg/日と判断されている。

(6) 局所刺激性試験

本薬の局所刺激性試験は実施されていない。

(7) その他の毒性試験

1) 依存性試験 (参考 4.3-32: McGeehan AJ et al, *Br J Pharmacol*, 138: 9-12, 2003、参考 4.3-38: Grant KA et al, *Pharmacol Biochem Behav*, 32: 607-611, 1989)

サルを用いた薬物自己投与試験、サルを用いた薬物弁別試験、ハトを用いた薬物弁別試験及びマウスを用いた条件づけ場所嗜好性試験が実施された。その結果、本薬による強化効果、弁別刺激反応、報酬効果及び嫌悪効果は認められず、本薬は依存性を示さないものと判断されている。

2) Nitrosation assay procedure によるニトロソ化に関する検討 (参考 4.2.3.7.7-1)

本薬はアミド結合を有するため、胃内においてニトロソ化合物が生成する可能性が考えられたことから、WHO が提唱している nitrosation assay procedure (Coulston F et al editors, *The potential carcinogenicity of nitrosatable drug: WHO symposium, Geneva, June 1978*, Ablex Pub, 1980) を参考に、pH 1.2 及び pH 3.5 の条件下で本薬がニトロソ化合物を生成するかが検討された。その結果、本薬は酸性条件下でニトロソ化合物を生成しないものと判断されている。

<審査の概略>

(1) ラット 26 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-2) における投与量設定の妥当性について

機構は、ラット 26 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-2) がげっ歯類における最も長期の反復投与試験にもかかわらず、無毒性量が得られていないことから、当該試験における投与量設定の妥当性に加え、当該試験成績を臨床におけるリスク管理に活用可能か説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-2）の低用量群で観察された所見（便性状の変化、流涎、摂水量の増加、血清中 BUN 及びカルシウムの増加、尿 pH の低下並びに尿中カルシウム、蛋白及びヘモグロビンの増加）はいずれも器質的変化を伴わず、回復性を有するものであったことを説明した。その上で申請者は、当該所見のうち流涎については、混餌投与により実施したラット長期がん原性試験（4.2.3.4.1-6）では認められていないことから、液剤投与特有の変化であると考えられることを説明した。また申請者は、腎臓への影響を示唆する血清中 BUN の増加、尿 pH の低下並びに尿中蛋白及びヘモグロビンの増加については、他の動物種を用いた毒性試験では腎機能への影響が示唆される所見は認められていないことから、ラットに特異的な変化と考えられることを説明した。さらに申請者は、摂水量並びに血清中及び尿中カルシウムの増加については、カルシウムの過剰摂取に伴うものと考えられるが、日本人成人におけるカルシウム摂取の耐容上限量は 2.3 g/日（厚生労働省、日本人の食事摂取基準（2010 年版）, p.195-198, <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/05/dl/s0529-4ac.pdf>）であるのに対し、本剤の 1 日投与量である 1998 mg に含まれるカルシウム量は 198 mg であることから、臨床使用時に問題となる可能性は低いと考えることを説明した。したがって申請者は、便性状の変化を除き、ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-2）の低用量群で認められた毒性所見がヒトで発現する可能性は低いと考えられることを説明した。以上より申請者は、ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-2）の投用量設定は妥当であり、試験成績については臨床使用時のリスク管理に活用することが可能と考えることを説明した。

機構は、以上について了承した。なお、当該試験成績から、ヒトで発現する可能性が否定できないと判断された便性状の変化については、「（i）＜審査の概略＞（2）本薬の安全性について」及び「4.（iii）＜審査の概略＞（3）1）消化器系有害事象（下痢等）について」の項で議論することとする。

（2）ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-2）の高用量群における所見の回復性について

機構は、ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-2）の 2400 mg/kg/日群について、死亡動物多発のために回復性が検討されなかったことから、当該用量で認められた毒性所見の回復性の有無及び追加試験実施の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-2）の 2400 mg/kg/日群のみで認められ、回復性が検討されていない毒性所見として、腎臓における尿細管の変性、石灰沈着、結石及び微小結石の発現頻度の増加、消化管粘膜及び血管組織における石灰沈着、慢性心筋炎、前胃の角化亢進及び異形成並びに大脳及び小脳の脈絡叢の血栓が挙げられることを説明した。その上で申請者は、腎臓における尿細管の変性、石灰沈着、結石及び微小結石の発現頻度の増加並びに消化管粘膜及び血管組織における石灰沈着については、いずれも高カルシウム血症に関連した変化と考えられることを説明した。そして申請者は、ビタミン D₃ 誘導体のラットを用いた毒性試験成績（ロカルトロール[®]注承認申請資料概要、ホーネル[®]錠/フルスタン[®]錠承認申請資料概要、オキサロール[®]軟膏承認申請資料概要）に基づくと、尿細管の変性及び諸臓器への石灰沈着は回復性があると考えられること、腎臓での結石はそれらの毒性試験では認められておらず、回復性は不明であるものの、「（1）ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-2）における投与量設定の妥当性について」の項で述べたとおり、高カルシウム血症に関連したこれらの変化が臨床使用時に問題となる可能性は低いと考えることを説明した。また申請者は、慢性心筋炎については、ラットに特異的な加齢性変化が本薬投与によって亢進した可能性が高く、休薬によって回復する

ことはないと考え、加齢が進むとともに対照群との差は消失すると予想されることを説明した。さらに申請者は、前胃の角化亢進及び異形成については、高濃度の薬液投与による慢性的な刺激に起因した変化である可能性が高く、刺激の除去により消失すると考えられること、大脳及び小脳の脈絡叢の血栓については、線溶や再疎通又は器質化によって組織の機能はある程度回復すると推察されることを説明した。以上より申請者は、ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-2）の 2400 mg/kg/日群で認められた変化は、腎臓での結石を除きいずれも回復性が示唆される変化又はラットに特異的な変化であると考えられること、腎臓での結石は臨床使用時に問題となる可能性は低いと考えることから、これらの毒性所見の回復性を検討するために追加試験を実施する必要はないと考えることを説明した。

機構は、以上について了承した。

4. 臨床に関する資料

（i）生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

＜提出された資料の概略＞

評価資料として、日本人健康成人男性を対象とした食事の影響に関する試験（5.3.3.1-1）の成績が提出され、参考資料として、海外で実施されたバイオアベイラビリティ（参考 5.3.1.1-1、参考 5.3.3.1-4）及び食事の影響に関する試験（参考 5.3.1.1-2）の成績等が提出された。血漿及び尿中未変化体濃度は、国内臨床試験では高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析（LC-MS/MS）法（定量下限：血漿：5 ng/mL、尿：25 ng/mL）、海外臨床試験ではガスクロマトグラフィー/質量分析（GC/MS）法（定量下限：血漿：2～20 ng/mL、尿：5～15.6 ng/mL）を用いて測定された。¹⁴C 標識体（本薬）を用いた試験における放射能濃度は液体シンチレーションカウンターによって測定された。特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差、濃度はアセチルホモタウリンに換算した値で示されている。なお、国内臨床試験及び US96.1 試験（5.3.5.1-12）では申請製剤が用いられており、US96.1 試験（5.3.5.1-12）を除く海外臨床試験では申請製剤と処方異なる製剤（初期処方製剤）²⁹⁾ が用いられている。初期処方製剤については、申請製剤との生物学的同等性は示されていないが（「（2）生物学的同等性」の項参照）、生物学的同等性の基準からの逸脱はわずかであることから、海外臨床試験を参照する際に大きな問題はないと判断した。

（1）バイオアベイラビリティ（BA）

＜外国人における成績＞

外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 24 例）を対象に、本剤（初期処方製剤 333 mg 錠）666 mg を絶食下で単回経口投与又は本薬 666 mg を 15 分かけて静脈内投与したとき、静脈内投与時の血漿中未変化体濃度の $t_{1/2}$ は 3.22 ± 0.72 時間、クリアランスは 263 ± 57 mL/min、分布容積は 72.0 ± 14.1 L、投与後 96 時間までの尿中排泄率は 49 ± 27 %、腎クリアランスは 132 ± 87 mL/min であった。静脈内及び経口投与時の $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 39696 ± 8507 及び 4110 ± 2164 ng·h/mL であり、絶対的 BA（経口投与時の $AUC_{0-\infty}$ /静脈内投与時の $AUC_{0-\infty}$ ）は 11 ± 6 %³⁰⁾ であった（参考 5.3.3.1-4）。

²⁹⁾ 申請製剤と崩壊剤及び結合剤の有無、賦形剤並びにコーティング剤が異なる製剤。

³⁰⁾ 経口投与時及び静脈内投与時の AUC_{0-4} に基づき算出した場合は 7.28 ± 3.07 %。

外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 6 例）を対象に、本剤（初期処方製剤 333 mg 錠）666 mg 又は本薬水溶液 666 mg を絶食下で単回経口投与し、交叉比較法にて相対的 BA を検討したとき、本剤投与後では吸収に約 4 時間のラグタイムが認められ、本薬水溶液及び本剤の血漿中未変化体濃度の AUC_{0-24h} はそれぞれ 3321 ± 898 及び 1581 ± 566 ng·h/mL、投与後 24 時間までの尿中排泄量はそれぞれ 45.8 ± 7.1 及び 23.0 ± 8.0 mg であり、本剤の BA は本薬水溶液の約 50 % であると考えられている（参考 5.3.1.1-1）。

（2）生物学的同等性

＜外国人における成績＞

外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 12 例）を対象に、初期処方製剤（333 mg 錠）又は申請製剤（333 mg 錠）666 mg を絶食下で単回経口投与し、交叉比較法にて両製剤の生物学的同等性を検討したとき、血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比とその 90 % 信頼区間は、それぞれ 0.7436 [0.6072, 0.9106] 及び 0.8798 [0.7912, 0.9783] であり、生物学的同等性の基準（0.8～1.25）を逸脱した（参考 5.3.1.2-1）。

外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 16 例）を対象に、初期処方製剤（333 mg 錠）又は申請製剤（333 mg 錠）666 mg を絶食下で 1 日 3 回反復経口投与し、交叉比較法にて両製剤の生物学的同等性を検討したとき、反復投与 8 日目の血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比とその 90 % 信頼区間は、それぞれ 1.02 [0.814, 1.27] 及び 1.06 [0.891, 1.27] であり、生物学的同等性の基準（0.8～1.25）をわずかに逸脱したが、本試験は後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 9 年 12 月 22 日付医薬審第 487 号 厚生省医薬安全局審査管理課長通知 平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知により一部改正）の施行前に実施されており、当該ガイドラインに照らし合わせると生物学的同等性試験としては症例数が少なかったことが要因と考えられている（参考 5.3.1.2-2）。

（3）食事の影響

＜日本人における成績＞

日本人健康成人男性（薬物動態評価例数 9 例）を対象に、本剤（申請製剤 333 mg 錠）666 mg を絶食下又は食後に単回経口投与し、交叉比較法にて本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討したとき、絶食下投与時に対する食後投与時の血漿中未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の比とその 90 % 信頼区間は、それぞれ 0.318 [0.206, 0.491] 及び 0.470 [0.302, 0.733] であり、食事により C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ がそれぞれ約 1/3 及び 1/2 に低下した。投与後 96 時間までの尿中排泄率は絶食下及び食後投与でそれぞれ 6.09 ± 3.13 及び 2.84 ± 0.93 % であり、食事により本剤の吸収量は低下すると考えられている（5.3.3.1-1）。

＜外国人における成績＞

外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 12 例）を対象に、本剤（初期処方製剤 333 mg 錠）666 mg を絶食下又は標準食³¹⁾ 摂取後に単回経口投与し、交叉比較法にて本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討したとき、絶食下投与時及び食後投与時の血漿中未変化体濃度の C_{max} 及び AUC_{0-t} の比とその 90 %

³¹⁾ ビーフステーキ 150 g、サヤインゲン 200 g、パン 50 g、オレンジ 1 個、水 200 mL

信頼区間は、それぞれ 0.653 [0.459, 0.928] 及び 0.771 [0.640, 0.928] であり、食事により本剤の BA は低下すると考えられている（参考 5.3.1.1-2）。

<審査の概略>

(1) 食事の影響について

機構は、本剤の薬物動態は食事により影響を受けることが示唆されていることから、その要因を説明した上で、本剤の用法・用量における投与時期の設定根拠を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の吸収量は食事の摂取により低下した（5.3.3.1-1）が、本剤には中性域で薬物を放出するよう pH 依存性の腸溶性コーティングが施されており、食事の摂取による胃内の pH の上昇は最大で pH 5 程度で、かつその持続時間も短いこと（旭博史ら、*日消外会誌*, 17: 1803-1807, 1984）を考慮すると、食事の摂取が薬物の放出に及ぼす影響は少ないと考えることを説明した。その上で申請者は、消化管における滞在時間が本薬の吸収に影響を与えること（「3. (ii) <審査の概略> (1) 本薬の吸収に影響を及ぼす因子について」の項参照）を踏まえると、本剤の吸収量が食事の摂取により低下した要因として、消化管内で食事が物理的障害となり、細胞間隙からの本薬の吸収が阻害されることにより、吸収量が低下することが考えられることを説明した。

次に申請者は、本剤の薬物動態は食事の影響を受けることが示唆されていることから、用法・用量において、投与時期を規定する必要があると考えたことを説明した上で、国内臨床試験は食後投与により実施されており、本剤の有効性及び安全性が確認されていること及び服薬コンプライアンスを考慮し、本剤の用法・用量において、本剤の投与時期を「食後投与」と規定したことを説明した。なお申請者は、空腹時に本剤を服用した際に血漿中未変化体濃度が上昇するおそれがあることから、その旨を添付文書に記載し情報提供することを説明した。

機構は、以上について了承し、国内臨床試験が食後投与により実施されていること、本剤の吸収が食事の影響を受けることを踏まえると、用法・用量において食後投与を規定することは適切と考える。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、日本人健康成人男性を対象とした第 I 相試験（5.3.3.1-1、5.3.3.1-2）、日本人健康高齢男性を対象とした第 I 相試験（5.3.3.3-1）及び日本人アルコール依存症患者を対象とした第 II 相試験（5.3.5.1-1）の成績が提出された。また、参考資料として外国人健康成人を対象とした第 I 相試験（参考 5.3.3.1-3、参考 5.3.3.1-4、参考 5.3.3.1-5、参考 5.3.3.1-6、参考 5.3.3.1-7、参考 5.3.3.1-8、参考 5.3.3.1-9）、特別な集団に関する試験（参考 5.3.3.3-2、参考 5.3.3.3-3、参考 5.3.3.3-4、参考 5.3.3.3-5）、薬物相互作用試験（参考 5.3.3.4-1、参考 5.3.3.4-2、参考 5.3.3.4-3、参考 5.3.3.4-4、参考 5.3.3.4-5）、薬力学試験（参考 5.3.4.1-1、参考 5.3.4.1-2、参考 5.3.4.1-3、参考 5.3.4.1-4、参考 5.3.4.1-5）及び外国人アルコール依存症患者を対象とした第 I 相試験（参考 5.3.3.2-1）の成績等が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験（5.3.2.1-1、5.3.2.1-2、5.3.2.2-1、5.3.2.2-2、5.3.2.3-1、5.3.2.3-2）の成績も提出された。特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差、濃度はアセチルホモタウリンに換算した値で示されている。

(1) ヒト生体試料を用いた試験

ヒト血漿に ^{14}C 標識体（本薬）（ $0.1\sim 10\ \mu\text{g/mL}$ ）を添加し、*in vitro*（限外濾過法）での血漿タンパク結合率を検討したとき、本薬の血漿タンパク結合率は、1%未満であった（5.3.2.1-1）。

6種類の CYP 分子種（CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4）の特異的基質を用いて、ヒト肝ミクロソームにおける本薬（10 又は $100\ \mu\text{M}$ ）による CYP 分子種の活性阻害について検討したとき、本薬はいずれの CYP 分子種に対しても阻害作用を示さなかった。また、ヒト初代培養肝細胞における本薬（10 又は $100\ \mu\text{M}$ ）の薬物代謝酵素誘導能を検討したとき、本薬は CYP1A2 及び CYP3A4 活性を誘導しなかった（5.3.2.2-1）。

Caco-2 細胞を用いて ^{14}C 標識体（本薬） $100\ \mu\text{M}$ の膜透過性を検討したとき、本薬の膜透過係数の比（Basal 側→Apical 側/Apical 側→Basal 側）は 1.13 であったことから、本薬は P 糖タンパク又は他の能動輸送系の基質ではないと考えられている。なお、本薬の Apical 側から Basal 側への膜透過係数は低膜透過性のマンニトールの膜透過係数と同程度であった。また、本薬（ $300\ \mu\text{M}$ ）は、P 糖タンパクを介した ^3H -ジゴキシン（ $1\ \mu\text{M}$ ）の輸送を阻害しなかった（5.3.2.3-1）。なお、Caco-2 細胞に ^{14}C 標識体（本薬） $1\ \text{mg/mL}$ を添加し、細胞切片をオートラジオグラフィーで確認した結果、細胞内に放射能は検出されなかった（参考 5.3.2.3-2）。

(2) 健康成人における検討

<日本人における成績>

日本人健康成人男性（薬物動態評価例数 40 例）を対象に、本剤（申請製剤 333 mg 錠）333、666、1332 又は 1998 mg を絶食下で単回経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 6 のとおりであり、血漿中未変化体の C_{max} は用量比以下の上昇であったが、 AUC_{0-t} は用量にほぼ比例して増加した。また、投与後 96 時間までの尿中排泄率はそれぞれ 4.99 ± 2.25 、 5.83 ± 3.06 、 6.52 ± 2.87 及び $7.49 \pm 4.57\%$ であった。以上より、本剤の用量増加に伴い吸収速度は低下するものの、吸収量は一定であると考えられている（5.3.3.1-1）。

表 6 日本人健康成人男性に本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体薬物動態パラメータ

投与量	評価例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)
333 mg	10	123 ± 45	4.40 ± 0.70	16.9 ± 5.9	1250 ± 620
666 mg	10	293 ± 174	5.30 ± 1.83	14.9 ± 8.8	3020 ± 1500
1332 mg	10	290 ± 120	6.80 ± 3.43	20.4 ± 15.1	6420 ± 2690
1998 mg	10	443 ± 207	5.20 ± 2.74	19.8 ± 15.4	9700 ± 5330

日本人健康成人男性（薬物動態評価例数 10 例）を対象に、本剤（申請製剤 333 mg 錠）666 mg を食後に単回又は 1 日 3 回 8 日間（最終日は 1 回）反復経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 7 のとおりであり、血漿中未変化体濃度は反復投与 2 日目以降には定常状態に達したと考えられている。単回投与 48 時間後までの尿中排泄率及び反復投与終了後の累積尿中排泄率はそれぞれ 4.23 ± 1.82 及び $4.90 \pm 2.06\%$ であった。また、初回投与時の血漿中濃度に 2-コンパートメントモデル式を当てはめて解析したところ、本剤の吸収には約 5 時間のラグタイムがあると考えられた（5.3.3.1-2）。

表7 日本人健康成人男性に本剤を単回及び反復経口投与したときの血漿中未変化体薬物動態パラメータ

	評価 例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC ₀₋₄ (ng·h/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
単回投与後	10	108 (38.21, 162.19)	8.20 (6, 12)	36.7 (7.20, 149.68)	1740 (710.53, 2834.48)	4280 (1071.50, 17607.14)
反復投与 8 日目	10	298 (169.59, 491.55)	7.80 (2, 24)	10.9 (6.08, 19.74)	4910 (2132.32, 9876.71)	7360 (3571.44, 17894.84)

平均値 (最小値, 最大値)

<外国人における成績>

外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 12 例）を対象に、本薬 333 mg を 15 分間かけて単回静脈内投与したとき、血漿中未変化体濃度の t_{1/2} は 5.7 ± 2.8 時間、全身クリアランスは 230 ± 45 mL/min、分布容積は 109.5 ± 41.7 L、投与後 72 時間までの尿中排泄率は 104 ± 6 %、腎クリアランスは 240 ± 48 mL/min であった（参考 5.3.3.1-5）。

外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 6 例）を対象に、本薬水溶液 333、666、1332 又は 2664 mg を絶食下で単回経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 8 のとおりであった（参考 5.3.3.1-6）。

表8 外国人健康成人男性に本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体薬物動態パラメータ

投与量	評価 例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
333 mg	6	325.9 ± 143.3	1.42 ± 0.20	1.96 ± 0.68	1155.4 ± 657.8
666 mg	6	782.8 ± 257.4	1.50 ± 0.55	13.04 ± 3.24	5442.5 ± 1888.0
1332 mg	6	914.0 ± 316.0	1.42 ± 0.49	12.52 ± 3.74	7196.9 ± 2316.8
2664 mg	6	1549.5 ± 744.3	1.21 ± 0.46	14.49 ± 3.43	12624.2 ± 5265.0

外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 24 例）を対象に、本剤（初期処方製剤 333 mg 錠）666 mg を絶食下で単回又は 1 日 3 回 8 日間（最終日は 1 回）反復経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 9 のとおりであり、血漿中未変化体濃度は反復投与 5 日目以降には定常状態に達したと考えられている。反復投与 1 日目の AUC_{0-24h} に対する反復投与 7 日目の AUC_{0-24h} の比は 2.48 であった。また、単回投与 96 時間後までの累積尿中排泄率は 5.2 ± 1.8 %³²⁾ であり、単回投与及び反復投与 7 日目における投与 24 時間後までの累積尿中排泄率はそれぞれ 2.14 ± 0.64³²⁾ 及び 5.65 ± 2.64 % であった（参考 5.3.3.1-4）。

表9 外国人健康成人男性に本剤を単回及び反復経口投与したときの血漿中未変化体薬物動態パラメータ

	評価 例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC ₀₋₄ (ng·h/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
単回投与後	24	206 (60, 484)	5.17 (3, 12)	32.7 (7.0, 84.8)	2811 (1485, 6254)	4110 (1819, 10806)
反復投与 8 日目	24	500 (190, 894)	6.83 (0, 24)	20.83 (8.72, 68.16)	7936 (2930, 18800)	15938 (3928, 37456)

平均値 (最小値, 最大値)

外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 4 例）を対象に、¹⁴C 標識体（本薬）1320 mg を食後に単回経口投与したとき、血漿中放射能濃度（被験者ごとの値）は投与 1～4 時間後に最高値を示し、投与 120 又は 168 時間後までに尿及び糞便中に投与放射能のそれぞれ 6.76～14.36 % 及び 69.55～97.37 %（被験者ごとの値）が排泄された。なお、尿及び糞便中の代謝物を放射能-薄層クロマトグラフィー及び放射能-高速液体クロマトグラフィーで分析した結果、代謝物は認められなかった（参考 5.3.3.1-3、5.3.2.2-2）。

³²⁾ 一部の尿サンプルが採取できなかった 1 例を除く 23 例のデータを基に算出。

(3) 患者における検討

<日本人における成績>

日本人アルコール依存症患者（薬物動態評価例数 54 例）を対象に、本剤（申請製剤 333 mg 錠）1332 又は 1998 mg/日³³⁾ を 1 日 3 回に分けて食後に 24 週間反復経口投与したとき、投与 4、12 及び 24 週（又は中止時）後における血漿中未変化体濃度は表 10 のとおりであった（5.3.5.1-1）。

表 10 日本人アルコール依存症患者に本剤を反復経口投与したときの血漿中未変化体濃度（ng/mL）

	投与 4 週	投与 12 週	投与 24 週（又は中止時）
1332 mg/日	329 (85.3, 804) ^{a)}	429 (37.2, 1280) ^{b)}	342 (0, 1220) ^{c)}
1998 mg/日	375 (74.4, 802) ^{d)}	511 (150, 2240) ^{e)}	384 (82.9, 779) ^{f)}

平均値（最小値, 最大値）

a) 15 例、投与後時間の平均値（最小値, 最大値）は 4.11（0.42, 14.00）時間

b) 13 例、投与後時間の平均値（最小値, 最大値）は 3.67（2.17, 5.33）時間

c) 16 例、投与後時間の平均値（最小値, 最大値）は 31.18（1.07, 262.38）時間

d) 17 例、投与後時間の平均値（最小値, 最大値）は 3.52（1.50, 6.50）時間

e) 16 例、投与後時間の平均値（最小値, 最大値）は 5.19（1.33, 15.08）時間

f) 17 例、投与後時間の平均値（最小値, 最大値）は 16.52（1.05, 98.08）時間

<外国人における成績>

外国人アルコール依存症患者（薬物動態評価例数 9 例）を対象に、本剤（初期処方製剤 333 mg 錠）666 mg を食後に 1 日 3 回 29 日間反復経口投与したとき、投与 1、8 及び 29 日目における血漿中未変化体の AUC_{0-24h}（平均値（最小値, 最大値））はそれぞれ 2036.0（1328.6, 2719.0）、9695.1（4459.1, 18784.1）及び 12363.4（1771.1, 29015.8）ng・h/mL であり、血漿中未変化体濃度は反復投与 8 日目には定常状態に達したと考えられている。反復投与 1 日目の AUC_{0-24h} に対する反復投与 8 日目の AUC_{0-24h} の比は 4.8 であった（参考 5.3.3.2-1）。

(4) 内因性要因の検討

1) 年齢の影響

<日本人における成績>

日本人健康高齢男性（67～80 歳、薬物動態評価例数 10 例）を対象に、本剤（申請製剤 333 mg 錠）666 mg を食後に単回又は 1 日 3 回 8 日間（最終日は 1 回）反復経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 11 のとおりであり、血漿中未変化体濃度は反復投与 3 日目以降には定常状態に達したと考えられている。同一試験における比較ではないものの、日本人健康成人男性（表 7、5.3.3.1-2）と比較して日本人健康高齢者男性においては C_{max} 及び AUC_{0-∞} がそれぞれ 2 及び 2.3 倍高値であった。また、単回投与 48 時間後までの尿中排泄率及び反復投与終了後の累積尿中排泄率はそれぞれ 6.23 ± 1.86 及び 8.32 ± 3.50 % であり、日本人健康成人男性（5.3.3.1-2）と比較して高値であった（5.3.3.3-1）。

表 11 日本人健康高齢男性に本剤を単回及び反復経口投与したときの血漿中未変化体薬物動態パラメータ

	評価 例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC ₀₋₄ (ng・h/mL)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)
単回投与後	10	217 (114, 426)	14.4 (6.00, 48.0)	37.5 (6.93, 141.77)	5500 (1572.1, 8780.3)	9750 (1761.80, 30328.94)
反復投与 8 日目	10	764 (396, 1220)	6.20 (0.00, 24.0)	12.6 (4.92, 31.36)	13400 (4795.7, 22502.0)	24900 (7565.58, 47144.75)

平均値（最小値, 最大値）

³³⁾ 1332 mg/日は、朝 666 mg、昼夜 333 mg を食後に経口投与、1998 mg/日は、666 mg/日を毎食後に経口投与。

2) 腎機能の影響

<外国人における成績>

外国人健康成人（クレアチニンクリアランス（CL_{Cr}）：> 75 mL/min、薬物動態評価例数 6 例）、中等度腎機能障害患者（CL_{Cr}：≥ 30 mL/min、≤ 60 mL/min、薬物動態評価例数 6 例）及び高度腎機能障害患者（CL_{Cr}：< 30 mL/min、薬物動態評価例数 6 例）を対象に、本剤（初期処方製剤 333 mg 錠）666 mg を絶食下で単回経口投与したとき、血漿及び尿中未変化体の薬物動態パラメータは表 12 のとおりであり、健康成人と比較して腎機能障害患者では C_{max} 及び AUC_{0-t} が上昇、t_{1/2} は遅延し、全身クリアランス（CL/F）及び腎クリアランス（CL_R）が低下した。高度腎機能障害患者の t_{max} は健康成人及び中等度腎機能障害患者よりも遅延した。個々の被験者の CL_{Cr} と t_{1/2}、CL/F 及び CL_R との間に相関が認められた（参考 5.3.3.3-4）。

表 12 外国人健康成人及び腎機能障害患者に本剤 666 mg を単回経口投与したときの血漿及び尿中未変化体薬物動態パラメータ

評価例数	健康成人	中等度腎機能障害患者	高度腎機能障害患者
評価例数	6	6	6
C _{max} (ng/mL)	198.2 (55.5, 325.9)	397.9 (173.4, 658.7)	812.8 (458.1, 1100.8)
t _{max} (h)	5.8 (3.0, 12.0)	4.3 (3.0, 8.0)	23.3 (6.0, 48.0)
t _{1/2} (h)	18.21 (8.52, 32.42)	33.35 (14.57, 47.90)	46.62 (19.36, 104.7)
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	3412 (2016, 5330)	9617 (3886, 16640)	39787 (18256, 55870)
CL/F (mL/min)	3066.7 (1833.3, 4566.7)	1108.3 (470, 2483.3)	263.8 (107.0, 537.2)
CL _R (mL/min)	167.5 (115.5, 233.5)	54.8 (20.7, 121.3)	18.3 (6.8, 30.8)
尿中排泄率(%)	5.57 (2.32, 7.36)	4.26 (2.88, 7.19)	6.19 (3.73, 8.29)

平均値（最小値，最大値）

3) 肝機能の影響

<外国人における成績>

外国人慢性又は急性アルコール性肝障害患者（薬物動態評価例数 6 例）を対象に、本薬水溶液 666 mg を絶食下で単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度の C_{max}（平均値（最小値，最大値））は 526.8 (203.7, 921.2) ng/mL、t_{max} は 2.3 (1, 3) 時間、AUC_{0-24h} は 4614.4 (1753.4, 8091) ng·h/mL、t_{1/2} は 17.9 (4, 35.1) 時間であった（参考 5.3.3.3-2）。

外国人健康成人（6 例）及び肝機能障害患者（Child-Pugh 分類グレード A 及び B、薬物動態評価例数各 6 例）を対象に、本剤（初期処方製剤 333 mg 錠）666 mg を絶食下で 1 日 3 回 8 日間（最終日は 1 回）反復経口投与したとき、投与 1 日目及び 7 日目における血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 13 のとおりであり、投与 7 日目における 24 時間の尿中未変化体排泄量はそれぞれ 91.2 ± 47.8、87.5 ± 43.1 及び 119.8 ± 62.6 mg であった。投与 8 日目の血漿中未変化体の t_{1/2}（平均値（最小値，最大値））はそれぞれ 13.0 (9.6, 17.4)、12.9 (4.0, 24.8) 及び 20.0 (8, 60) 時間、AUC_{0-96h}（平均値（最小値，最大値））はそれぞれ 11019 (3123, 23107)、11780 (4446, 40312) 及び 14474 (1857, 50150) ng·h/mL であった（参考 5.3.3.3-3）。

表 13 外国人健康成人及び肝機能障害患者に本剤 666 mg を反復経口投与したときの
血漿中未変化体薬物動態パラメータ

		評価 例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	AUC _{0-5h} (ng·h/mL)	AUC _{5-12h} (ng·h/mL)
健康成人	投与 1 日目	6	360 (258, 424)	15.3 (8, 24)	3973 (3011, 5268)	415 (251, 704)	1207 (533, 2261)
	投与 7 日目	6	644 (214, 1108)	7.3 (3, 14)	9728 (2978, 18246)	2456 (731, 4221)	3039 (1101, 5602)
肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 グレード A)	投与 1 日目	6	352 (205, 558)	16.3 (5, 24)	4046 (2507, 8080)	424 (130, 1013)	1211 (533, 2775)
	投与 7 日目	6	588 (311, 959)	13.7 (1, 24)	7002 (3628, 13628)	1826 (683, 3235)	1904 (1282, 4186)
肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 グレード B)	投与 1 日目	6	388 (240, 517)	13.7 (4, 24)	3596 (2272, 4502)	455 (228, 574)	904 (410, 1666)
	投与 7 日目	6	683 (226, 1540)	9.3 (1, 24)	10957 (3208, 31038)	2564 (981, 6281)	2885 (758, 8286)

平均値 (最小値, 最大値)

4) 性別の影響

<外国人における成績>

外国人健康成人 (薬物動態評価例数 24 例) を対象に、本剤 (初期処方製剤 333 mg 錠) 666 mg を絶食下で単回経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 14 のとおりであり、本剤の薬物動態に性差はないと考えられている (参考 5.3.3.3-5)。

表 14 外国人健康成人に本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体薬物動態パラメータ

	評価 例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)
男性	12	188.48 (98.16, 314.60)	4.96 (3.00, 10.00)	27.50 (6.35, 66.29)	2854.46 (830.98, 10909.95)
女性	12	212.14 (73.69, 324.62)	4.25 (3.00, 7.00)	28.35 (15.08, 69.49)	3570.52 (1465.00, 7111.46)

平均値 (最小値, 最大値)

(5) 薬物相互作用試験

<外国人における成績>

1) エタノール

外国人健康成人男性 (薬物動態評価例数 12 例) を対象に、プラセボ又は本剤 (初期処方製剤 333 mg 錠) 666 mg を 1 日 3 回 2 日間経口投与後、3 日目の朝にプラセボ又は本剤 (初期処方製剤 333 mg 錠) 666 mg を絶食下で経口投与し、その 2 時間後にエタノール 32 g を経口投与³⁴⁾ したとき、血漿中エタノールの C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比 (本剤併用/プラセボ併用) とその 90 %信頼区間は、それぞれ 1.006 [0.818, 1.24] 及び 0.969 [0.713, 1.32] であった (参考 5.3.3.4-1)。

外国人健康成人男性 12 例を対象に、プラセボ又はアルコール併用下³⁵⁾ にて本剤 (初期処方製剤 333 mg 錠) 666 mg を絶食下で単回経口投与したとき、血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比 (アルコール併用/プラセボ併用) とその 90 %信頼区間は、それぞれ 1.116 [0.949, 1.313] 及び 1.035 [0.853, 1.256] であった (参考 5.3.3.4-2)。

2) ジスルフィラム

外国人健康成人男性 (薬物動態評価例数 20 例) を対象に、本剤 (初期処方製剤 333 mg 錠) 666 mg を絶食下で 1 日 3 回 7 日間単独反復経口投与した後、ジスルフィラム 500 mg (1 日 1 回朝投与) 及び本剤 (初期処方製剤 333 mg 錠) 666 mg (1 日 3 回投与) を絶食下で 7 日間併用反復経口投与したとき、血

³⁴⁾ ウイスキー 80 mL (40 %エタノール含有) を 80 mL の冷炭酸水と混合し、30 秒以内に投与。

³⁵⁾ 20 %アルコール含有又はアルコール非含有オレンジジュースを 0.9 g/kg 除脂肪体重の投与量で本剤投与 1 時間前に投与し、本剤投与 7.5 時間後まで 30 分ごとに 0.09 g/kg 除脂肪体重を追加投与。

漿中未変化体の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-4h} の幾何平均値の比（ジスルフィラム併用/本剤単独）とその 90 %信頼区間は、それぞれ 1.095 [0.944, 1.269] 及び 1.052 [0.915, 1.208] であった（参考 5.3.3.4-3）。

3) ジアゼパム

外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 16 例）を対象に、ジアゼパム 5 mg を 1 日 2 回 7 日間絶食下で単独反復経口投与した後、ジアゼパム 5 mg（1 日 2 回朝夕食前投与）及び本剤（初期処方製剤 333 mg 錠）666 mg（1 日 3 回毎食前投与）を絶食下で 7 日間併用反復経口投与、又は本剤（初期処方製剤 333 mg 錠）666 mg を絶食下で 1 日 3 回 8 日間（最終日は 1 回）単独反復経口投与したとき、血漿中未変化体の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-4h} の幾何平均値の比（ジアゼパム併用/本剤単独）とその 90 %信頼区間は、それぞれ 1.133 [0.874, 1.468] 及び 1.277 [0.940, 1.736] であった。なお、ジアゼパム単独反復投与 7 日目及び本剤併用反復投与 7 日目における血漿中ジアゼパムの AUC_{0-24h} はそれぞれ 6469 及び 7469 ng·h/mL、血漿中ノルジアゼパムの AUC_{0-24h} はそれぞれ 6334 及び 8956 ng·h/mL であり、いずれも本剤併用反復投与時に血漿中濃度が上昇したが、ジアゼパム及びノルジアゼパムの半減期が長く、単独反復投与 7 日目では定常状態に達していなかったためと考えられている（参考 5.3.3.4-4）。

4) イミプラミン

外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 16 例）を対象に、本剤（初期処方製剤 333 mg 錠）666 mg を絶食下で 1 日 3 回 10 日間反復経口投与し、投与 7 日目にイミプラミン 50 mg（朝投与）を絶食下で併用単回投与、又はイミプラミン 50 mg を絶食下で単独単回経口投与したとき、血漿中イミプラミンの $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比（本剤併用/イミプラミン単独）とその 90 %信頼区間は、それぞれ 1.009 [0.89, 1.14] 及び 0.929 [0.83, 1.04]、血漿中デシプラミンの $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ ³⁶⁾ の幾何平均値の比（本剤併用/イミプラミン単独）とその 90 %信頼区間は、それぞれ 1.008 [0.888, 1.142] 及び 0.938 [0.830, 1.060] であった（参考 5.3.3.4-5）。

(6) 薬力学試験

本剤は、「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について」（平成 21 年 10 月 23 日付薬食審査発 1023 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）にしたがったリスク評価は行われていない。しかしながら、安全性薬理試験において QT/QTc 間隔の延長を示唆する所見は認められなかったこと（4.2.1.3-6、4.2.1.3-7、4.2.1.3-8）、国内外臨床試験において QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈作用を示唆する有害事象は認められず³⁷⁾、国内外臨床試験で測定した心電図チャートのレトロスペクティブ解析結果（5.3.5.3-2、5.3.5.3-3）においても、本剤による心電図パラメータへの影響は認められなかったこと、海外製造販売後安全性情報（2002 年 8 月 1 日～2011 年 7 月 31 日、750574 人・年）においても、QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈作用を示唆する知見は得られていないことから、本剤の QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈作用のリスクは低いと考えられている。

³⁶⁾ 半減期が算出できなかった 1 例を除く 15 例で解析。

³⁷⁾ 国内第Ⅲ相臨床試験（5.3.5.1-2）において、1 例に心電図 QT 延長（最終投与後 48 時間、484 msec）が認められたが、治験責任医師により、被験者自身が潜在的に有している再分極過程の異常が顕在化したものと考えられ、本剤との関連はなく臨床的に問題となる所見ではないと判断されている。

1) 自動車運転能力に対する影響の検討

外国人健康成人（薬力学評価例数 17 例）を対象に、プラセボ、本薬カプセル剤 666 mg 又はジアゼパム 10 mg を単回経口投与し、交叉比較法にて自動車運転能力³⁸⁾ に対する影響を検討したとき、ジアゼパム投与後は自動車運転能力の低下が示唆されたが、本薬カプセル剤投与後では自動車運転能力の低下は示唆されなかった（参考 5.3.4.1-3）。

<審査の概略>

(1) 腎機能障害患者に対する投与について

機構は、外国人中等度及び高度腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験（参考 5.3.3.3-4: Sennesael 試験）において、血漿中未変化体濃度の上昇が認められていることから、腎機能障害患者に対する添付文書における注意喚起の適切性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の主要排泄経路は腎臓であること、国内臨床試験（5.3.5.1-1: NS11/P2/01 試験、5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験）では重篤な腎機能障害患者は除外されており、日本人患者における投与経験はないこと、海外添付文書において、重篤な腎機能障害患者は禁忌とされていることから、本邦においても、重篤な腎機能障害患者を禁忌とすることが適切と考えることを説明した。さらに申請者は、軽度及び中等度腎機能障害患者についても、血漿中未変化体濃度が上昇するおそれがあることから、慎重投与とすることが適切と考えることを説明した。

機構は、米国添付文書において、中等度の腎機能障害患者には 1 回 333 mg、1 日 3 回投与が推奨される旨が注意喚起されていることを踏まえ、本邦における腎機能障害患者に対する用量調節の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、外国人中等度及び高度腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験（参考 5.3.3.3-4: Sennesael 試験）において、個々の被験者の CL_{Cr} と t_{1/2}、CL/F 及び CL_R との間に相関が認められたことから、腎機能障害患者では健康成人と比較して血漿中未変化体濃度が高く推移すると考えられたこと、一方において当該試験で有害事象は認められず、腎機能障害患者と健康成人とで本剤の安全性に大きな差異はないことが示唆されたことを説明した。その上で申請者は、欧州添付文書では中等度の腎機能障害患者に対する用量調節については記載されていないこと、米国添付文書では Sennesael 試験（参考 5.3.3.3-4）に基づき中等度の腎機能障害患者における用量調節が推奨されているものの、必須とはされていないことを説明した。さらに申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1-1: NS11/P2/01 試験、5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験）に組み入れられた腎機能障害患者³⁹⁾（推定 CL_{Cr}⁴⁰⁾：プラセボ群 76.37 ± 23.13 mL/min、本剤群 83.91 ± 31.32 mL/min）の有害事象発現割合は、プラセボ群 61.5 %（8/13 例）、本剤群 63.6 %（7/11 例）であり、腎機能正常患者（推定 CL_{Cr}⁴⁰⁾：プラセボ群 96.97 ± 29.79 mL/min、本剤群 98.77 ± 26.59 mL/min）のプラセボ群 70.4 %（119/169 例）、本剤群 78.2 %（147/188 例）と比較して大きな差異は認められなかったこと、腎機能障害患者の本剤群でのみ発現した中等度以上の有害事象は上腕骨骨折（1 例）で、高度の有害事

³⁸⁾ 精神測定検査（Horvathの振戦計による検査、SchuhfriedのVienna測定装置による検査、フリッカー融合頻度検査、SchuhfriedのPursuit Rotor検査、タッピング検査、計算能力検査（ストレス下）、Boka反応装置（独自開発）によるnonautomatic反応能力検査）及び質問票による緊張感、疲労感、意欲、集中、幸福感の評価（11段階の自己評価）を実施した。

³⁹⁾ 投与開始前の腎機能検査値（BUN、クレアチニン、蛋白尿、血清カリウム）が重篤度分類基準（平成4年6月29日付薬安第80号 厚生省薬務局安全課長通知）Grade 2以上を示す患者又は投与開始前の合併症に腎疾患（MedDRA HLGTで「腎症」、「腎障害（腎症を除く）」に該当する事象）を発症していた患者。

⁴⁰⁾ CL_{Cr}が測定されていないことから、Cockcroft-Gault式（ $\{[140 - \text{年齢(年)}] \times \text{体重(kg)}\} / [72 \times \text{血清クレアチニン濃度(mg/dL)}]$ （女性の場合はさらに0.85を乗じる））を用いて推定CL_{Cr}が算出されている。

象は認められなかったこと、有害事象の発現時期、持続期間及び転帰と腎機能障害の有無の間に一定の傾向は認められなかったことを説明した。また申請者は、海外臨床試験（5.3.5.1-4: PRAMA 試験、5.3.5.1-5: Paille 試験）に組み入れられた腎機能障害患者⁴¹⁾（推定 CLcr⁴⁰⁾：プラセボ群 77.60 ± 18.60 mL/min、本剤群 79.04 ± 16.17 mL/min）の有害事象発現割合は、プラセボ群 31.3 %（5/16 例）、本剤群 45.5 %（10/22 例）であり、腎機能正常患者（推定 CLcr⁴⁰⁾：プラセボ群 126.32 ± 110.56 mL/min、本剤群 116.81 ± 94.83 mL/min）のプラセボ群 42.0 %（121/288 例）、本剤群 41.9 %（191/456 例）と比較して大きな差異は認められなかったこと、腎機能障害患者の本剤群でのみ発現した中等度以上の有害事象は認められなかったこと、有害事象の発現時期及び持続期間と腎機能障害の有無の間に一定の傾向は認められなかったことを説明した。以上より申請者は、腎機能障害患者と腎機能正常患者で安全性に大きな差異はないと考えることから、本邦において腎機能障害患者に対して用量を調節する必要はないと考えることを説明した。

機構は、以上の申請者の説明を踏まえ、重篤な腎機能障害患者を禁忌とし、軽度及び中等度の腎機能障害患者を慎重投与とすることは妥当と考える。その上で機構は、現時点で腎機能障害患者における明確なリスクは示されていないことを考慮すると、中等度の腎機能障害患者における用量調節を必須とする必要まではないと考えるが、国内外臨床試験（5.3.5.1-1: NS11/P2/01 試験、5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験、5.3.5.1-4: PRAMA 試験及び 5.3.5.1-5: Paille 試験）における腎機能障害患者の CLcr は測定されておらず、症例数も限られていることから、中等度の腎機能障害患者に対して用量を調節する必要はないとの申請者の主張を裏付けるだけの安全性データが十分に集積しているとは言えず、中等度の腎機能障害患者に対しては、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分に注意するよう注意喚起することが適切と考える。なお機構は、腎機能障害患者における本剤の有効性及び安全性については、製造販売後調査においても引き続き検討する必要があると考える。

（2）高齢者に対する投与について

機構は、日本人高齢者を対象とした薬物動態試験（5.3.3.3-1: NS11/P1/03 試験）において、血漿中未変化体濃度の上昇が示唆されていることから、高齢者に対する添付文書における注意喚起の適切性及び用量調節の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、日本人健康成人男性及び日本人健康高齢男性を対象とした薬物動態試験（5.3.3.1-1: NS11/P1/01 試験、5.3.3.3-1: NS11/P1/03 試験）の試験成績を踏まえると、高齢者では血漿中未変化体濃度が高く推移する可能性があると考えことから、高齢者を慎重投与とすることを説明した。その上で申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1-1: NS11/P2/01 試験、5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験）に組み入れられた高齢者（65 歳以上）における有害事象発現割合は、プラセボ群 63.6 %（21/33 例）、本剤群 80.0 %（24/30 例）であり、非高齢者（65 歳未満）におけるプラセボ群 71.1 %（106/149 例）、本剤群 76.9 %（130/169 例）と比較して大きな差異は認められなかったことを説明した。さらに申請者は、高齢者（65 歳以上）で発現した有害事象の多くは軽度であったこと、有害事象の発現時期、持続期間及び転帰について高齢者と非高齢者と一定の傾向は認められなかったことを説明した。また申請者は、海外臨床試験のうち、65 歳以上の被験者が組み入れられた US96.1 試験（5.3.5.1-12）においても、65 歳以上の被験者（23 例）と 65 歳未満の被験者（578 例）で安全性に大きな差異は認められなかったことを説明した。以上より申請者

⁴¹⁾ 投与開始前のクレアチニン値が 1.2～2.4 mg/dL の患者。

は、高齢者に対して用量を調節する必要はないと考えることを説明した。

機構は、以上の申請者の説明を踏まえ、高齢者を慎重投与とすることは妥当と考える。その上で機構は、国内臨床試験成績（5.3.3.3-2: NS11/P1/03 試験）において高齢者で血漿中未変化体濃度が高く推移することが示唆されていること、国内外臨床試験において高齢者での明確なリスクは示されていないものの、検討された高齢者の症例数は限られており、十分な安全性データが集積しているとは言い難いことから、高齢者に対しては、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分に注意するよう注意喚起することが適切と考える。なお、高齢者における本剤の有効性及び安全性については、製造販売後においても引き続き検討する必要があると考える。

（iii）有効性及び安全性試験成績の概略

＜提出された資料の概略＞

有効性及び安全性に関する評価資料として、日本人アルコール依存症患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1-1: NS11/P2/01 試験）及び第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験）の成績が、安全性に関する評価資料として、日本人健康成人及び高齢者を対象とした第Ⅰ相試験（5.3.3.1-1: NS11/P1/01 試験、5.3.3.1-2: NS11/P1/02 試験、5.3.3.3-1: NS11/P1/03 試験）の成績が提出された。その他、参考資料として、海外で実施された臨床試験成績が提出された。

（1）国内第Ⅰ相試験

1) 第Ⅰ相単回投与試験（5.3.3.1-1: NS11/P1/01 試験＜20 年 月～20 年 月＞）

健康成人男性（目標症例数 48 例：各ステップ 12 例（プラセボ群 2 例、本剤群 10 例））を対象に、本剤を単回投与したときの安全性及び薬物動態を検討するために、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された（薬物動態については、「（ii）臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 333 mg（ステップ 1）、666 mg（ステップ 2）、1332 mg（ステップ 3）、1998 mg（ステップ 4）を絶食下で単回経口投与すると設定され、ステップ 2 では、絶食下投与後 2 週間以上あけて、同一被験者にプラセボ又は本剤 666 mg を食後に単回経口投与すると設定された。

総投与症例 48 例（延べ 59 例：プラセボ群、本剤 333 mg 群、666 mg 絶食群、1332 mg 群及び 1998 mg 群各 10 例、本剤 666 mg 食後群 9 例）全例が安全性解析対象であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 60.0 %（6/10 例）、333 mg 群 70.0 %（7/10 例）、666 mg 絶食群 50.0 %（5/10 例）、666 mg 食後群 22.2 %（2/9 例）、1332 mg 群 40.0 %（4/10 例）、1998 mg 群 60.0 %（6/10 例）に認められた。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 30.0 %（3/10 例）、333 mg 群 40.0 %（4/10 例）、666 mg 絶食群 30.0 %（3/10 例）、666 mg 食後群 22.2 %（2/9 例）、1332 mg 群 20.0 %（2/10 例）、1998 mg 群 40.0 %（4/10 例）に認められ、主な事象は、熱感（プラセボ群 2 例、333 mg 群 2 例、666 mg 絶食群 0 例、666 mg 食後群 2 例、1332 mg 群 1 例、1998 mg 群 0 例）、頭痛（プラセボ群 2 例、333 mg 群 0 例、666 mg 絶食群 2 例、666 mg 食後群 0 例、1332 mg 群 0 例、1998 mg 群 0 例）、傾眠（プラセボ群 0 例、333 mg 群 0 例、666 mg 絶食群 0 例、666 mg 食後群 2 例、1332 mg 群 0 例、1998 mg 群 0 例）及び軟便（プラセボ群 0 例、333 mg 群 1 例、666 mg 絶食群 0 例、666 mg 食後群 0 例、1332 mg 群 0 例、1998 mg 群 2 例）等であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）並びに心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、健康成人男性に本剤 333 mg～1998 mg を単回経口投与したときの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

2) 第 I 相反復投与試験 (5.3.3.1-2: NS11/P1/02 試験<20 年 月～20 年 月>)

健康成人男性（目標症例数 12 例: プラセボ群 2 例、本剤群 10 例）を対象に、本剤を反復投与したときの安全性及び薬物動態を検討するために、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された（薬物動態については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、投与 1 日目はプラセボ又は本剤 666 mg を朝食後、投与 3～9 日目はプラセボ又は本剤 666 mg を 1 日 3 回毎食後、投与 10 日目はプラセボ又は本剤 666 mg を朝食後に経口投与すると設定された。

総投与症例 12 例（プラセボ群 2 例、本剤群 10 例）全例が安全性解析対象であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 100.0 % (2/2 例)、本剤群 70.0 % (7/10 例) に認められた。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 100.0 % (2/2 例)、本剤群 60.0 % (6/10 例) に認められ、主な事象は、下痢（プラセボ群 2 例、本剤群 3 例）及び異常便（プラセボ群 0 例、本剤群 2 例）等であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）並びに心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、健康成人男性に本剤 666 mg を 1 日 3 回 7 日間反復経口投与したときの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

3) 高齢者を対象とした第 I 相反復投与試験 (5.3.3.3-1: NS11/P1/03 試験<20 年 月～20 年 月>)

健康高齢男性（目標症例数 12 例: プラセボ群 2 例、本剤群 10 例）を対象に、本剤を反復投与したときの安全性及び薬物動態を検討するために、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された（薬物動態については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、投与 1 日目はプラセボ又は本剤 666 mg を朝食後、投与 4～10 日目はプラセボ又は本剤 666 mg を 1 日 3 回毎食後、投与 11 日目はプラセボ又は本剤 666 mg を朝食後に経口投与すると設定された。

総投与症例 12 例（プラセボ群 2 例、本剤群 10 例）全例が安全性解析対象であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 100.0 % (2/2 例)、本剤群 100.0 % (10/10 例) に認められた。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 100.0 % (2/2 例)、本剤群 80.0 % (8/10 例) に認められ、主な事象は、下痢（プラセボ群 1 例、本剤群 8 例）及び頭痛（プラセボ群 0 例、本剤群 4 例）等であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）については、臨床的に問題となる変動は認められなかったが、心電図について、本剤群 1 例（QT 延長）に異常所見が認められた。

以上より申請者は、健康高齢男性に本剤 666 mg を 1 日 3 回 7 日間反復経口投与したとき、本剤群で下痢等の胃腸障害が高い割合で認められたが、いずれも無処置で回復しており、安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

(2) 国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-1: NS11/P2/01 試験<20 年 月～20 年 月>)

ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision) によりアルコール依存症と診断され、アルコールの離脱症状に対する治療を終了し、入院治療プログラムを完遂した外来患者 (目標症例数 60 例: 各群 20 例) を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するために、プラセボ対照無作為化単盲検並行群間比較試験が実施された (薬物動態については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、プラセボ、本剤 1332 又は 1998 mg/日³³⁾ を 1 日 3 回に分けて食後に経口投与すると設定され、投与期間は 24 週間、投与期を完了した症例については 2 週間の後観察期が設定された。

総投与症例 54 例 (プラセボ群 18 例、1332 mg/日群 19 例、1998 mg/日群 17 例) 全例が安全性解析対象集団であり、有害事象の発現により治験薬投与期間 4 週間未満で中止した 1 例を除外した 53 例 (プラセボ群 18 例、1332 mg/日群 18 例、1998 mg/日群 17 例) が PPS (Per Protocol Set) であり、有効性解析対象集団であった。

主な有効性評価項目である PPS での投与期における完全断酒率⁴²⁾ は、プラセボ群 66.7 % (12/18 例)、1332 mg/日群 55.6 % (10/18 例)、1998 mg/日群 76.5 % (13/17 例) であり、3 群間で統計学的な有意差は認められなかった ($p = 0.4253$, χ^2 検定)。また、PPS での投与期及び後観察期における完全断酒率は、プラセボ群 61.1 % (11/18 例)、1332 mg/日群 55.6 % (10/18 例)、1998 mg/日群 76.5 % (13/17 例) であり、3 群間で統計学的な有意差は認められなかった ($p = 0.4122$, χ^2 検定)。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群 83.3 % (15/18 例)、1332 mg/日群 63.2 % (12/19 例)、1998 mg/日群 88.2 % (15/17 例) に認められた。死亡は認められず、その他の重篤な有害事象はプラセボ群 1 例 (肺炎) に認められたが、因果関係は否定されている。

因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群 22.2 % (4/18 例)、1332 mg/日群 15.8 % (3/19 例)、1998 mg/日群 35.3 % (6/17 例) に認められ、主な事象は、下痢 (プラセボ群 2 例、1332 mg/日群 1 例、1998 mg/日群 6 例)、傾眠 (プラセボ群 0 例、1332 mg/日群 1 例、1998 mg/日群 1 例)、頭痛及び便秘 (プラセボ群 1 例、1332 mg/日群 1 例、1998 mg/日群 0 例) 等であった。

バイタルサイン (血圧及び脈拍数) について、血圧上昇 (プラセボ群 1 例、1332 mg/日群 1 例) が認められたが、心電図については、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、本剤 1998 mg/日群においてプラセボ群と比較して完全断酒率が高い傾向が認められたことから、アルコール依存症患者における本剤 1998 mg/日の有効性が示唆されたと考えること、本剤 1998 mg/日までの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

(3) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験<20 年 月～20 年 月>)

ICD-10 によりアルコール依存症と診断され、アルコールの離脱症状に対する治療を終了し、入院治療プログラムを完遂した外来患者 (目標症例数 310 例: 各群 155 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するために、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

⁴²⁾ 完全断酒率は「治験に参加した被験者数」に対する「全く飲酒しなかった被験者数」の割合と定義された。なお、飲酒せずに中止した症例は「全く飲酒しなかった被験者」として取扱われた。飲酒の有無の判定は、①患者日記、②呼気中アルコール濃度、③被験者及び付添人への問診、④肝機能検査値 (γ -GTP、AST 及び ALT) により行われた。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 1998 mg/日を 1 日 3 回に分けて食後に経口投与すると設定され、投与期間は 24 週間、投与期を完了した症例については 24 週間の後観察期が設定された。

総投与症例 327 例（プラセボ群 164 例、本剤群 163 例）全例が投与期における安全性解析対象集団⁴³⁾及び FAS（Full Analysis Set）であり、有効性解析対象集団であった。また、投与期を完了し、後観察期に移行した 207 例（プラセボ群 101 例、本剤群 106 例）が後観察期における安全性解析対象集団⁴⁴⁾であった。

主要評価項目である FAS での投与期における完全断酒率⁴⁵⁾は、表 15 のとおりであり、本剤群とプラセボ群の群間差とその 95 %信頼区間は 11.3 [0.6, 21.9] %であったことから、本剤群においてプラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められた（ $p = 0.0388$ 、 χ^2 検定）。

副次評価項目である FAS での投与期及び後観察期における完全断酒率⁴⁶⁾は、表 15 のとおりであり、本剤群においてプラセボ群と比較して統計学的な有意差は認められなかった（ $p = 0.1519$ 、 χ^2 検定）。

表 15 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験）における完全断酒率（FAS）

	評価 例数	完全断酒	断酒失敗		完全断酒率の差	
			飲酒あり	判定不能 ^{a)}	プラセボとの群間差 [95 %信頼区間]	p 値 ^{b)}
投与期間						
プラセボ群	164	36.0 (59)	59.8 (98)	4.3 (7)	11.3 [0.6, 21.9]	0.0388
本剤群	163	47.2 (77)	48.5 (79)	4.3 (7)		
投与期間及び後観察期間						
プラセボ群	164	31.1 (51)	64.0 (105)	4.9 (8)	7.6 [-2.7, 17.9]	0.1519
本剤群	163	38.7 (63)	55.2 (90)	6.1 (10)		

%（該当例数）

a) 飲酒せずに中止した被験者

b) χ^2 検定

投与期⁴³⁾における有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 68.3 %（112/164 例）、本剤群 77.9 %（127/163 例）に認められた。投与期⁴³⁾における死亡はプラセボ群 2 例（肝硬変及び急性心不全・肺炎各 1 例）に認められ、その他の重篤な有害事象はプラセボ群 11 例（骨折、アルコール離脱症候群、挫傷、痙攣、膝蓋骨骨折・頸椎骨折、肺炎、高アンモニア血症、イレウス、蜂巣炎、関節拘縮及び腸炎各 1 例）、本剤群 11 例（急性胆嚢炎、半月板障害、熱中症、くも膜下出血、肺炎、虫垂炎、自殺念慮、結腸ポリープ、小腸癌、前立腺癌及び敗血症各 1 例）に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。

投与期⁴³⁾における因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 13.4 %（22/164 例）、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 8 例、本剤群 21 例）、腹部膨満（プラセボ群 4 例、本剤群 1 例）、便秘（プラセボ群 3 例、本剤群 0 例）、嘔吐（プ

⁴³⁾ 投与開始から投与終了（中止）時まで発現した有害事象（臨床検査値異常を含む）及び投与終了（中止）後 28 日以内に発現した重篤な有害事象（臨床検査値異常を含む）が集計されている。

⁴⁴⁾ 投与終了後に発現した有害事象（臨床検査値異常を含む）及び投与終了 29 日以降に発現した重篤な有害事象（臨床検査値異常を含む）が集計されている。

⁴⁵⁾ 完全断酒率は「有効性解析対象症例」に対する「投与期間を通じて全く飲酒しなかった症例」の割合（ただし、飲酒せずに中止した症例は「判定不能例（断酒失敗例）」として取扱い、「有効性解析対象症例」に含める）と定義された。飲酒の有無の判定は、①患者日記、②呼気中アルコール濃度、③被験者及び付添人への問診、④肝機能検査値（ γ -GTP、AST 及び ALT）により行われた。なお、呼気中アルコール濃度が 0.05 mg/L 以上の場合は、前日を「飲酒あり」とし、飲酒の有無、飲酒日又は飲酒量が不明の場合は、不明であった期間はすべて飲酒日（純アルコール量 60 g）として取扱われた。

⁴⁶⁾ 「有効性解析対象症例」に対する「投与期及び後観察期を通じて全く飲酒しなかった症例」の割合（ただし、飲酒せずに中止した症例は「判定不能例（断酒失敗例）」として取扱い、「有効性解析対象症例」に含める）と定義された。飲酒の有無の判定は、脚注 45) 参照。

ラセボ群 0 例、本剤群 2 例)、 γ -GTP 増加 (プラセボ群 1 例、本剤群 1 例) 等であった。

後観察期⁴⁴⁾における有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群 49.5 % (50/101 例)、本剤群 52.8 % (56/106 例) に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。なお、後観察期⁴⁴⁾における死亡は、プラセボ群 1 例 (被殻出血 1 例)、本剤群 2 例 (死因不明及び突然死各 1 例) に認められ、その他の重篤な有害事象は、プラセボ 0 例、本剤群 1 例 (流産 1 例) に認められた。

バイタルサイン (血圧及び脈拍数)⁴⁷⁾ について、プラセボ群 3 例 (血圧上昇 2 例、血圧上昇・脈拍数増加 1 例)、本剤群 4 例 (血圧上昇 3 例、脈拍数増加 1 例) に異常所見が認められ、心電図⁴⁷⁾ について、プラセボ群 9 例、本剤群 11 例に異常所見が認められた。

以上より申請者は、アルコール依存症患者における本剤 1998 mg/日の有効性が検証され、安全性にも大きな問題はないと考えることを説明した。

<審査の概略>

(1) アルコール依存症治療における本剤の臨床的位置付けについて

機構は、アルコール依存症治療における本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、アルコール依存症は、病的飲酒、社会的職業的機能障害及び身体依存の臨床症状を示し、精神作用物質に対する依存症候群の 1 つであること (白倉克之ら編, *アルコール・薬物関連障害の診断・治療ガイドライン*, じほう, 2002) を説明した。また申請者は、アルコール依存症では、一定期間断酒した後は飲酒量の制限が可能な場合もあるが、再飲酒により強度の飲酒欲求が起り比較的短期間で病的飲酒がみられるようになることが特徴であるとされており (白倉克之ら編, *アルコール・薬物関連障害の診断・治療ガイドライン*, じほう, 2002)、治療の原則は断酒であることを説明した。さらに申請者は、アルコール依存症の一般的な治療は、患者への動機づけを行う導入期、アルコールによる急性中毒及び離脱症状に対する治療を行う解毒期、断酒維持を目的としたリハビリテーション前期及び後期の 4 段階に分けられること (白倉克之ら編, *アルコール・薬物関連障害の診断・治療ガイドライン*, じほう, 2002) を説明した。その上で申請者は、断酒維持を目的とした治療は、国内外ともに心理社会的治療が中心であるが、海外診療ガイドライン (National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, *Helping Patients Who Drink Too Much: A Clinician's Guide*, National Institutes of Health, 2008、Lingford-Hughes AR et al, *Journal of Psychopharmacology*, 18: 293-335, 2004) では、心理社会的治療に加えて、本剤、ナルトレキソン、ジスルフィラム等により補助的に薬物療法を行うことが推奨されていることを説明した。また申請者は、国内でアルコール依存症に対する治療薬として承認されている薬剤は、2 型アルデヒド脱水素酵素阻害薬であるジスルフィラム及びシアナミドのみであるが、アルコール依存症患者は肝障害を合併することも多く使用が制限される場合もあることを説明した。以上より申請者は、既承認薬と作用機序が異なる本剤は、心理社会的治療との併用により、アルコール依存症治療において新たな選択肢と位置付けられ、本剤を臨床現場に提供することは意義があると考えたことを説明した。

機構は、現時点において本邦におけるアルコール依存症の離脱治療後の薬物療法の選択肢が限られていることを考慮すると、本剤はアルコール依存症の断酒維持を目的とした治療における新たな選択肢となり得ると考える。

⁴⁷⁾ バイタルサイン (血圧及び脈拍数) 並びに心電図については、投与期間のみ測定された。

(2) 本剤の有効性について

1) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験) における有効性の評価方法について

機構は、国内臨床試験 (5.3.5.1-1: NS11/P2/01 試験、5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験) における飲酒の有無の判定方法について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-1: NS11/P2/01 試験) における飲酒の有無の判定は、飲酒の有無を記録した患者日記、呼気中アルコール濃度、被験者及び付添人への問診並びに肝機能検査値 (γ -GTP、AST 及び ALT) を用いたこと、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験) では、それらに加えて呼気中アルコール濃度測定値の正確性を担保するために血中アルコール濃度⁴⁸⁾ も測定したことを説明した。なお申請者は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験) では、飲酒の有無が不明の場合及び飲酒ありと判定したが飲酒日又は飲酒量が不明の場合は、不明であるすべての期間を飲酒ありとし、飲酒量は多量飲酒に相当する純アルコール量 60 g として扱ったことを説明した。

機構は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験) における飲酒の有無の判定方法の信頼性確保のための方策及び判定の適切性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験) では、患者日記の信頼性を高めるため、付添人からの協力が得られることを組み入れのための必須条件と設定したこと、患者日記の記録方法の均一化を図るために、飲酒状況の確認手順を治験実施計画書に規定し、治験責任 (分担) 医師、治験協力者、被験者及び付添人に対して共通の説明資料を用いて、患者日記の記録方法、付添人による患者日記の確認の必要性、各来院日での患者日記の確認と問診の必要性、患者日記回収後に記録の不備が見られた場合の修正方法を周知したことを説明した。

次に申請者は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験) における飲酒の有無の判定結果の妥当性を検討するため、当該試験終了後に、アルコール依存症治療の専門医で構成された第三者判定委員会により、患者日記は用いず、各患者の患者背景、肝機能検査値、呼気中及び血中アルコール濃度を含む臨床検査値、バイタルサイン、心電図検査、有害事象、併用薬及び併用療法、治験薬の服薬状況等を基に、盲検下で飲酒の可能性の有無を評価したことを説明した。そして申請者は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験) で完全断酒と判定された患者のうち、第三者判定委員会で「飲酒の可能性あり」と判定されたのは3例 (プラセボ群1例、本剤群2例) のみであったことを説明した。また申請者は、第三者判定委員会の判定を加味すると、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験) の完全断酒率は、プラセボ群 35.4 % (58/164 例)、本剤群 46.0 % (75/163 例) であり、両群間に統計学的な有意差は認められなかった (群間差 [95 %信頼区間] : 10.6 [0.1, 21.2]、 $p = 0.05004$ 、 χ^2 検定) が、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験) の治験担当医師が「飲酒あり」と判定した一方で、第三者判定委員会で「飲酒の可能性なし」と判定された症例が 43 例 (プラセボ群 27 例、本剤群 16 例) 認められたことを説明した。その上で申請者は、これらの症例についてはいずれも患者日記又は付添人への問診に基づき治験担当医師が「飲酒あり」と判定していることを踏まえると、肝機能検査値、呼気中アルコール濃度等の客観的指

⁴⁸⁾ 血中アルコール濃度は、測定が可能であった3施設でのみ測定された。また、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験) における呼気中アルコール濃度の閾値は、使用した測定機器の測定可能範囲の下限値である 0.05 mg/L と設定された。なお申請者は、飲酒の有無の判定基準の1つとして呼気中アルコール濃度を用いることの適切性について、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験) における呼気中及び血中アルコール濃度に相関性が認められた (被験者を変量効果として含めた混合効果モデルに基づく相関係数: 0.995) 旨を説明している。

標のみで飲酒の有無を判定することは難しく、被験者及び付添人から得られる情報を加味することにより飲酒の有無の判定の信頼性は向上すると考えられることを説明した。以上より申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験）における飲酒の有無の判定方法は適切であったと考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験）における飲酒の有無の判定方法の設定及び飲酒の有無の判定結果に問題はないと考える。

2) 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験）における有効性について

機構は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験）における完全断酒率の本剤群とプラセボ群の群間差の臨床的意義について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、アルコール依存症の治療目標は断酒であるが、国内のアルコール依存症患者を対象とした複数の予後調査の報告（鈴木康夫, *精神神経学雑誌*, 84: 243-261, 1982、Noda T et al, *Psychiatry Clin Neurosci*, 55: 579-586, 2001、樋口進, *厚生科学研究費補助金・障害保健福祉総合研究事業 疾患に応じた適正な医療のあり方に関する研究 平成12年度研究報告 分担研究報告書 アルコール依存症の治療システムに関する研究*, 2001) から、国内のアルコール依存症患者の断酒率は約 20～30 % であると考えられ、多くの患者が入院治療を行った後でも再飲酒に至っていること、少しでも多くの患者が断酒を継続できることが望まれていることを踏まえると、本剤群とプラセボ群で投与期間における完全断酒率に約 10 % の差が認められたことは臨床的に意義があると考えられることを説明した。

さらに申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験）での投与期間及び後観察期間における完全断酒率は表 16 のとおりであり、プラセボ群と本剤群の比較において統計学的な有意差は認められなかったが ($p=0.1519$, χ^2 検定)、プラセボ群と比較して本剤群で完全断酒率は高い傾向を示していることを説明した。さらに申請者は、48 週又は 180 日の後観察期間を設定した海外臨床試験(参考 5.3.5.1-4: PRAMA 試験、参考 5.3.5.1-5: Paille 試験)における投与期間及び後観察期間における完全断酒率は表 16 のとおりであり、これらの試験においてもプラセボ群と比較して本剤群の完全断酒率が高い傾向を示したことを説明した。その上で申請者は、これらの国内外臨床試験成績を踏まえると、本剤の投与終了後も断酒維持が継続することが示唆されることを説明した。

表 16 国内外臨床試験での投与期間及び後観察期間における完全断酒率

	投与期間 /後観察期間	プラセボ群	1998 mg/日群	プラセボとの群間差 [95 %信頼区間]
NS11/P3/01 試験 (5.3.5.1-2)	24 週/24 週	31.1 (51/164)	38.7 (63/163)	7.6 [-2.7, 17.9]
PRAMA 試験 (参考 5.3.5.1-4) ^{a)}	48 週/48 週	4.4 (6/136)	18.4 (25/136)	14.0 [6.6, 21.3]
Paille 試験 (参考 5.3.5.1-5)	360 日/180 日	7.3 (13/177)	12.1 (21/173)	4.8 [-1.4, 11.0]

完全断酒率 (%) (完全断酒例数/評価例数)

a) 体重 60 kg 未満の患者には 1332 mg/日、60 kg 以上の患者には 1998 mg/日を投与

機構は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験）での投与期間における完全断酒率の群間差は必ずしも大きいものではないが、完全断酒がアルコール依存症の治療目標であること、現時点において本邦ではアルコール依存症の治療に使用可能な薬剤が限られていることを考慮すると、臨床的意義は示されていると考える。また機構は、本剤投与終了後の断酒維持効果については、提示された国内外臨床試験成績から有効性は示唆されるものの、現時点で明確とはなっていないことから、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。なお機構は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験）

は十分に管理され比較的断酒を持続しやすい治験環境下で実施されたことを勘案すると、本剤の個々の患者への適用の前提として心理社会的治療が適切に行われることが重要であり、アルコール依存症の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師の下で適正に使用されるよう方策を施す必要があると考える。

3) 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験）の完全断酒率について背景因子による部分集団解析した結果は表 17 のとおりであり、体重、罹病期間、最終飲酒からの日数、入院治療歴、抗不安薬の併用及び催眠鎮静薬の併用においては各部分集団の本剤群とプラセボ群の群間差に差異が認められたことを説明した。そして申請者は、海外主要 3 試験（参考 5.3.5.1-3: Pelc II 試験、参考 5.3.5.1-4: PRAMA 試験、参考 5.3.5.1-5: Paille 試験）の完全断酒率について、体重及び罹病期間の部分集団解析結果では、いずれの因子でも国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験）の部分集団解析結果と同様の傾向は認められなかったことを説明した。また申請者は、入院治療歴及び最終飲酒からの日数について、海外主要 3 試験（参考 5.3.5.1-3: Pelc II 試験、参考 5.3.5.1-4: PRAMA 試験、参考 5.3.5.1-5: Paille 試験）ではこれらの情報は収集していなかったが、いずれの試験でも離脱治療歴を収集しており、Paille 試験（参考 5.3.5.1-5）では前回の離脱治療後の断酒期間を収集していたことを説明した。その上で申請者は、離脱治療歴及び前回の離脱治療後の断酒期間の部分集団解析結果では、いずれの部分集団間でも本剤群とプラセボ群の群間差に一定の傾向は認められなかったことを説明した。さらに申請者は、抗不安薬の併用及び催眠鎮静薬の併用について、本剤群においては部分集団間で完全断酒率に差異はなく、一定の効果が認められていることを説明した。以上より申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験）の部分集団解析において、体重、罹病期間、最終飲酒からの日数、入院治療歴、抗不安薬の併用及び催眠鎮静薬の併用で部分集団間に差異が認められた要因は特定できなかったが、いずれの背景因子についても本剤の有効性に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考えることを説明した。

表 17 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験）における背景因子別の完全断酒率（FAS）

		プラセボ群	本剤群	プラセボ群との差 [95 %信頼区間]
年齢	<65 歳	33.8 (45/133)	45.9 (62/135)	12.1 [0.5, 23.7]
	≥65 歳	45.2 (14/31)	53.6 (15/28)	8.4 [-17.0, 33.9]
性別	男性	37.9 (55/145)	47.5 (67/141)	9.6 [-1.8, 21.0]
	女性	21.1 (4/19)	45.5 (10/22)	24.4 [-3.3, 52.1]
体重 ^{a)}	<59.7 kg	34.9 (30/86)	53.9 (41/76)	19.1 [4.0, 34.1]
	≥59.7 kg	37.2 (29/78)	41.4 (36/87)	4.2 [-10.7, 19.1]
罹病期間 ^{a)}	<8 年	27.6 (21/76)	48.1 (37/77)	20.4 [5.4, 35.4]
	≥8 年	43.2 (38/88)	46.5 (40/86)	3.3 [-11.4, 18.1]
最終飲酒からの日数 ^{a)}	<86 日	36.3 (29/80)	29.5 (23/78)	-7.1 [-21.7, 7.4]
	≥86 日	35.7 (30/84)	64.3 (54/84)	28.6 [14.1, 43.1]
入院治療歴	1 回	39.8 (37/93)	56.1 (60/107)	16.3 [2.6, 30.0]
	2 回	36.1 (13/36)	37.5 (9/24)	1.4 [-23.5, 26.3]
	3 回以上	25.7 (9/35)	25.0 (8/32)	-0.7 [-21.6, 20.1]
離脱症状	無	33.7 (34/101)	49.6 (56/113)	15.9 [2.9, 28.9]
	振戦せん妄あり	47.4 (18/38)	55.6 (15/27)	8.2 [-16.4, 32.7]
	アルコール離脱 痙攣あり	25.0 (3/12)	54.5 (6/11)	29.5 [-8.7, 67.8]
	振戦せん妄及び アルコール離脱 痙攣あり	30.8 (4/13)	0.0 (0/12)	-30.8 [-55.9, -5.7]
抗不安薬の併用	無	45.7 (53/116)	51.3 (61/119)	5.6 [-7.2, 18.3]
	有	12.5 (6/48)	36.4 (16/44)	23.9 [6.8, 40.9]
催眠鎮静薬の併用	無	43.6 (34/78)	48.6 (36/74)	5.1 [-10.8, 20.9]
	有	29.1 (25/86)	46.1 (41/89)	17.0 [2.9, 31.1]

完全断酒率（%）（断酒例数/評価例数）

a) 中央値により層別

機構は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験）において、部分集団解析で差異が認められた背景因子（体重、罹病期間、最終飲酒からの日数、入院治療歴、抗不安薬の併用及び催眠鎮静薬の併用）について、海外臨床試験成績等を考慮すると当該因子が本剤の有効性に及ぼす影響は大きくはないと考える。また機構は、アルコール依存症では、気分障害、摂食障害、不安障害、パーソナリティ障害等の精神疾患の併存することがある（白倉克之ら編，アルコール・薬物関連障害の診断・治療ガイドライン，じほう，2002、Lingford-Hughes AR et al, *J Psychopharmacol*, 18: 293-335, 2004）が、国内臨床試験（5.3.5.1-1: NS11/P2/01 試験、5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験）では、薬物治療を必要とする精神疾患が併存している患者は除外されており、精神疾患の併存及びそれらに対する治療薬の併用が本剤の有効性に及ぼす影響は検討されていないことから、製造販売後調査においては、精神疾患の併存及びそれらに対する治療薬の併用を含めて、本剤の有効性に影響を及ぼす因子について検討する必要があると考える。

（3）安全性について

1) 消化器系有害事象（下痢等）について

機構は、本剤による消化器系有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1-1: NS11/P2/01 試験、5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験）併合成績における消化器系有害事象⁴⁹⁾の発現割合は表 18 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で特に下痢の発現割合が高かったことを説明した。しかしながら申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1-1: NS11/P2/01 試験、5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験）で認められた下痢は、ほとんどが軽度（プラセボ群 28/28 例、1332 mg/日群 5/5 例、1998 mg/日群 44/45 例、本剤併合群 49/50 例）であり、高度の事象は認められなかったこと、ほ

⁴⁹⁾ MedDRA SOC で「胃腸障害」に該当する事象。

とんどが回復し、投与中止に至った症例は 1998 mg/日群の 1 例のみであったことを説明した。また申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1-1: NS11/P2/01 試験、5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験）併合成績における消化器系有害事象⁴⁹⁾及び下痢の発現割合について、背景因子（年齢、性別、体重、肝障害の有無及び罹病期間）で部分集団解析した結果を検討したが、各部分集団間での発現割合に差異はなく、リスク因子は特定されなかったことを説明した。なお申請者は、海外製造販売後安全性情報（2002 年 8 月 1 日～2011 年 7 月 31 日）においても、消化器系有害事象⁴⁹⁾のうち、下痢の発現率が最も高かったこと（0.0049 %（37 件/750574 人・年））を説明した。

表 18 国内臨床試験併合成績における消化器系有害事象発現割合

	プラセボ群	本剤群		
		1332 mg/日群	1998 mg/日群	本剤併合群
評価例数	182	19	180	199
胃腸障害に関連する有害事象	31.3 (57)	42.1 (8)	36.7 (66)	37.2 (74)
下痢	15.4 (28)	26.3 (5)	25.0 (45)	25.1 (50)
齲歯	1.6 (3)	10.5 (2)	2.8 (5)	3.5 (7)
嘔吐	2.7 (5)	0	2.8 (5)	2.5 (5)
腹部不快感	1.1 (2)	0	2.2 (4)	2.0 (4)
腹部膨満	2.7 (5)	0	1.7 (3)	1.5 (3)
便秘	4.4 (8)	10.5 (2)	0.6 (1)	1.5 (3)
鼓腸	0	5.3 (1)	1.1 (2)	1.5 (3)
腹痛	2.7 (5)	5.3 (1)	1.1 (2)	1.5 (3)
歯肉出血	0	5.3 (1)	0	0.5 (1)

発現割合 (%) (発現例数)

さらに申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1-1: NS11/P2/01 試験、5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験）併合成績における下痢の初回発現時期別の発現割合は表 19 のとおりであり、投与初期に多く発現したことを説明した。

表 19 国内臨床試験併合成績における下痢の初回発現時期別発現割合

	初回発現時期			
	0～3 週	4～7 週	8～12 週	13～24 週
プラセボ群	9.3 (17/182)	1.2 (2/172)	1.9 (3/162)	4.0 (6/151)
本剤併合群	18.6 (37/199)	2.1 (4/187)	3.6 (6/166)	2.0 (3/151)

発現割合 (%) (発現例数/評価例数)

機構は、提示された国内臨床試験成績から、下痢は本剤特有の有害事象であると考え、国内臨床試験で発現した下痢のほとんどが軽度であり本剤の投与継続が可能であったことを考慮すると臨床上大きな問題になる可能性は低いと考える。なお、下痢の発現状況については、製造販売後調査においても引き続き検討する必要があると考える。

2) 神経系障害（頭痛等）について

機構は、本剤による神経系障害に関連する有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1-1: NS11/P2/01 試験、5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験）併合成績における神経系障害に関連する有害事象⁵⁰⁾の発現割合は表 20 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で特に頭痛の発現割合が高かったことを説明した。しかしながら申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1-1: NS11/P2/01 試験、5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験）で認められた頭痛は、ほとんどが軽度（プラセボ群 4/4 例、

⁵⁰⁾ MedDRA SOC で「神経系障害」に該当する事象。

1332 mg/日群 3/3 例、1998 mg/日群 11/12 例、本剤併合群 14/15 例) であったこと、いずれも転帰は回復であり、投与中止に至った症例は 1332 mg/日群の 1 例のみであったことを説明した。

表 20 国内臨床試験併合成績における神経系障害に関連する有害事象発現割合

	プラセボ群	本剤群		
		1332 mg/日群	1998 mg/日群	本剤併合群
評価例数	182	19	180	199
神経系障害に関連する有害事象	5.5 (10)	36.8 (7)	12.2 (22)	14.6 (29)
頭痛	2.2 (4)	15.8 (3)	6.7 (12)	7.5 (15)
傾眠	0.5 (1)	10.5 (2)	0.6 (1)	1.5 (3)
浮動性めまい	0.5 (1)	0	1.1 (2)	1.0 (2)
体位性めまい	0.5 (1)	0	1.1 (2)	1.0 (2)
感覚鈍麻	0.5 (1)	0	1.1 (2)	1.0 (2)
味覚異常	0.5 (1)	0	0.6 (1)	0.5 (1)
錯感覚	0	5.3 (1)	0	0.5 (1)
精神運動亢進	0	5.3 (1)	0	0.5 (1)
坐骨神経痛	0	0	0.6 (1)	0.5 (1)
くも膜下出血	0	0	0.6 (1)	0.5 (1)
痙攣	0.5 (1)	0	0	0
末梢性ニューロパチー	0.5 (1)	0	0	0
振戦	0.5 (1)	0	0	0

発現割合 (%) (発現例数)

なお申請者は、国内臨床試験 (5.3.5.1-1: NS11/P2/01 試験、5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験) 併合成績における頭痛の初回発現時期別の発現割合は表 21 のとおりであり、発現時期に一定の傾向は認められなかったことを説明した。

表 21 国内臨床試験併合成績における頭痛の初回発現時期別発現割合

	初回発現時期			
	0～3 週	4～7 週	8～12 週	13～24 週
プラセボ群	0.0 (0/182)	0.0 (0/172)	1.2 (2/162)	1.3 (2/151)
本剤併合群	4.0 (8/199)	1.6 (3/187)	1.2 (2/166)	1.3 (2/151)

発現割合 (%) (発現例数/評価例数)

機構は、提示された国内臨床試験成績から、神経系障害に関連する有害事象として頭痛の発現が認められるが、臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。なお、頭痛を含めた神経系障害に関連する有害事象の発現状況については、製造販売後調査においても引き続き検討する必要があると考える。

3) 精神障害並びに自殺及び他害行為の発現リスクについて

機構は、本剤による精神障害に関連する有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験 (5.3.5.1-1: NS11/P2/01 試験、5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験) 併合成績における精神障害に関連する有害事象⁵¹⁾ の発現割合は表 22 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で異なる傾向は認められなかったことを説明した。また申請者は、重症度についてもプラセボ群と本剤群で異なる傾向は認められず、ほとんどの事象で転帰は回復又は軽快であったことを説明した。

⁵¹⁾ MedDRA SOC で「精神障害」に該当する事象。

表 22 国内臨床試験併合成績における精神障害に関連する有害事象発現割合

	プラセボ群	本剤群		
		1332 mg/日群	1998 mg/日群	本剤併合群
評価例数	182	19	180	199
精神障害に関連する有害事象	7.1 (13)	15.8 (3)	5.6 (10)	6.5 (13)
不眠症	2.2 (4)	10.5 (2)	2.8 (5)	3.5 (7)
不安	1.1 (2)	5.3 (1)	0.6 (1)	1.0 (2)
うつ病	1.1 (2)	5.3 (1)	0	0.5 (1)
睡眠障害	0.5 (1)	0	0.6 (1)	0.5 (1)
感情障害	0	0	0.6 (1)	0.5 (1)
譫妄	0	0	0.6 (1)	0.5 (1)
自殺念慮	0	0	0.6 (1)	0.5 (1)
アルコール離脱症候群	1.1 (2)	0	0	0
怒り	0.5 (1)	0	0	0
抑うつ気分	0.5 (1)	0	0	0
摂食障害	0.5 (1)	0	0	0

発現割合 (%) (発現例数)

また申請者は、アルコール依存症患者においては、気分障害、てんかん、摂食障害、不安障害及びパーソナリティ障害等が併存することがあること（白倉克之ら編，アルコール・薬物関連障害の診断・治療ガイドライン，じほう，2002）を説明した。その上で申請者は、国内外臨床試験では、薬物治療が必要な精神疾患が併存している患者は除外されていたが、国内臨床試験（5.3.5.1-1: NS11/P2/01 試験、5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験）における併存障害⁵²⁾の有無別での精神障害関連の有害事象の発現割合は、併存なしの集団でプラセボ群 5.8 % (7/120 例) 及び本剤群 7.2 % (10/138 例)、併存ありの集団でプラセボ群 9.7 % (6/62 例) 及び本剤群 4.9 % (3/61 例) であり、いずれの集団においても本剤群及びプラセボ群における発現割合に差異は認められなかったことを説明した。

機構は、本剤投与時の自殺の発現リスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1-1: NS11/P2/01 試験、5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験）で認められた自殺関連有害事象⁵³⁾は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験）の本剤群における自殺念慮 1 例のみであり、本剤投与終了後 8 日目に発現したが、発現から 34 日後に回復したことを説明した。さらに申請者は、海外臨床試験併合成績⁵⁴⁾における自殺関連有害事象⁵⁵⁾の発現割合は表 23 のとおりであり、海外短期投与試験併合成績⁵⁴⁾及び長期投与試験併合成績⁵⁴⁾いずれにおいても、本剤群での自殺関連有害事象⁵⁵⁾の発現割合はプラセボ群と比較して高い傾向が認められたことを説明した（相対リスク比 [95 % 信頼区間]：短期投与試験 2.85 [1.14, 7.12]、長期投与試験 3.15 [1.07, 9.30]）。なお申請者は、海外臨床試験併合成績⁵⁴⁾における自殺関連有害事象⁵⁵⁾の発現時期に一定の傾向は認められなかったことを説明した。

⁵²⁾ MedDRA PT で感情障害、不安障害、双極 I 型障害、気分循環性障害、うつ病、薬物依存、摂食障害、不眠症、神経症、病的賭博、睡眠障害、不安、ニコチン依存、適応障害に該当する事象。

⁵³⁾ MedDRA SMQ で「自殺／自傷」に該当する事象。

⁵⁴⁾ 海外短期投与試験併合成績：参考 5.3.5.1-3: Pelc II 試験、参考 5.3.5.1-6: ADISA 試験、参考 5.3.5.1-7: BENELUX 試験、参考 5.3.5.1-9: Poldrugo 試験、参考 5.3.5.1-10: Tempesta 試験、参考 5.3.5.1-11: UKMAS 試験、参考 5.3.5.1-12: US96.1 試験
海外長期投与試験併合成績：参考 5.3.5.1-4: PRAMA 試験、参考 5.3.5.1-5: Paille 試験、参考 5.3.5.1-13: Barrias 試験、参考 5.3.5.1-14: Besson 試験

なお、Ladewig 試験（参考 5.3.5.1-8）及び Lesch 試験（参考 5.3.5.1-15）については、チェックリストを用いた有害事象の収集のみが行われていたため、併合解析から除外されている。

⁵⁵⁾ COSTART PT で MedDRA SMQ 「自殺／自傷」に相当する事象。

表 23 海外臨床試験併合成績における自殺関連有害事象発現割合

	短期投与試験併合成績		長期投与試験併合成績	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	1186	1317	520	702
自殺関連有害事象	0.5 (6)	1.4 (19)	0.8 (4)	2.4 (17)
自殺企図	0.3 (4)	0.7 (9)	0.8 (4)	1.9 (13)
企図的過量投与	0.3 (4)	0.4 (5)	0.6 (3)	1.1 (8)
自殺念慮	0.2 (2)	0.8 (10)	0.0 (0)	0.4 (3)
自殺傾向	0.0 (0)	0.1 (1)	0.0 (0)	0.1 (1)

発現割合 (%) (発現例数)

また申請者は、海外製造販売後安全性情報（1995 年 1 月 31 日～2011 年 7 月 31 日）における自殺関連有害事象の発現率は 0.0021 %（26 例/1211344 人・年）であり、このうち自傷行為あるいは自殺企図の既往がある症例は 5 例、精神疾患を併存している症例は 9 例、中枢神経用薬（抗うつ薬、抗不安薬、催眠・鎮静薬、抗精神病薬及び抗てんかん薬）を併用していた症例は 17 例であったことを説明した。

さらに申請者は、抗うつ薬及び抗てんかん薬の臨床試験における自殺傾向に関連する有害事象⁵⁶⁾の発現割合は、FDA による統合解析データに基づけば、抗うつ薬の臨床試験で 0.63 %（314/50043 例、Stone M et al, *BMJ*, 339: b2880, 2009）、抗てんかん薬の臨床試験で 0.37 %（104/27863 例、<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4372b1-01-FDA.pdf>）であったことを説明した。その上で申請者は、本剤の海外短期投与試験併合成績⁵⁴⁾及び長期投与試験併合成績⁵⁴⁾の本剤群で認められた自殺傾向に関連する有害事象⁵⁷⁾の発現割合は、それぞれ 1.4 %（19/1317 例）及び 2.4 %（17/702 例）であったことから、海外臨床試験の本剤群における自殺傾向に関連する有害事象の発現割合は、抗うつ薬及び抗てんかん薬の臨床試験と比較して高い傾向が認められたことを説明した。なお申請者は、自殺の生涯危険率は、アルコール依存症患者で 7～15 %、気分障害患者で 6～15 %、統合失調症患者で 4～10 %と報告されており（World Health Organization, *Preventing suicide. A resource for general physicians*. 2000）、各精神疾患の間で生涯危険率に大きな差異はないと考えられることを説明した。また、アルコール依存症患者における自殺者の割合は一般人口の約 6 倍と高く、アルコール依存症の死因における自殺の割合も高い比率を占めること（白倉克之ら編、*アルコール・薬物関連障害の診断・治療ガイドライン*, じほう, 2002）から、アルコール依存症と自殺関連有害事象は、相互に関連性があると考えられることを説明した。

以上より申請者は、アルコール依存症と自殺関連有害事象は、相互に関連性が認められており、海外臨床試験においては、プラセボ群と比較して本剤群での自殺関連有害事象の発現割合は高く、本剤が自殺の発現リスクを高める可能性は否定できないことから、添付文書において適切に注意喚起することを説明した。

機構は、本剤投与時の攻撃性及び他害行為の発現リスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1-1: NS11/P2/01 試験、5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験）で認められた攻撃性及び他害行為に関連する有害事象⁵⁸⁾の発現割合は表 24 のとおりであり、本剤群及びプラセボ群の発現割合に大きな差異はなく、本剤群で発現した事象のほとんどが軽度（軽度 3 例、中等度 1 例）であったことを説明した。さらに申請者は、海外短期投与試験併合成績⁵⁴⁾及び長期投与試験併合成績⁵⁴⁾で認

⁵⁶⁾ 自殺既遂、自殺企図、切迫した自殺行為の準備、自殺念慮。

⁵⁷⁾ COSTART PT で FDA の統合解析における「自殺傾向に関連する事象」に相当する事象。

⁵⁸⁾ MedDRA SMQ で「敵意／攻撃性」に該当する事象。

められた攻撃性及び他害行為に関連する有害事象⁵⁹⁾の発現割合は、表25のとおりであり、本剤群及びプラセボ群の発現割合に大きな差異は認められなかったことを説明した。また申請者は、海外製造販売後安全性情報（1995年1月31日～2011年7月31日）における攻撃性及び他害行為関連の有害事象⁵⁸⁾の発現率は0.0017%（20例/1211344人・年）であったことを説明した。以上より申請者は、本剤による攻撃性及び他害行為のリスクは示唆されていないと考えることを説明した。

表24 国内臨床試験併合成績における攻撃性及び他害行為に関連する有害事象発現割合

	プラセボ群	本剤群		
		1332 mg/日群	1998 mg/日群	本剤併合群
評価例数	182	19	180	199
攻撃性及び他害行為に関連する有害事象	3.3 (6)	10.5 (2)	1.1 (2)	2.0 (4)
易刺激性	1.1 (2)	5.3 (1)	0.6 (1)	1.0 (2)
裂傷	1.6 (3)	0	0.6 (1)	0.5 (1)
精神運動亢進	0	5.3 (1)	0	0.5 (1)
怒り	0.5 (1)	0	0	0

発現割合 (%) (発現例数)

表25 海外臨床試験併合成績における攻撃性及び他害行為に関連する有害事象発現割合

	短期投与試験併合成績		長期投与試験併合成績	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	1186	1317	520	702
神経過敏	4.2 (50)	4.3 (57)	2.7 (14)	2.0 (14)
事故による外傷	2.4 (29)	2.7 (35)	1.5 (8)	2.8 (20)
激越	0.8 (10)	0.6 (8)	0.2 (1)	0.1 (1)
情動不安定	0.3 (3)	0.2 (3)	0.4 (2)	0
人格障害	0.1 (1)	0.2 (3)	0.2 (1)	0.4 (3)
敵意	0.3 (3)	0.2 (2)	0.2 (1)	0.7 (5)
精神病	0.1 (1)	0.2 (2)	0	0
妄想反応	0.2 (2)	0.1 (1)	0	0
躁的反応	0.1 (1)	0.1 (1)	0	0

発現割合 (%) (発現例数)

機構は、提示されたデータから、本剤により自殺の発現リスクが高くなる可能性は否定できないことから、本剤の投与にあたっては、患者の状態を注意深く観察し、必要に応じて本剤の投与を中止する等適切な処置を講じる必要があると考える。なお、具体的な注意喚起の内容については専門協議における検討を踏まえて判断することとしたい。また機構は、国内外臨床試験では、薬物治療が必要な精神疾患を合併している患者は除外されていること、本剤による自殺のリスク因子が明確でないことから、自殺関連有害事象の発現状況及び精神疾患の併存を含めたリスク因子については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。なお機構は、本剤による攻撃性及び他害行為に関連したリスクは現時点では示唆されていないとする申請者の説明に大きな問題はないと考える。

4) 本剤の合併症への影響について

機構は、アルコール依存症では多様な合併症が認められることから、本剤の合併症への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、アルコール依存症患者においては、肝障害（脂肪肝、肝炎、肝硬変）、膵障害、消化管障害、心循環器障害、神経障害（ウェルニッケ脳症及び末梢神経障害等）が合併することがあること（白倉克之ら編，アルコール・薬物関連障害の診断・治療ガイドライン，じほう，2002）を説明した。その上で申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1-1: NS11/P2/01 試験、5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験）で多く認められた

⁵⁹⁾ COSTART/PT で MedDRA SMQ 「敵意／攻撃性」に相当する事象。

合併症は、高血圧（28.1 %（107/381 例））、不眠症（27.6 %（105/381 例））、胃炎（19.4 %（74/381 例））、便秘（16.3 %（62/381 例））、アルコール性肝疾患（12.3 %（47/381 例））、アルコール性肝炎（12.1 %（46/381 例））、末梢性ニューロパチー（10.0 %（38/381 例））、背部痛（8.9 %（34/381 例））、糖尿病（8.4 %（32/381 例））等であったことを説明した。その上で申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1-1: NS11/P2/01 試験、5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験）併合成績において合併症の悪化に関連する有害事象⁶⁰⁾ は表 26 のとおりであり、認められた事象の多くが軽度（プラセボ群 18/20 例、本剤併合群 16/22 例）であったことを説明した。

表 26 国内臨床試験併合成績における合併症の悪化に関連する有害事象発現割合

	プラセボ群	本剤群
評価例数	182	199
合併症の悪化に関連する有害事象	11.0 (20)	11.1 (22)
不眠症	1.6 (3)	2.5 (5)
うつ病	1.1 (2)	0.0 (0)
高血圧	0.5 (1)	1.5 (3)
齲歯	0.5 (1)	1.0 (2)
肝機能異常	1.1 (2)	0.0 (0)
背部痛	1.1 (2)	0.5 (1)

発現割合 (%) (発現例数)

機構は、本剤の肝機能への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1-1: NS11/P2/01 試験、5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験）併合成績における肝機能検査値異常（ γ -GTP、AST 及び ALT）の発現割合は表 27 のとおりであり、各検査値異常の発現割合は全集団と比較して完全断酒例で低かったこと、全集団及び完全断酒例ともにプラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高くなることはなかったことから、本剤による肝機能への影響は示唆されていないと考えることを説明した。

表 27 国内臨床試験併合成績における肝機能検査値異常発現割合

		プラセボ群			本剤群		
		評価例数	$\geq \text{ULN} \times 2$	$\geq \text{ULN} \times 3$	評価例数	$\geq \text{ULN} \times 2$	$\geq \text{ULN} \times 3$
γ -GTP	全集団	179	20.7 (37)	16.8 (30)	198	14.1 (28)	8.6 (17)
	完全断酒例	70	2.9 (2)	0	99	1.0 (1)	0
AST	全集団	179	12.8 (23)	6.7 (12)	198	9.1 (18)	5.6 (11)
	完全断酒例	70	1.4 (1)	1.4 (1)	99	0	0
ALT	全集団	179	5.0 (9)	2.2 (4)	198	5.6 (11)	3.0 (6)
	完全断酒例	70	1.4 (1)	0	99	0	0

発現割合 (%) (発現例数)

ULN: 基準値上限

機構は、本剤の耐糖能への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1-1: NS11/P2/01 試験、5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験）併合成績における耐糖能障害関連の有害事象⁶¹⁾ の発現割合は表 28 のとおりであり、全集団及び糖尿病の合併の有無別のいずれの集団においても、本剤群とプラセボ群の間で発現割合に大きな差異はなく、本剤による耐糖能への影響は認められなかったことを説明した。

⁶⁰⁾ 有害事象名（医師記載名）に「悪化」と記載のある事象。

⁶¹⁾ MedDRA SMQ で「高血糖／糖尿病の発症」に該当する事象。

表 28 国内臨床試験併合成績における耐糖能関連の有害事象発現割合

	全集団		糖尿病合併症なし		糖尿病合併症あり	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	182	199	164	185	18	14
耐糖能に関連する有害事象	3.3 (6)	4.5 (9)	3.0 (5)	4.3 (8)	5.6 (1)	7.1 (1)
尿中ブドウ糖陽性	0.5 (1)	1.5 (3)	0	1.6 (3)	5.6 (1)	0
血中トリグリセリド増加	1.6 (3)	1.0 (2)	1.2 (2)	0.5 (1)	5.6 (1)	7.1 (1)
体重減少	0.5 (1)	1.0 (2)	0.6 (1)	1.1 (2)	0	0
糖尿病	0	1.0 (2)	0	0.5 (1)	0	7.1 (1)
血中ブドウ糖増加	0.5 (1)	0.5 (1)	0	0.5 (1)	5.6 (1)	0
脱水	0	0.5 (1)	0	0.5 (1)	0	0
血中コレステロール増加	0	0.5 (1)	0	0.5 (1)	0	0
高コレステロール血症	0.5 (1)	0	0.6 (1)	0	0	0
高脂血症	0.5 (1)	0	0.6 (1)	0	0	0

発現割合 (%) (発現例数)

機構は、本剤のバイタルサイン（血圧及び脈拍数）への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1-1: NS11/P2/01 試験、5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験）併合成績におけるバイタルサイン（血圧及び脈拍数）の変化量は表 29 のとおりであり、各バイタルサインの変化量は完全断酒例と比較して飲酒例で大きい傾向が認められたが、収縮期血圧及び拡張期血圧については、いずれの集団においても本剤群とプラセボ群の間で差異は認められなかったことを説明した。さらに申請者は、脈拍数の変化量について、飲酒例ではプラセボ群と比較して本剤群で大きかったが、有害事象として報告された心拍数増加は本剤群及びプラセボ群とも各 1 例ずつであり、いずれも軽度で処置なしで回復したことを説明した。

表 29 国内臨床試験併合成績における最終評価時のバイタルサイン（血圧及び脈拍数）のベースラインからの変化量

	飲酒状況	投与群	評価例数	ベースライン	最終評価時	
					変化量	プラセボとの群間差 [95 %信頼区間]
収縮期血圧 (mmHg)	完全断酒	プラセボ群	70	124.8 ± 16.8	5.8 ± 18.9	-1.4 [-7.6, 4.7]
		本剤群	99	123.5 ± 16.4	4.3 ± 20.6	
	飲酒あり	プラセボ群	103	122.1 ± 16.9	6.9 ± 20.9	4.9 [-0.8, 10.6]
		本剤群	91	122.1 ± 17.0	11.8 ± 19.4	
	判定不能 ^{a)}	プラセボ群	8	116.1 ± 15.1	7.0 ± 15.4	-0.1 [-20.4, 20.2]
		本剤群	9	129.7 ± 16.6	6.9 ± 22.6	
拡張期血圧 (mmHg)	完全断酒	プラセボ群	70	76.5 ± 10.1	2.3 ± 13.6	-0.3 [-4.3, 3.6]
		本剤群	99	75.4 ± 10.6	1.9 ± 12.1	
	飲酒あり	プラセボ群	103	75.4 ± 11.4	4.1 ± 14.6	2.2 [-2.0, 6.3]
		本剤群	91	74.2 ± 10.3	6.2 ± 14.4	
	判定不能 ^{a)}	プラセボ群	8	75.8 ± 9.1	-0.9 ± 9.3	1.8 [-9.7, 13.3]
		本剤群	9	78.1 ± 4.3	0.9 ± 12.5	
脈拍数 (bpm)	完全断酒	プラセボ群	70	76.8 ± 11.2	0.1 ± 15.1	2.1 [-2.2, 6.3]
		本剤群	99	74.6 ± 10.7	2.1 ± 12.7	
	飲酒あり	プラセボ群	103	77.4 ± 11.8	4.6 ± 15.3	6.0 [1.4, 10.6]
		本剤群	91	74.5 ± 11.8	10.6 ± 17.3	
	判定不能 ^{a)}	プラセボ群	8	74.9 ± 7.5	8.3 ± 12.9	1.0 [-10.6, 12.6]
		本剤群	9	70.8 ± 12.5	9.2 ± 9.5	

a) 飲酒せずに中止した症例

機構は、本剤の心電図パラメータへの影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、アルコール依存症を対象とした国内臨床試験（5.3.5.1-1: NS11/P2/01 試験、5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験）では、心電図パラメータは測定していないことを説明した上で、国内第 I 相試験における心電図チャートのレトロスペクティブ解析結果（5.3.5.3-2）では、各心電図パラメータ（心拍数、PR、QRS、QTcB 及び QTcF 間隔）への影響を示唆する所見は認められなかったことを説明した。また

申請者は、健康成人又はアルコール依存症患者を対象とした海外臨床試験⁶²⁾における心電図チャートのレトロスペクティブ解析結果（5.3.5.3-3）においても、健康成人及びアルコール依存症患者ともに各心電図パラメータ（心拍数、PR、QRS、QTcB 及び QTcF 間隔）への影響を示唆する所見は認められなかったことを説明した。

機構は、本剤投与中の心不全及び突然死のリスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、アルコール依存症患者を対象とした国内単施設調査（追跡期間約 10 年）では、死亡率は 42.5 %（137/322 例）、突然死は 3.1 %（10/322 例）であったことが報告されている（山本道也, *日アルコール精医誌*, 14: 29-38, 2008）が、海外製造販売後安全性情報（2002 年 8 月 1 日～2011 年 7 月 31 日、750574 人・年）で報告された死亡は 15 例であり、そのうち重篤な心疾患による死亡及び突然死は、それぞれ 2 及び 1 例であったことを説明した。

機構は、現時点で提示されている情報からは、本剤のアルコール依存症患者の合併症への影響が臨床に大きな問題となる可能性は低いと考えるが、評価例数は限定的であるものの、国内臨床試験の飲酒例において本剤投与による影響を示唆するバイタルサイン（血圧及び脈拍数）の変化が認められていることから、本剤がバイタルサインに及ぼす影響については製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

5) 本剤の乱用及び投与中止に伴う離脱症状について

機構は、本剤の乱用及び投与中止に伴う離脱症候群のリスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1-1: NS11/P2/01 試験、5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験）併合成績において、乱用又は本剤の投与中止に伴う離脱症状に関連する有害事象⁶³⁾は認められず、海外臨床試験（参考 5.3.5.1-4: PRAMA 試験、参考 5.3.5.1-5: Paille 試験）併合成績においても、企図的過量投与がプラセボ群 0.6 %（2/313 例）、本剤群 0.8 %（4/497 例）に認められたのみであったことを説明した。さらに申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1-1: NS11/P2/01 試験、5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験）併合成績における本剤の投与中止後の有害事象の発現割合は、プラセボ群 43.2 %（51/118 例）、本剤群 42.5 %（57/134 例）であり、プラセボ群と本剤群で同程度であったことを説明した。また申請者は、主な事象は、鼻咽頭炎（プラセボ群 24 例、本剤群 21 例）下痢（プラセボ群 3 例、本剤群 4 例）、挫傷（プラセボ群 1 例、本剤群 4 例）等であり、本剤併合群で多く発現した事象は認められなかったことを説明した。なお申請者は、海外製造販売後安全性情報（2005 年 8 月 1 日～2011 年 7 月 31 日）においても、企図的過量投与以外の乱用又は本剤の投与中止に伴う離脱症状に関連する有害事象⁶³⁾は認められなかったことを説明した。以上より申請者は、本剤自体の依存及び本剤の投与中止に伴う離脱症状のリスクは低いと考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、本剤の乱用及び本剤の投与中止に伴う離脱症状のリスクは低いものとする。

⁶²⁾ 健康成人対象試験: 参考 5.3.3.1-6: Dewland II 試験、参考 5.3.3.1-9: Dewland I 試験、Theodor I 試験、Theodor II 試験
アルコール依存症患者対象試験: 参考 5.3.5.1-12: US96.1 試験

なお、Theodor I 試験及び Theodor II 試験は申請資料に含まれていない。

⁶³⁾ MedDRA SMQ で「薬物乱用、依存および離脱」に該当する事象。

(4) 効能・効果について

機構は、本剤の効能・効果の設定根拠について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、アルコール依存症の治療目標は断酒であることを説明し、断酒には患者の意志が必要であり、断酒の意志を継続するための心理社会的治療が依存症治療の中心となることを説明した。その上で申請者は、本剤は国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験）において、心理社会的治療と併用することで断酒維持に対する効果が示されたことから、心理社会的治療の補助的な治療薬と位置付けられ、本剤の効能・効果を「アルコール依存症患者における断酒維持の補助」と設定したことを説明した。

機構は、以上について了承し、本剤の効能・効果を「アルコール依存症患者における断酒維持の補助」と設定することは適切と考える。

(5) 用法・用量について

1) 本剤の用量について

機構は、本剤の申請用量を 1998 mg/日と設定したことの適切性を説明するよう申請者に求めた。

まず申請者は、国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1-1: NS11/P2/01 試験）では、本剤の用量として 1332 及び 1998 mg/日群の 2 用量群を設定したが、当該試験における投与期の完全断酒率は、プラセボ群 66.7 %（12/18 例）、1332 mg/日群 55.6 %（10/18 例）、1998 mg/日群 76.5 %（13/17 例）であり、本剤 1998 mg/日においてプラセボ群より完全断酒率が高い傾向が認められたこと、安全性について 1332 mg/日群及び 1998 mg/日群で大きな差異は認められなかったことから、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験）における本剤の用量を 1998 mg/日と設定したことを説明した。その上で申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験）で本剤 1998 mg/日のプラセボに対する優越性が検証され、安全性が確認されたことから、本剤の申請用量を 1998 mg/日と設定したことを説明した。

機構は、米国における承認用量は患者の体重によらず 1998 mg/日と設定されている一方で、欧州における本剤の承認用量は、60 kg 未満の患者では 1332 mg/日、60 kg 以上の患者では 1998 mg/日と体重別に設定されていることを踏まえ、本邦において体重別の用量を設定する必要はないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験）の投与期における完全断酒率は、60 kg 未満でプラセボ群 34.4 %（31/90 例）及び本剤群 53.2 %（41/77 例）、60 kg 以上でプラセボ群 37.8 %（28/74 例）及び本剤群 41.9 %（36/86 例）であり、部分集団間で差異が認められたものの、国内外臨床試験で同様の傾向は認められておらず、体重別で本剤の有効性に大きな差異はないと考えることを説明した。さらに申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1-1: NS11/P2/01 試験、5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験）における体重別の主な有害事象発現割合は表 30 のとおりであり、体重別の安全性に大きな差異は認められなかったことを説明した。

表 30 国内臨床試験併合成績における体重別の主な有害事象発現割合

	60 kg 未満			60 kg 以上		
	プラセボ群	本剤群		プラセボ群	本剤群	
		1332 mg/日群	1998 mg/日群		1332 mg/日群	1998 mg/日群
評価例数	97	10	85	85	9	95
有害事象	74.2 (72)	70.0 (7)	81.2 (69)	64.7 (55)	55.6 (5)	76.8 (73)
鼻咽頭炎	33.0 (32)	40.0 (4)	29.4 (25)	29.4 (25)	11.1 (1)	32.6 (31)
下痢	17.5 (17)	40.0 (4)	27.1 (23)	12.9 (11)	11.1 (1)	23.2 (22)
頭痛	3.1 (3)	10.0 (1)	8.2 (7)	1.2 (1)	22.2 (2)	5.3 (5)
発疹	0	0	1.2 (1)	3.5 (3)	0	5.3 (5)
背部痛	4.1 (4)	10.0 (1)	1.2 (1)	4.7 (4)	0	4.2 (4)
靱帯捻挫	0	10.0 (1)	0	1.2 (1)	0	4.2 (4)
嘔吐	4.1 (4)	0	2.4 (2)	1.2 (1)	0	3.2 (3)
食欲減退	4.1 (4)	0	1.2 (1)	1.2 (1)	0	2.1 (2)
腹痛	1.0 (1)	10.0 (1)	1.2 (1)	4.7 (4)	0	1.1 (1)
便秘	4.1 (4)	10.0 (1)	1.2 (1)	4.7 (4)	11.1 (1)	0

発現割合 (%) (発現例数)

以上より申請者は、本剤の用量として体重別の用量は設定せずに 1998 mg/日とすることは適切と考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、本剤の用量を 1998 mg/日と設定することに大きな問題はないと考える。

2) 本剤の投与期間について

機構は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験）の投与期間及び後観察期間をそれぞれ 24 週間と設定した根拠を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外臨床試験の併合成績⁶⁴⁾では、プラセボ群及び本剤群ともに完全断酒率は本剤投与開始 60 日後まで低下し、150 日後以降はプラトーであったことから、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験）の投与期間を、完全断酒率の変化が比較的安定する期間である 24 週間と設定したことを説明した。また申請者は、国内のアルコール依存症患者の入院治療後の調査（鈴木康夫、*精神神経学雑誌*, 84: 243-261, 1982）では、断酒率は退院 12~24 ヶ月後までに約 20 %に低下することが報告されており、断酒率が安定化する退院 12 ヶ月後における本剤投与終了後の断酒維持効果を評価することは意義があると考え、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験）の後観察期間を 24 週間とし、投与期間及び後観察期間を合わせた試験期間を合計 48 週間と設定したことを説明した。

機構は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験）において本剤の有効性が検証された投与期間は 24 週間であるが、「用法・用量に関連する使用上の注意」において本剤の投与期間を最長 12 ヶ月と設定したことの根拠及び適切性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、投与期間が 48 週間であった海外臨床試験（参考 5.3.5.1-4: PRAMA 試験、参考 5.3.5.1-5: Paille 試験）における完全断酒率は表 31 のとおりであり、投与期間及び後観察期間における完全断酒率は、プラセボ群と比較して本剤群で高いことが示されたこと、当該試験成績を踏まえ、欧州の添付文書では本剤の推奨投与期間は 1 年間と記載されていることを説明した。

⁶⁴⁾ 併合解析実施時点で試験が終了していた以下の 11 試験を対象に実施された。

参考 5.3.5.1-3: Pelc II 試験、参考 5.3.5.1-4: PRAMA 試験、参考 5.3.5.1-5: Paille 試験、参考 5.3.5.1-7: BENELUX 試験、参考 5.3.5.1-8: Ladewig 試験、参考 5.3.5.1-9: Poldrugo 試験、参考 5.3.5.1-10: Tempesta 試験、参考 5.3.5.1-11: UKMAS 試験、参考 5.3.5.1-13: Barrias 試験、参考 5.3.5.1-14: Besson 試験、参考 5.3.5.1-15: Lesch 試験

表 31 海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1-4: PRAMA 試験、参考 5.3.5.1-5: Paille 試験）における完全断酒率

	投与期間 /後観察期間	プラセボ群	1998 mg/日群	プラセボとの群間差 [95 %信頼区間]
投与期間				
PRAMA 試験（参考 5.3.5.1-4） ^{a)}	48 週/48 週	12.5 (17/136)	28.7 (839/136)	16.2 [6.8, 25.6]
Paille 試験（参考 5.3.5.1-5）	360 日/180 日	9.0 (16/177)	16.2 (28/173)	7.1 [0.2, 14.1]
投与期間及び後観察期間				
PRAMA 試験（参考 5.3.5.1-4） ^{a)}	48 週/48 週	4.4 (6/136)	18.4 (25/136)	14.0 [6.6, 21.3]
Paille 試験（参考 5.3.5.1-5）	360 日/180 日	7.3 (13/177)	12.1 (21/173)	4.8 [-1.4, 11.0]

完全断酒率（%）（完全断酒例数/評価例数）

a) 体重 60 kg 未満の患者には 1332 mg/日、60 kg 以上の患者には 1998 mg/日を投与

次に申請者は、海外臨床試験（参考 5.3.5.1-4: PRAMA 試験、参考 5.3.5.1-5: Paille 試験）併合成績における本剤群での投与期間別の主な有害事象の発現割合は表 32 のとおりであり、本剤の 24 週間以上の投与で有害事象の発現割合が高くなることはなく、発現割合が大きく増加した事象は認められなかったこと、25 週以降に重度の有害事象が増加する傾向は認められなかったことを説明した。

表 32 海外臨床試験（参考 5.3.5.1-4: PRAMA 試験、参考 5.3.5.1-5: Paille 試験）併合成績における本剤群での投与期間別の主な有害事象発現割合

	投与期間	
	≤ 24 週	25 週 ≤ 48 週
評価例数	497	345
有害事象	36.8 (183)	15.1 (52)
下痢	9.3 (46)	0.3 (1)
悪心	2.8 (14)	0.3 (1)
そう痒症	2.8 (14)	0.3 (1)
頭痛	2.4 (12)	0
体重増加	2.2 (11)	0
アルコールの解毒	1.8 (9)	2.6 (9)

発現割合（%）（発現例数）

その上で申請者は、本邦の医療現場において患者によっては治療期間 24 週間では短い可能性があり、断酒率が安定化する 12～24 ヶ月まで断酒を維持させることが望ましいと考えたこと、上述のように海外臨床試験においては、本剤 48 週間投与における有効性が認められており、24 週以降に新たに安全性上懸念される事象は認められなかったこと、欧州添付文書において本剤の推奨投与期間は 1 年間とされていることを勘案し、添付文書においては、本剤の有効性及び安全性が検討されたのは投与 24 週までであることを記載した上で、24 週以降も有効性が期待できる場合には、安全性に十分配慮し、最長 1 年間まで投与継続が可能と設定することが適切であると考えを説明した。

機構は、国内外臨床試験において 24 週間を超えて本剤を投与した際に新たに安全性上懸念される事象は認められなかったこと、本剤の安全性プロファイルに国内外で大きな差異はないと考えられることから、日本人アルコール依存症患者に本剤を長期投与した際の安全性に大きな問題が生じる可能性は低いと考える。一方において機構は、現時点では国内外のアルコール依存症治療の医療環境の相違、臨床試験実施時期の相違が試験成績に影響を与える可能性は否定できず、本剤を投与 48 週間投与した海外臨床試験成績の有効性の日本人患者への外挿は困難であることから、24 週間を超えて本剤を投与したときの断酒維持の効果は明確ではないと考える。その上で機構は、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目的であることも考慮すると、本剤の投与期間は原則として 24 週間とし、本剤の投与継続の要否を判断することが適切と考える。ただし機構は、アルコール依存症は精神的、身体的、社会的に深刻な影響を及ぼす疾患であることを考慮すると、本剤の投与期間を一律に規定することは適切ではなく、治療上の有益性

が認められる場合には本剤の投与継続を許容することが妥当と考える。なお機構は、本剤の投与を継続する場合にも、定期的に有効性を評価し、本剤を漫然と投与しないよう注意喚起する必要があると考えるが、具体的な注意喚起の記載については、専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。また機構は、国内臨床試験における本剤の投与経験は 24 週間までに限定されることから、製造販売後調査においては、24 週間を超えて本剤を継続投与した際の有効性及び安全性について検討する必要があると考える。

(6) 本剤投与中に飲酒が認められた場合の飲酒抑制効果について

機構は、アルコール依存症においては再飲酒により短期間のうちに病的飲酒が認められることが特徴であることから、本剤投与中に飲酒が見られた場合の飲酒抑制に対する効果について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験）において、本剤投与中の飲酒状況を評価するためにその他の評価項目として累積断酒日数及び週単位飲酒量を設定したことを説明した。その上で申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験）における累積断酒日数及び最終評価時における週単位飲酒量は表 33 のとおりであり、いずれの評価項目においてもプラセボ群と本剤群の間に明確な差異は認められなかったことを説明した。

表 33 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験）の投与期における飲酒状況（FAS）

	プラセボ群	本剤群	プラセボとの群間差 [95 %信頼区間]
全集団			
累積断酒日数（日）	124.7 ± 56.0 (164)	123.9 ± 60.8 (163)	-0.7 [-13.5, 12.0]
最終評価時における 週単位飲酒量（g）	67.6 ± 239.7 (164)	50.2 ± 131.0 (163)	-17.5 [-59.5, 24.6]
飲酒例			
累積断酒日数（日）	100.3 ± 57.1 (105)	84.6 ± 61.0 (86)	-15.8 [-32.6, 1.1]
最終評価時における 週単位飲酒量（g）	268.2 ± 405.0 (45)	209.9 ± 178.2 (50)	-58.3 [-183.6, 67.1]

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

また申請者は、海外主要 3 試験（参考 5.3.5.1-3: Pelc II 試験、参考 5.3.5.1-4: PRAMA 試験、参考 5.3.5.1-5: Paille 試験）における累積断酒日数は表 34 のとおりであり、全集団ではいずれの試験においても本剤群の累積断酒日数はプラセボ群と比較して長い傾向が認められたこと、飲酒例では投与期間が 48 週間又は 12 ヶ月間である試験においてプラセボ群と比較して本剤群で累積断酒日数が長い傾向が認められたことを説明した。

表 34 海外主要 3 試験 (Pelc II 試験、PRAMA 試験及び Paille 試験) の投与期における累積断酒日数 (ITT)

	投与期間	累積断酒日数			プラセボとの群間差	
		プラセボ群	本剤群		[95 %信頼区間]	
			1332 mg/日群	1998 mg/日群	1332 mg/日群	1998 mg/日群
全集団						
Pelc II 試験 (参考 5.3.5.1-3)	90 日	32.5 ± 33.4 (62)	50.7 ± 37.9 (63)	54.9 ± 34.5 (63)	18.1 [5.5, 30.8]	22.4 [10.3, 34.4]
PRAMA 試験 ^{a)} (参考 5.3.5.1-4)	48 週	162.1 ± 132.3 (136)	-	222.6 ± 136.0 (136)	-	60.5 [28.4, 92.5]
Paille 試験 (参考 5.3.5.1-5)	360 日	170.6 ± 123.2 (177)	194.9 ± 130.6 (188)	219.1 ± 132.3 (173)	24.3 [-1.9, 50.5]	48.5 [21.6, 75.4]
飲酒例						
Pelc II 試験 (参考 5.3.5.1-3)	90 日	24.0 ± 26.7 (54)	23.0 ± 23.8 (37)	33.3 ± 26.1 (39)	-1.0 [-11.8, 9.8]	9.3 [-1.8, 20.3]
PRAMA 試験 ^{a)} (参考 5.3.5.1-4)	48 週	133.8 ± 116.6 (119)	-	169.3 ± 124.4 (98)	-	35.5 [3.1, 67.8]
Paille 試験 (参考 5.3.5.1-5)	360 日	152.1 ± 113.5 (161)	168.5 ± 121.3 (162)	192.2 ± 128.1 (145)	16.4 [-9.3, 42.1]	40.0 [12.9, 67.2]

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 体重 60 kg 未満の患者には 1332 mg/日、60 kg 以上の患者には 1998 mg/日を投与

なお申請者は、WHO の International Guide for Monitoring Alcohol Consumption and Related Harm の定義 (http://whqlibdoc.who.int/hq/2000/WHO_MSD_MSB_00.4.pdf) に従い、多量飲酒を純アルコール量として男性で 60 g、女性で 40 g を超える場合と定義した場合の国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験) における多量飲酒累積日数及び多量飲酒累積日数率は表 35 のとおりであり、いずれの評価項目においても本剤群とプラセボ群の間で差は認められなかったことを説明した。

表 35 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験) の投与期における多量飲酒の状況 (FAS)

	プラセボ群	本剤群	プラセボとの群間差 [95 %信頼区間]
多量飲酒累積日数 (日)			
全集団	7.4 ± 18.9 (164)	6.5 ± 13.6 (163)	-0.9 [-4.4, 2.7]
飲酒例	12.3 ± 23.2 (98)	13.4 ± 17.0 (79)	1.1 [-5.1, 7.2]
多量飲酒累積日数率 (%)			
全集団	8.51 ± 18.67 (164)	9.77 ± 20.57 (163)	1.26 [-3.01, 5.54]
飲酒例	14.24 ± 22.43 (98)	20.17 ± 25.81 (79)	5.92 [-1.24, 13.08]

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

以上より申請者は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2: NS11/P3/01 試験) の試験成績より、本剤投与中に飲酒が認められた場合の飲酒抑制に対する本剤の有効性を示唆する結果は認められなかったこと、しかしながら、海外臨床試験成績も考慮すると、本剤の飲酒抑制効果は完全に否定できるものではないと考えることを説明した。

機構は、本剤投与中に飲酒が認められた場合の本剤の投与継続について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、米国及び欧州添付文書においては、一度断酒に失敗してもさらなる飲酒を抑えるために治療を継続するという一般的な治療の考え方に基づいて、再飲酒した場合でも本剤の投与を継続するよう注意喚起されていることを踏まえると、本剤投与中に飲酒が認められた場合でも本剤の投与を継続することが望ましいと考えることを説明した。その上で申請者は、本剤の継続投与中に飲酒状況に改善が認められない場合には、本剤を漫然と投与せず、投与中止も考慮する必要があると考えることを説明した。

機構は、提示された国内外臨床試験成績より、本剤の断酒維持に対する有効性は認められているものの、本剤投与中に飲酒が認められた場合の飲酒抑制に対する本剤の有効性は明確にはなっていないものとする。したがって機構は、本剤投与中に飲酒が認められた場合には、本剤を漫然と投与するのでは

なく、個々の患者における断酒の意志やリスク・ベネフィットを考慮して投与継続の必要性を判断する必要があり、本剤の飲酒抑制効果が明確になっていないことについては、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

(7) 本剤の適正使用について

機構は、本剤の適正使用推進のための方策について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本邦におけるアルコール依存症患者の患者数について、国内の実態調査（樋口進ら、厚生労働科学研究費補助金・健康科学総合研究事業 成人の飲酒実態と関連問題の予防に関する研究 平成14年度～16年度総合研究報告書, 1-24, 2005）では ICD-10 の診断基準に該当するアルコール依存症患者数は約 80 万人と推定されているが、一方で、厚生労働省の患者調査（厚生労働省大臣官房統計情報部、平成20年患者調査（傷病分類編）, <http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/10-20.html>）では、医療機関を受診しているアルコール依存症患者は 44000 人と推定されていることを説明した。このため申請者は、国内の医療現場においては、アルコール依存症と診断されず、内科疾患等の治療のため一般診療科を受診し、専門医療機関で治療されていない患者が多く存在する可能性があること（丸山勝也, *Current Therapy*, 28: 113-117, 2010）、又は治療を受けていない患者が多く存在する可能性があることを説明した。その上で申請者は、断酒を維持するためには専門医療機関において心理社会的治療を行う必要性も指摘されていること（山口徹他編, *今日の治療指針2010 年度版*, 医学書院, 2010）から、本剤の使用にあたっては、アルコール依存症の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師の下で、心理社会的治療の併用下で本剤を使用することが適切であると考えることを説明した。さらに申請者は、本剤が適切な患者にのみ投与されるよう、添付文書において、ICD-10 等の診断基準を基にアルコール依存症と診断された患者のみに投与すること、断酒の意志がある患者が対象となること、心理社会的治療を併用する必要があること、離脱症状が認められる場合は、離脱治療終了後に本剤を使用すること、本剤は離脱症状の治療剤ではないことを注意喚起する予定であることを説明した。また申請者は、本剤の適正使用を推進するために、医師等の医療関係者向けの情報提供資料を作成し、当該資料では、上記内容に加えて、本剤を処方する際に参考となる心理社会的治療の種類や本剤を使用するにあたっての注意事項についても情報提供すること、関連学会等と協力し、セミナー等を通して本剤の臨床的位置付けを周知していくことを説明した。さらに申請者は、アルコール依存症の治療においては、患者及びその家族が疾患や治療に関する正しい知識を持つことも重要であることから、患者及びその家族向けの資料として、アルコール依存症及びその治療法、本剤の使用方法等について解説した資料や治療をサポートするための患者日誌を作成することを説明した。

機構は、提示された適正使用推進のための方策に大きな問題はないと考えるが、具体的な方策については専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

(8) 製造販売後調査について

機構は、24 週間を超えて本剤を長期投与した場合の有効性及び安全性、再飲酒した患者に継続投与した場合の有効性及び安全性、患者背景が有効性に及ぼす影響、下痢の発現状況、精神神経系の有害事象の発現状況、自殺関連有害事象及び他害行為に関連する有害事象の発現状況並びに腎機能障害患者における有効性及び安全性については、製造販売後調査において検討する必要があると考える。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験施設支援機関との治験の実施に係る業務の一部委託に関する契約書の記載事項に関する不備が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤のアルコール依存症患者における断酒維持の補助に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、日本人アルコール依存症患者を対象に、心理社会的治療との併用による断酒維持効果が検証されており、アルコール依存症治療において新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。また機構は、本剤の投与期間及び適正使用推進のための方策については、専門協議においてさらに検討する必要があると考える。なお機構は、24 週間を超えて本剤を長期投与した場合の有効性及び安全性、再飲酒した患者に継続投与した場合の有効性及び安全性、患者背景が有効性に及ぼす影響、下痢の発現状況、精神神経系の有害事象の発現状況、自殺関連有害事象の発現状況、攻撃性及び他害行為に関連する有害事象の発現状況並びに腎機能障害患者における有効性及び安全性については、製造販売後調査において検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告（2）

平成 25 年 1 月 17 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	レグテクト錠 333 mg
〔一 般 名〕	アカンプロサートカルシウム
〔申 請 者 名〕	日本新薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 24 年 3 月 27 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告（1）に記載した機構の判断は支持され、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

（1）本剤の適正使用及び投与期間等について

本剤を適正に使用するためには、アルコール依存症治療に対して十分な知識・経験をもつ医師の下で、心理社会的治療と併用することが重要であるとの機構の考え方は専門協議においても支持され、「効能・効果に関連する使用上の注意」の項で、アルコール依存症の診断を国際疾病分類等の適切な診断基準に基づき実施すること、本剤を心理社会的治療との併用下で使用すること、離脱治療に対する治療終了後に本剤を使用すること等を注意喚起することが適切であると結論された。また専門協議においては、このような適正使用下においては、個々の患者での本剤の投与継続の要否を判断することは可能であり、本剤の投与期間を原則として 24 週間とし、治療上の有益性が認められる場合には本剤の投与継続を許容するとの機構の考え方は支持できると結論された。

以上を踏まえ機構は、「効能・効果に関連する使用上の注意」の項を整備するとともに、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項において、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を検討し、本剤を漫然と投与しないことを注意喚起するよう申請者に指示し、申請者は了解した。

なお、海外臨床試験において認められた自殺関連有害事象（「審査報告（1）II. 4. （iii）＜審査の概略＞（3）3）精神障害並びに自殺及び他害行為の発現リスクについて」の項参照）についても専門協議で併せて議論され、自殺リスクの高い患者を慎重投与に設定し、「重要な基本的注意」の項で当該リスクに関して注意喚起するとともに、海外臨床試験における自殺関連有害事象の発現状況についても添付文書に記載すること、医療関係者向けの資材等においても情報提供を行い注意喚起することが適切と結論されたことから、申請者に対応を求め、申請者は了解した。

(2) 製造販売後調査について

機構は、アルコール依存症患者を対象として、24 週間を超えて本剤を長期投与した場合の有効性及び安全性、再飲酒した患者に継続投与した場合の有効性及び安全性、患者背景（性別、年齢、体重、併用薬、併用療法、罹病期間、最終飲酒からの日数等）が有効性に及ぼす影響、下痢の発現状況、精神神経系の有害事象の発現状況、自殺関連有害事象の発現状況、攻撃性及び他害行為に関連する有害事象の発現状況並びに腎機能障害患者における有効性及び安全性等を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、上記事項を検討するため、アルコール依存症患者を対象に、目標症例数を 1000 例とした特定使用成績調査を実施することを説明した。さらに申請者は、当該調査においては後観察期間を設定し、本剤投与終了後の断酒状況、自殺関連有害事象の発現状況等について検討すること、そのため 1 症例あたりの観察期間（投与期間及び後観察期間）を最大 2 年間（後観察期間：最大 1 年間）と設定することを説明した。

機構は、以上について了承するが、本調査を速やかに実施し、本剤のアルコール依存症患者における断酒維持の補助に対する有効性及び安全性を確認するとともに、得られた結果について、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

(3) その他の事項について

製剤には、ケイ酸マグネシウム（レグテクト用）及び二酸化ケイ素が新添加剤として使用されている。機構は、当該添加剤の規格及び試験方法並びに安定性について、提出された資料から特段の問題はないと判断した。また、安全性についても、提出された資料から今回の使用量において特段の問題はないと判断した。

Ⅲ. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
39	4	5.3.3.3-2: NS11/P1/03 試験	5.3.3.3-1: NS11/P1/03 試験
53	表 27	AST 完全断酒例のプラセボ群 $\geq$ ULN $\times$ 3: 1.4 (1) ALT 完全断酒例のプラセボ群 $\geq$ ULN $\times$ 3: 0	AST 完全断酒例のプラセボ群 $\geq$ ULN $\times$ 3: 0 ALT 完全断酒例のプラセボ群 $\geq$ ULN $\times$ 3: 1.4 (1)
58	表 31	PRAMA 試験の 1998 mg/日群における完全断酒率: 28.7 (839/136)	PRAMA 試験の 1998 mg/日群における完全断酒率: 28.7 (39/136)
59	表 33	飲酒例の最終評価時における週単位飲酒量 (g) : プラセボ群: 268.2 $\pm$ 405.0 (45) 本剤群: 209.9 $\pm$ 178.2 (50) プラセボ群との群間差: -58.3 [-183.6, 67.1]	飲酒例の最終評価時における週単位飲酒量 (g) : プラセボ群: 246.5 $\pm$ 409.7 (45) 本剤群: 215.2 $\pm$ 196.7 (38) プラセボ群との群間差: -31.3 [-175.9, 113.3]

Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも毒薬及び劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

アルコール依存症患者における断酒維持の補助

[用法・用量]

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