

目次

2.5	臨床に関する概括評価	4
2.5.1	製品開発の根拠	4
2.5.1.1	アルコール依存症の臨床的/病態生理学的側面	4
2.5.1.2	アルコール依存症に対して本剤の試験を行ったことを支持する科学的背景	16
2.5.1.3	NS-11 (アカンプロサートカルシウム) の薬理学的分類	16
2.5.1.4	NS-11 の臨床開発計画	17
2.5.1.5	試験のデザイン等に関する標準的方法との比較	21
2.5.1.6	規制当局によるガイダンスや助言	21
2.5.2	生物薬剤学に関する概括評価	25
2.5.2.1	市販予定製剤	25
2.5.2.2	バイオアベイラビリティ	25
2.5.3	臨床薬理に関する概括評価	27
2.5.3.1	薬物動態 (PK)	27
2.5.3.2	薬力学 (PD)	31
2.5.4	有効性の概括評価	33
2.5.4.1	有効性評価に用いた臨床試験の概略	33
2.5.4.2	対象となった患者集団の特性	35
2.5.4.3	試験デザイン	36
2.5.4.4	有効性の概要	39
2.5.4.5	部分集団解析	41
2.5.4.6	国内第Ⅲ相試験の有効性に関する考察	42
2.5.4.7	国内第Ⅲ相試験における測定項目の妥当性	42
2.5.4.8	長期投与時の有効性及び耐薬性	43
2.5.4.9	至適血漿中濃度	44
2.5.4.10	観察された効果の臨床的意義	44
2.5.4.11	代替エンドポイント	45
2.5.4.12	特別な患者集団における有効性	45
2.5.5	安全性の概括評価	46
2.5.5.1	NS-11 が属する薬理学的分類に特徴的な有害事象	46
2.5.5.2	特定の有害事象をモニターするための特別な方法	46
2.5.5.3	非臨床での毒性学的情報	46
2.5.5.4	患者集団の特徴及び曝露の程度	46
2.5.5.5	比較的好くみられる重篤でない有害事象	48
2.5.5.6	重篤な有害事象	49
2.5.5.7	各試験結果の類似性及び相違点	51
2.5.5.8	部分集団における有害事象発現率の差異	52
2.5.5.9	投与量、投与期間と有害事象	52
2.5.5.10	長期投与時の安全性	53
2.5.5.11	有害事象の予防、軽減、管理方法	54
2.5.5.12	過量投与、依存性、反跳現象及び乱用	54
2.5.5.13	外国における市販後使用経験	55
2.5.5.14	他地域で得られたデータの外挿	56
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論	57
2.5.6.1	アルコール依存症患者に対するNS-11 のベネフィットとリスク	57
2.5.6.2	用量-反応及び用量-毒性関係、最適な用量の範囲及び投与方法	60
2.5.6.3	部分集団 (年齢、性、民族、臓器機能、疾患重症度、遺伝子多型等) における有効性と安全性	61
2.5.6.4	小児における開発計画	62

2.5.6.5	自動車の運転能力に対する影響.....	63
2.5.6.6	代替治療法と比較した場合のベネフィットとリスク	63
2.5.6.7	治療を行わなかった場合と比較した場合のベネフィットとリスク.....	63
2.5.6.8	申請適応症に対する当該医薬品の予想される治療上の位置付け	64
2.5.6.9	申請医薬品を安全・効果的に使用するための医師・患者の選択や管理（医師 の特別な専門性や患者のトレーニングを含む）	64
2.5.6.10	ベネフィットとリスクに基づくNS-11の効能・効果（案）、用法・用量 （案）	65
2.5.7	参考文献.....	69

略語一覧表

語句略語	語句略語内容
A.R.P	alcoholism rehabilitation program : アルコール依存症社会復帰プログラム
AUC	area under the plasma concentration-time curve : 血漿中濃度-時間曲線下面積 AUC _{0-t} : 0 時点から t 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 AUC _{0-∞} : 0 時点から無限大までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUDIT	alcohol use disorders identification test : アルコール使用障害同定テスト
BA	bioavailability : 生物学的利用能
BE	bioequivalence : 生物学的同等性
CAGE	cut down annoyed by criticism guilty feeling eye-opener : 簡易診断テスト
C _{max}	maximum plasma concentration : 最高血漿中濃度
C ₀	back-extrapolated plasma concentration : 投与後 0 分の血漿中濃度
CL/F	apparent total clearance after oral administration : 経口投与時の見かけの全身クリアランス
CL _R	renal clearance : 腎クリアランス
CSDS	core safety data sheet
DSM	diagnostic and statistical manual of mental disorders : 精神疾患の診断・統計マニュアル
EAP	employee assistance program : 従業員援助プログラム
ECG	electrocardiogram : 心電図
FAS	full analysis set : 最大解析対象集団
FDA	food and drug administration : 米国食品医薬品局
GABA	γ-aminobutyric acid : γ-アミノ酪酸
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase : γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
ICD	international statistical classification of diseases and related health problems : 疾病と関連の健康問題についての国際統計分類
ICH	international conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use : 日米 EU 医薬品規制調和国際会議
ISE	integrated summary of efficacy : 統合概括有効性情報
ISS	integrated summary of safety : 統合概括安全性情報
ITT	intention-to-treat
KAST	kurihama alcoholism screening test : 久里浜式アルコール症スクリーニングテスト
MRT	mean residence time : 平均滞留時間 MRT _{0-∞} : 0 時点から無限大までの平均滞留時間
PD	pharmacodynamics : 薬力学
PK	pharmacokinetics : 薬物動態学
PPS	per protocol set : 治験実施計画書適合対象集団
PSUR	periodic safety update report : 定期的安全性最新報告
SSRI	selective serotonin reuptake inhibitor : 選択的セロトニン再取り込み阻害薬
t _{1/2}	elimination half-life : 消失半減期 t _{1/2,β} : 消失相 (β相) の半減期 t _{1/2,λz} : 終末相の消失半減期
t _{max}	time to maximum concentration : 最高血漿中濃度到達時間
WHO	world health organization : 世界保健機関

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 アルコール依存症の臨床的/病態生理学的側面

2.5.1.1.1 アルコール依存症の病態

(1) 特徴^{1,2)}

アルコール依存症候群（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つである。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る。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、初期には緩徐な進行であるが、常用に伴い際限なく増強する。この耐性獲得により飲酒量が増大し、次第に自ら抗しがたい飲酒欲求が生じ、身体的及び精神的依存が形成され、さらなる耐性増強・飲酒量増大へ発展し、飲酒行動の自己制御不能という悪循環となる。

(2) 臨床症状¹⁾

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す（表 2.5.1.1.1-1）。

表 2.5.1.1.1-1 アルコール依存症の臨床症状

要素	臨床症状
病的飲酒	<ul style="list-style-type: none"> ・大量飲酒、長時間の酩酊 ・強迫的な飲酒、抑制喪失 ・飲酒中心の生活 ・飲酒が優先される行動様式 ・負の強化への抵抗
社会的職業的機能障害	<ul style="list-style-type: none"> ・酩酊時の暴力 ・欠勤失業 ・触法行為 ・家族友人問題
身体依存	<ul style="list-style-type: none"> ・耐性上昇 ・離脱症状

(3) 合併症状^{3,4)}

アルコール依存症では、以下のような精神医学的障害及び身体医学的障害を合併する（表 2.5.1.1.1-2）。

表 2.5.1.1.1-2 アルコール依存症の合併症状

精神医学的障害	身体医学的障害
<ul style="list-style-type: none"> ・気分障害 ・てんかん ・自殺 ・摂食障害 ・不安障害 ・人格障害 	<ul style="list-style-type: none"> ・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、末梢神経障害等）

2.5.1.1.2 アルコール依存症の診断

(1) 国内の診断ガイドライン¹⁾

国内では、アルコール・薬物関連障害の診断・治療研究会（厚生労働省・神経疾患研究委託費「アルコール・薬物依存の病態と治療に関する研究」ガイドライン作成グループ）が 2002 年に「アルコール・薬物関連障害の診断・治療ガイドライン」を提示した。本ガイドラインでは、アルコール依存症患者の診断基準として、「ICD-10 依存症候群の診断基準 6 項目」（ICD-10 と略記）と「DSM-IV 物質依存の診断基準 7 項目」（DSM-IV と略記）が示され、両者は概念的にはほぼ同一のものとしている。また、疾患の概念及び用語は、基本的に ICD-10 に従うことが記載されている。

1) ICD-10

WHO の診断基準（国際疾病分類）である。依存症候群の診断基準として 6 項目が設けられ、このうち 3 項目以上を満たすこととなっている（表 2.5.1.1.2-1）。

表 2.5.1.1.2-1 ICD-10 依存症候群の診断基準 6 項目

診断基準
1. 飲酒・薬物摂取したいという強烈的な欲求、強迫感（渴望）
2. 節酒ないしは薬物制限の不能（抑制喪失）
3. 離脱症状
4. 耐性の増大
5. 飲酒や薬物使用や、それからの回復に 1 日の大部分の時間を消費してしまう（飲酒・薬物中心の生活） 飲酒や薬物使用以外の娯楽を無視（飲酒・薬物中心の生活）
6. 精神的、身体的問題が悪化しているにもかかわらず、断酒ないしは薬物中止しない（負の強化への抵抗）

[5.4-1 表 4 を引用]

2) DSM-IV

米国精神医学会（American Psychiatric Association）の診断基準である。物質依存の診断基準として 7 項目が設けられ、このうち 3 項目を満たすこととなっている（表 2.5.1.1.2-2）。

表 2.5.1.1.2-2 DSM-IV 物質依存の診断基準 7 項目

診断基準
1. 耐性の増大
2. 離脱症状
3. 節酒ないしは薬物制限の不能（抑制喪失）
4. 断酒・節酒ないしは薬物中止・制限への持続的欲求があるが、失敗に終わる（抑制喪失）
5. 飲酒や薬物使用や、それからの回復に 1 日の大部分の時間を消費してしまう（飲酒・薬物中心の生活）
6. 飲酒や薬物使用のために重要な社会的、職業的、娯乐的活動ができない（飲酒・薬物中心の生活）
7. 精神的、身体的問題が悪化しているにもかかわらず、断酒ないしは薬物中止しない（負の強化への抵抗）

[5.4-1 表 3 を引用]

(2) 海外の診断ガイドライン

1) 米国の診断ガイドライン

National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) が臨床医や研究者向けにアルコール問題に関する多くのガイドラインや教育資材を提示している。このうち、「Assessing Alcohol Problems: A Guide for Clinicians and Researchers」⁵⁾ にアルコール依存症の診断基準として ICD-10 と DSM-IV が比較されており、よく似た基準とされている。

2) 英国の診断基準

British Association for Psychopharmacology (BAP) の物質依存及びその合併症に対する治療ガイドライン⁶⁾の中に診断カテゴリーに関する記載がある。ICD-10 と DSM-IV が同様な基準としてアルコール依存症の診断に使用可能とされている。

2.5.1.1.3 アルコール依存症の治療

(1) 国内の治療ガイドライン⁷⁾

国内では、アルコール・薬物関連障害の診断・治療研究会（厚生労働省・神経疾患研究委託費「アルコール・薬物依存の病態と治療に関する研究」ガイドライン作成グループ）が 2002 年に「アルコール・薬物関連障害の診断・治療ガイドライン」を提示した。本ガイドラインではアルコール依存症及び薬物依存症に対する治療概観が記載されている。このうち、アルコール依存症に関する治療を以下に概括する。

1) 治療の目標：断酒

アルコール依存症の最終的な治療目標は、飲酒中心の生活から脱却して健康的な家庭生活や社会生活を取り戻すことである⁸⁾。アルコール依存症では、社会生活が十分保たれていればある一定期間断酒した後で節酒が可能な場合もあるが、再飲酒すると非常に強い飲酒欲求が起り、比較的短期間で病的飲酒状態になるといわれているため¹⁾、断酒が原則となる。依存という病態では、セルフ・コントロールをしながら適度に節酒する方が断酒を続けるより難しく、また、身体面からもアルコールを断った方が健康上望ましいからである⁷⁾。

2) 治療の概略

アルコール依存症の一般的な治療は 4 つのステージに分けられる（表 2.5.1.1.3-1）が、患者の状態や治療環境等により治療ステージが重なることもある。

アルコール依存症の治療では、本人の主体的な取組みが必須であるため、導入期では治療への動機付けや否認への対処が重要となる。

解毒期では、アルコールによる急性中毒及び離脱症状に対する治療が行われる。多くは入院治療で、断酒を開始し、薬物療法が行われる。並行して、身体及び精神科合併症の治療も行う。

解毒期でアルコールからの離脱ができると、リハビリテーション期に入り、依存そのものに対する治療を行う。前期は主に入院治療で行われ、後期は退院後のアフターケアに相当し、断酒を継続するための心理社会的治療が中心となる。薬物療法として抗酒薬が用いられる場合もある。

表 2.5.1.1.3-1 アルコール依存症の治療ステージ

治療ステージ	1. 導入期	2. 解毒期 (離脱治療)	3. リハビリテーション 前期	4. リハビリテーション 後期
対処点	アルコール関連問題 (身体合併症、精神症 状、家庭内不和、飲酒 による社会的問題な ど)	離脱による身体・精神 症状 脱水、低栄養、身体合 併症	精神依存への対処 物質関連障害の治療	再飲酒危機への対処 家庭内問題への対処 社会復帰
目標	依存症が病気であるこ との理解 治療への動機づけ	断酒の開始 離脱の治療 身体合併症の治療 精神科合併症の治療	教育による依存への洞 察 精神の安定化 社会生活技能の向上 家族の休養	断酒の継続 ストレス対処行動の獲 得 家族の回復 生活の安定化
方法	本人への説明及び治療 参加への説得 家族の協力を得る 家族を教育する 職場や内科医の協力を 得る	薬物療法 補液 個人精神療法	酒害教育 集団精神療法 認知行動療法 自助グループ参加を体 験 抗酒薬の服用 家族へのアプローチ	自助グループへの参加 外来通院精神療法 抗酒薬服用の継続 家族へのアプローチ

[5.4-7 表 2 を改変]

3) 薬物療法

a) 身体依存に対する治療⁹⁾

身体依存（離脱症状）に対する治療の際に使用される薬剤は表 2.5.1.1.3-2 のとおりである。

表 2.5.1.1.3-2 身体依存に対する薬物療法

対処症状	薬剤	目的	備考
一般的離脱症状	ベンゾジアゼピン系 薬剤	離脱症状の発症を予防（ア ゴニストによる漸減・置換 療法） 離脱の自律神経症状（振 戦、頻脈、血圧上昇、発汗 等）に対処	比較的力価の高い薬剤の大量 投与が必要（短期間での 減量・中止の必要あり） 大量投与は過鎮静や様々な 認知障害を引き起こし、薬 剤からの離脱が困難になる こともある
	β遮断薬	離脱の自律神経症状に対処	ベンゾジアゼピン系薬剤の 使用量を軽減することが可 能
アルコール離脱けいれん	抗けいれん剤	重積発作の際に使用	てんかんの存在も視野に入 れた新たな薬物療法の方針 を検討すべき けいれん発作の予防を目的 としてカルバマゼピンが有 効との報告もあるが、副作 用（白血球減少、皮疹、肝 障害等）に注意が必要
振戦せん妄	抗精神病薬	—	通常ハロペリドール（ブチ ロフェノン系薬剤）を投与 （フェノチアジン系薬剤は 症状を悪化させる恐れあ り）
	チアミン（VB ₁ ） ニコチン酸	—	長期化、定型的な経過をた どらない場合（ウェルニッ ケ脳症などの合併を疑う）

b) 併存する精神・身体医学的障害の治療

アルコール依存症の治療中に出現する精神・身体医学的障害の治療では、それぞれの病態に応じた薬物療法が行われる。

精神医学的障害では、不安障害、気分障害などが多くみられる。各症状に対する薬物療法の概要を表 2.5.1.1.3-3 に示す⁹⁾。なお、依存患者は治療薬剤に対しても乱用・依存傾向を有することがあるため、安全域の高い薬剤を選択し、用法・用量・投与期間には十分留意すべきである。

表 2.5.1.1.3-3 精神医学的障害に対する薬物療法

対処症状	薬剤	目的	備考
気分障害	選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI)	一次性的気分障害が存在する場合にも推奨	三環系抗うつ薬は過量服薬等の危険性から推奨されない
	炭酸リチウム カルバマゼピン	—	双極性障害を合併する患者への投与時は、過量服薬等の危険性
不安障害など	ベンゾジアゼピン系薬剤 (短時間作用型)	—	乱用に留意
	β遮断薬	不安障害	乱用の危険性が少ない
	ベンゾジアゼピン系薬剤 (長時間作用型) 三環系抗うつ薬	難治性の恐慌性障害を合併	乱用や身体合併症に留意

アルコール使用による身体医学的障害には、肝障害、膵障害、消化管障害、神経障害などがある。各障害で主に使用される薬剤は表 2.5.1.1.3-4 のとおりである^{4,10)}。

表 2.5.1.1.3-4 身体医学的障害治療に使用する薬剤

部位	障害	目的	薬剤
肝障害	アルコール性肝炎	肝庇護	強力ネオミノファーゲンシー、胎盤加水分解物、グルタチオン、ウルソデオキシコール酸、グリチルリチン
		重症例	ステロイド剤、インスリン・グルカゴン療法
	肝硬変症	腹水の治療	利尿剤 (フロセミド、スピロラクトンなど)、蛋白製剤 (アルブミンなど)
		肝性脳症の治療	ラクツロース、肝不全用アミノ酸製剤 (アミノレバンなど)、肝不全用成分栄養剤
膵障害	アルコール性膵炎	膵酵素阻害剤	アプロチニン、メシル酸ガベキサート、メシル酸ナファモスタット、メシル酸カモスタット
		その他	抗生剤、消化酵素 (パンクレアチン)、鎮痛剤、鎮痙剤
消化管障害	急性胃粘膜病変、十二指腸潰瘍	抗潰瘍剤	プロトンポンプインヒビター (オメプラゾールなど)、H ₂ ブロッカー (シメチジン、ラニチジンなど)、粘膜保護剤
神経障害	ウェルニッケ脳症、末梢神経障害	ビタミン補給	ビタミン剤 (B ₁ 、B ₂ 、B ₆ 、B ₁₂)

c) 精神依存に対する治療

精神依存そのものを標的とした薬物治療の有効性は確立されていない。

国内では、2型アルデヒド脱水素酵素を阻害する抗酒薬2剤 (ジスルフィラム及びシアナマイド) が承認されている。これらは、飲酒時の血液中のアセトアルデヒド濃度を上昇させることで不快な状態を誘発する。

4) 心理社会的治療¹¹⁾

アルコール依存症に対する治療戦略の中核は心理社会的治療である。この治療はさまざまな精神療法を組み合わせ、プログラム化されている。心理社会的治療を構成する主な精神療法を表 2.5.1.1.3-5 に示す。また、精神力動的な個人精神療法、ロールプレイ、絵画療法、作業療法、運動療法、音楽療法などもある。

なお、心理社会的治療の評価は治療プログラム全体でなされるものであり、個々の療法の有効性まで論じることは困難である。

表 2.5.1.1.3-5 心理社会的治療を構成する主な精神療法

精神療法	概要	具体例
集団精神療法	アルコール依存症社会復帰プログラム (A.R.P.) として、国内の多くのアルコール専門病棟で採用 (治療プログラムの柱)	教育的 (勉強会、学習会) なものからグループミーティング (自助グループに近い) まで、各施設で特徴を生かす
行動療法	不適応行動を成立させ維持し続けている具体的な刺激因子 (強化因子) を学習理論によって分析、検討し、その行動の修正、変容 (治療) に適用	国内では応用例は少なく、社会訓練技術や自律訓練を一部用いる 欧米では、嫌悪療法、オペラント条件付け、主張訓練法などが行われている
内観療法	自己発見、自己啓発を目指す個人精神療法	主に身近な人との人間関係の見直しと反省を求める
森田療法	神経症 (森田神経質) に対する個人精神療法	どん底体験を味わい他人の助言や支持を受け入れる謙虚さが出てくる時期が好ましく、オーソドックスな集団精神療法が有効でないものに適応
認知行動療法	出来事や物事に対する認知を自分自身で検討し、その認知を変えることで自分の行動や感情、生活を改善	患者のアルコールに対する認知を患者自身が検討、修正し、断酒という行動を目指す
家族療法	配偶者との関係を重要視 対人関係の視点より共依存概念を軸にアルコール依存の家族システムへの治療介入が中心	家族全体の特徴から治療的介入の戦略を検討
従業員援助プログラム (EAP: Employee Assistance Program)	企業におけるアルコール関連問題への介入 (問題飲酒者対策)	早期に問題飲酒者への援助を開始し、被害を最小限にする
ブリーフ インターベンション	アルコール依存に対する早期介入 (内科医・看護師・保健師とアルコール専門医の連携による飲酒問題への対処)	AUDIT (アルコール使用障害同定テスト) と γ -GTP 値より問題飲酒者を抽出、節酒提案、その後のフォローアップ
ネットワーク	家庭、コミュニティの連携による治療や介入	公的ネットワーク (警察等)、ソーシャルネットワーク (家族・職場・医療福祉関係者等)
自助グループ	共通の問題を抱える者同士が支え合い、問題解決を図ろうとするグループ	断酒会、AA (アルコホリクス・アニマス) 等

(2) 国内の治療実態

1) 入院及び外来治療

アルコール依存症における初期の治療として、従来、離脱症状の治療や心理社会的治療は入院で行われてきたが、近年では外来でも行われるようになってきている。市販後はいずれの形態で初期の治療が行われている患者に対しても、心理社会的治療に併用して本剤が使用されることを想定している。

なお、治療の概略は、入院又は外来にかかわらず、ほぼ同じものである¹²⁾。

2) 治療施設及び心理社会的治療の内容¹³⁾

日本におけるアルコール依存症の専門治療は、1963年に国立療養所久里浜病院に専門病棟が開設されたのが始まりである。その後、専門病棟、専門病床、専門外来、中間施設といったアルコール依存症の治療施設（表 2.5.1.1.3-6）が増加している。1986年の調査では、回答のあった施設のうち、各施設数は専門病棟 39、専門病床 35、専門外来 11、中間施設 15であった。

表 2.5.1.1.3-6 国内のアルコール依存症の治療施設

施設分類	施設内容
専門病棟	アルコール依存症が入院患者の 50%以上を占める病棟
専門病床	アルコール依存症が入院患者の 50%未満の病床
専門外来	専門の病棟・病床を有しない施設
中間施設	アルコール依存症の社会復帰を目的とする施設

なお、各治療施設における心理社会的治療の内容は表 2.5.1.1.3-7 のとおりであった。

表 2.5.1.1.3-7 各治療施設における心理社会的治療の内容 (%)

治療内容	専門病棟 (n=39)	専門病床 (n=35)	専門外来 (n=11)	中間施設 (n=15)
個人精神療法／カウンセリング	96	94	100	— ^a
集団精神療法	100	94	64	80
酒害教育	95	69	45	33
家族会	92	63	45	—
抗酒剤の使用	92	80	91	—
自助グループ	100	91	73	100
作業療法	69	80	—	—
職業訓練	—	—	—	80
レク療法／レクリエーション	95	86	—	100
行軍	56	37	—	13
内観療法	21	11	—	—
外来患者とのミーティング	46	26	—	—
専門外来	62	31	100	—

a：無効回答

[5.4-13 表 3 を引用]

(3) 海外の治療ガイドライン

1) 米国の治療ガイドライン

National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) の「Helping Patients Who Drink Too Much: A Clinician's Guide」に治療に関する概要が示されている¹⁴⁾。

治療の最終目標は断酒であるが、断酒意志の弱い患者では節酒から開始する場合もある。

断酒や節酒を支援する薬物療法として、ナルトレキソン、ア坎プロサート、ジスルフィラム、トピラマートが推奨されている。薬物療法と心理社会的治療は相補的な療法として推奨されている。

2) 英国の治療ガイドライン

British Association for Psychopharmacology (BAP) の物質依存及びその合併症に対する治療ガイドライン⁶⁾の中にアルコール依存症に対する治療法が示されている。a) 離脱症状及び解毒、b) ビタミン補給、c) 再飲酒防止（断酒）の3つに分類され、推奨治療法が記載されている。

a) 離脱症状及び解毒

患者ごとの治療目標、離脱症状の重症度、合併症の程度、及び認知障害の有無等を考慮し、適切な離脱治療を行う。薬物治療として、ベンゾジアゼピン系薬剤、クロルメチアゾール、カルバマゼピンがせん妄や発作等に対して使用される。

b) ビタミン補給

アルコール依存症ではビタミン欠乏が多く、チアミン不足から、ウェルニッケ脳症を合併する。ウェルニッケ脳症の治療にはチアミンが補給される。

c) 再飲酒防止（断酒）

薬物治療として、ア坎プロサート、ナルトレキソン、ジスルフィラムが使用される。これらの薬剤は、断酒意志のある患者で、心理社会的療法の補助として推奨される。

(4) 海外の薬物療法（断酒目的）

海外の薬物治療のうち、断酒や節酒を支援するものについて、米国と英国の治療ガイドラインを概括する^{6, 14)}。いずれも断酒（節酒）の意志のある患者を対象に、心理社会的療法の補助療法として推奨されている。このうち、日本で承認され、上市されているのは、ジスルフィラムのみである。

また、再飲酒の可能性は断酒後 6～12 ヶ月に非常に高く、その後は数年間で徐々に減少するため、少なくとも 3 ヶ月の薬物治療が推奨される。薬物での最適な治療期間は確立されていないが、再飲酒の可能性が高い時期において、薬物の効果が認められる場合は、1 年もしくはそれ以上の期間、投薬を継続することが望ましい¹⁴⁾。

1) ア坎プロサート (NS-11)

作用機序は明らかではないが、グルタミン酸 NMDA 受容体の機能を阻害することが示唆されており、飲酒欲求を抑制すると考えられている。

米国及び欧州含む 24 ヶ国で販売されている（2012 年 10 月現在）。

2) ナルトレキソン

オピオイド受容体拮抗薬であり、アルコールにより放出された内因性オピオイドの効果を妨げることで、アルコールの報酬効果を減少させる。本剤の効果は、断酒の維持よりも再飲酒した場合の飲酒量の抑制である。

米国及び欧州含む約 30 カ国で販売されている（2007～2010 年）。

3) ジスルフィラム

2 型アルデヒド脱水素酵素を阻害し、飲酒時の血液中のアセトアルデヒド濃度を上昇させることで不快な状態を誘発する。患者単独で使用する場合には、服薬率が悪く、効果も十分でないため、医療機関や家族が服薬をモニターする方が効果的である。本剤の使用期間に関するエビデンスは少ないが、3～6 ヶ月もしくは効果が継続する限り使用可能である。

米国及び欧州含む約 40 カ国で販売されている（2007～2010 年）。

4) トピラマート

正確な作用機序は明らかではないが、抑制（GABA）神経伝達を増強させ、刺激（グルタミン酸）神経伝達を減弱させることにより作用を示すと考えられている。

海外での臨床試験の結果、ナルトレキソンやアカンプロサートより効果が高い可能性が示唆された。また、投与開始時に飲酒している患者にも効果が認められた。

米国、日本等で既承認薬剤であるが、アルコール依存症に対する効能・効果は取得していない（2012 年現在）。

5) ナルメフェン

オピオイド受容体拮抗薬であり、ナルトレキソンと同様に、飲酒量を抑制させる。

欧州で開発中であり、海外の治療ガイドラインには記載されていない。

(5) アルコール依存症の入院治療後の予後について¹⁵⁾

国内で、アルコール依存症の入院治療後の予後が検討されている。

一精神病院でアルコール依存症患者 625 名について、3 ヶ月間入院治療（集団精神療法、個人精神療法等）を行い、退院後のアルコール依存予後、社会的予後、生命予後の調査が行われた（調査期間：1972 年 11 月～1980 年 1 月）。なお、退院後は 1 ヶ月間週 1 回の通院が義務づけられ、地域断酒会への紹介も行われた。

1) アルコール依存予後

退院後の飲酒状況を調査した結果、調査終了時点の断酒率は 25.8%（161/625 名）であった。断酒率の経時的推移を図 2.5.1.1.3-1 に示した。断酒率は退院後減少し、12～24 ヶ月までに約 20% に減少した。その後は大きな変化は認められなかった。

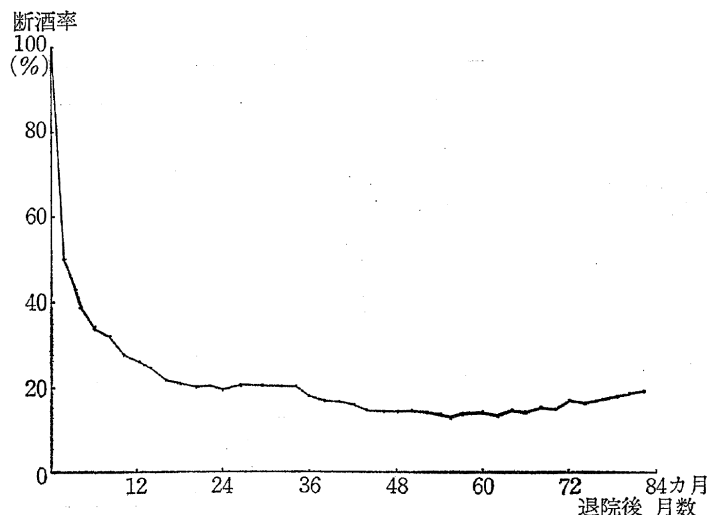


図 2.5.1.1.3-1 断酒率の経時的推移

[5.4-15 図3を引用]

2) 社会的予後

経済的側面、婚姻状態、家庭内葛藤の有無を調査した結果、24 ヶ月以上断酒している群は再飲酒している群と比較して、いずれの面も良好であり、社会的予後とアルコール依存予後との関連が認められた。

3) 生命予後

625 名中 121 名 (19.4%) が死亡しており、死因は、肝硬変 40 名、心不全 17 名、自殺 12 名、その他 52 名であった。

アルコール依存予後別では、断酒群の死亡者は 8.0% (14/175 名)、節酒群は 29.4% (30/102 名)、再飲酒群は 29.6% (77/260 名) であった。断酒群の生命予後は節酒群と再飲酒群に比べ良好であり、節酒群と再飲酒群の生命予後は同程度と考えられた。

(6) 治療における問題点

1) 断酒率

国内のアルコール依存症の治療成績を検討した研究から、治療後の断酒率は、治療後 2~3 年で 28~32%、5 年で 22~23%、8~10 年で 19~30%、13 年で 18~25%と示されている¹⁶⁾。また、アルコール依存症患者の断酒率は退院後 12~24 ヶ月までに約 20%に減少し、その後は大きな変化は認められないとの報告がある¹⁵⁾。再飲酒は、離脱期にみられる不安・抑うつ、社会復帰に伴う不安、精神依存に特徴付けられる耐え難い飲酒への欲求(渴望)、依存する精神・身体医学的障害などの要因により引き起こされる¹⁷⁾。再飲酒の防止、すなわち断酒がアルコール依存症治療の目標であり、少しでも断酒を継続させる治療法が望まれている。

2) 断酒維持の薬物療法⁹⁾

断酒維持を目的とする薬剤は、国内では抗酒薬しか承認されていない。抗酒薬は飲酒欲求そのものを標的としたものではないため、薬剤そのものの効果より、併用される精神療法が問題となり、治療成績も施設や研究者により差異が大きい。

病的飲酒欲求を標的とする薬剤（アカンプロサート、ナルトレキソン等）が海外で承認されている。断酒維持を目的とする薬剤として、これらを国内へ早急に導入することが望まれている。

2.5.1.1.4 アルコール依存症に関する疫学的及び医療経済学的情報

(1) アルコール依存症の患者数（推計）

厚生労働省が3年に1回行っている「患者調査」（統計法に基づく指定統計第66号）で、アルコール依存症の調査結果（傷病分類編：傷病別年次推移／昭和59年～平成20年）を表2.5.1.1.4-1に示す¹⁸⁾。

平成20年のアルコール依存症の総患者数は、44000人と推計されている。年次比較が可能な平成8年以降、総患者数の大きな変化はないと考える。

表 2.5.1.1.4-1 アルコール依存症の患者数（推計）

年次	推計患者数（単位：千人）			総患者数 （単位：千人）
	総数	入院	外来	
昭和59年	17.9	16.4	1.4	...
昭和62年	19.6	17.9	1.8	34
平成2年	19.3	16.6	2.7	41
平成5年	16.9	14.6	2.2	32
平成8年	21.7	14	7.7	47
平成11年	17.1	13.5	3.6	37
平成14年	17.1	12.2	4.8	42
平成17年	16.7	12.1	4.6	43
平成20年	13.1	9.1	4	44

ICDコード（分類が異なるため、AとBの間の年次比較はできない）

A. 昭和59年～平成5年：ICD-9（303慢性アルコール症を含む）

B. 平成8年～：ICD-10（F10.2アルコール慢性中毒を含む）

推計患者数は調査日当日に、病院、一般診療所、歯科診療所で受診した患者の推計数

[5.4-18 表を改変]

また、厚生労働省科学研究費補助金・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（2002～2004年）により、2003年6月に全国調査が実施され¹⁹⁾、層化2段無作為抽出法により、国内の一般成人の飲酒行動の実態、アルコール依存症の頻度及びアルコール関連問題の実態を他人の飲酒による被害という観点で明らかにするため、訓練された調査員による面接調査を実施した。2002年の人口における推計数を算出すると、AUDIT（アルコール使用障害同定テスト）該当者は654万人、KAST（久里浜式アルコール症スクリーニングテスト）該当者は440万人、CAGE（簡易診断テスト）該当者は394万人、ICD-10によるアルコール依存症は80万人であった（表2.5.1.1.4-2）。

表 2.5.1.1.4-2 飲酒行動に関する全国調査（2003年6月）

	該当人数 (N=2547)	2002年の人口における推計数		
		男性	女性	合計
AUDIT 12点以上	150人	560万人	94万人	654万人
KAST 2点以上	100人	367万人	73万人	440万人
CAGE 2点以上	98人	317万人	77万人	394万人
ICD-10 有害な使用	64人	197万人	21万人	218万人
ICD-10 アルコール依存症	24人	72万人	8万人	80万人

本剤を使用することが想定される患者は、断酒の意志があり心理社会的治療を受診している患者である。これを踏まえると、全国調査の患者推計は「一般成人を対象とした」「訓練された調査員による面接調査」による患者推計であり、一方、厚生労働省の患者推計は医療機関受診の情報に基づく患者調査であることから、後者の方が実際に医療機関で治療を受けている患者数をより反映していると考ええる。

したがって、国内で本剤の使用が想定される患者数の推計値は、患者調査の 44000 人（平成 20 年のアルコール依存症の総患者数）に近いものと考えている。

(2) アルコール依存症の人口学的特性に関する情報

2003年6月の全国調査¹⁹⁾で、ICD-10 依存症候群の診断基準によりアルコール依存症と判定されたのは、回答者 2547 例（男性 1184 例、女性 1363 例）のうち、24 例であった。その男女比は、男性 22 例（91.7%）及び女性 2 例（8.3%）であり、年齢分布は、30 歳代 2 例（8.3%）、40 歳代 3 例（12.5%）、50 歳代 4 例（16.7%）、60 歳代 5 例（20.8%）、70 歳以上 10 例（41.7%）であった。

(3) アルコール関連問題の社会的費用

国内では、本剤の適応となるアルコール依存症に関する医療経済学的情報はない。しかし、アルコール依存症を含むアルコール乱用による社会的費用（1987 年）が推計されており、参考までに示す（表 2.5.1.1.4-3）。

アルコール乱用に関連する医療費は約 1 兆 957 億円と推定され、国民医療費の 6.9%に相当した。アルコールに関連した死亡者数は年間男性 21015 名、女性 8173 名であり、これら死亡による間接費用の損失は約 9231 億円と推定された。アルコール乱用に伴う疾病による損失は 4 兆 4156 億円と推定された。アルコール乱用による社会的費用の合計は 6 兆 6375 億円と推定された。これは当時の国民総生産（GNP）の約 1.9%にあたると報告されている²⁰⁾。なお、内閣府発表による 2008 年度の GDP（約 494 兆 1987 億円）の 1.9%は、9 兆 3898 億円に相当する。

表 2.5.1.1.4-3 日本におけるアルコール乱用による社会的費用（1987 年）

費用内訳		費用（10 億円）	
主費用	直接費用	治療	1,174.2
		医療費	1,095.7
		その他の治療費用	78.5
	間接費用	支援	88.6
		死亡	923.1
		有病	4,415.6
生産性の低下		4,257.3	
関連費用	直接費用	労働不能による損失	158.3
		自動車事故	3.5
		犯罪	0.2
		社会福祉プログラム	23.5
		その他	8.9
合計		6,637.5	

[5.4-20 表 4 を引用]

2.5.1.2 アルコール依存症に対して本剤の試験を行ったことを支持する科学的背景

アルコール依存症の治療の現状は 2.5.1.1.3 項で概括した。国内治療の問題点として、断酒率の低さ（入院治療後 20～30%程度）と断酒維持を目的する薬剤が国内では抗酒薬しか承認を得ていないことが挙げられる。

本剤はアルコール依存症の断酒維持を効能・効果として、海外（米国、欧州他）で承認を取得している。本剤を心理社会的療法の補助療法として使用することで、断酒が維持され、離脱治療後の断酒率を向上させる。このことは、海外のプラセボを対象とする複数の臨床試験で検証されている。

国内でも、アルコール依存症の断酒維持を効能・効果として本剤の承認を取得し、心理社会的療法の補助療法として本剤を使用できれば、日本人患者でも断酒率の向上が期待できる。

したがって、日本人のアルコール依存症患者を対象に、断酒の維持（断酒率）を評価項目として本剤の臨床試験を行うことは、科学的に妥当と考える。

2.5.1.3 NS-11（アカンプロサートカルシウム）の薬理学的分類

本剤の薬理作用発現機序は明確になっていない。

本剤の有効成分「アカンプロサートカルシウム（アセチルホモタウリンのカルシウム塩）」は、神経のどの部位に作用するかについては明確ではないが、アルコール依存で増加したグルタミン酸作動性神経活動を抑制することで薬理作用を発現することが示唆されている。

したがって、本剤はアルコール依存症に対し、中枢での飲酒欲求（渴望）を抑制し、断酒維持効果を発現すると推測している。

2.5.1.4 NS-11 の臨床開発計画

2.5.1.4.1 海外における開発計画

NS-11 はフランスで新規化合物として合成された。本薬はカプセル剤として開発が開始されたが、上部消化管障害（悪心、嘔吐等）のため、忍容性が低いことが確認された。腸溶錠にすることで、忍容性は改善され、その後の開発は腸溶錠で進められた。

その後、アルコール依存症患者を対象とした第 III 相試験（Lhuintre 試験）で断酒維持に対する有効性及び安全性を確認し、1987年にフランスで承認された（販売名：Aotal）。

さらに、欧州で第 II 相試験（Pelc II、Paille 試験）及び第 III 相試験（PRAMA、BENELUX、Ladewig、Poldrugo、Tempesta、UKMAS、Barrias、Besson、Lesch 試験）を実施し、本剤のプラセボに対する優越性を確認し、1994年 EU で承認された（販売名：Campral）。

米国では、1997年から第 III 相試験（US96.1 試験）を実施し、2004年に承認された。

2012年 10月時点で、世界 28カ国で承認されている。

2.5.1.4.2 国内における開発計画

日本新薬株式会社が Merck Santé 社（現 Merck Serono 社）から NS-11 を導入し、国内での開発を開始した。国内で日本人（健康人、患者）を対象とする第 I～III 相の臨床試験を計画し、実施した。

第 I 相では、健康成人に対する単回経口投与試験（NS11/P1/01）と反復投与試験（NS11/P1/02）を実施し、単回投与（333～1998 mg）及び反復投与（1998 mg/日 7日間）での薬物動態（用量依存性、食事の影響を含む）及び忍容性を確認した。また、健康高齢者（65歳以上）における反復経口投与試験（NS11/P1/03）を実施し、高齢者での薬物動態及び忍容性を確認した。

第 II 相では、アルコール依存症患者を対象に、プラセボ対照単盲検探索的試験（投与期間 24週間 + Follow-up 期間 2週間）（NS11/P2/01）を実施し、プラセボ、低用量（1332 mg/日）、高用量（1998 mg/日）における有効性及び安全性について検討し、推奨用量に関する情報が得られた。

第 III 相では、アルコール依存症患者を対象に、プラセボ対照二重盲検比較試験（投与期間 24週間 + Follow-up 期間 24週間）（NS11/P3/01）を実施し、完全断酒率を指標に、NS-11（1998 mg/日）のプラセボに対する優越性を検証した。

これらの試験成績及び海外の成績を用いて、医薬品製造販売承認申請（本申請）を行うこととした。

2.5.1.4.3 進行中及び計画中の臨床試験

2011年 12月時点で、国内では NS-11 を試験薬とする進行中及び計画中の臨床試験はない。

海外試験については、NS-11 を試験薬としている臨床試験を「ClinicalTrials.gov」で検索した結果、2011/12/14 現在、34 試験が登録されていた。内訳は、完了 17 試験、中止 2 試験、実施中 9 試験、不明 6 試験であり、第 I 相～第 III 相 14 試験、第 IV 相 16 試験、その他 4 試験であった。また、対象がアルコール依存症もしくはアルコール関連のものは 24 試験であり、他の試験はコカイン依存症など他の疾患が対象であった。現在、これらの試験から、本剤の有効性及び安全性

に影響を及ぼすような情報は得られていない。今後も引き続き、本剤の有効性及び安全性にかかる情報を収集していく予定である。

2.5.1.4.4 臨床試験データパッケージ

国内で日本人（健康人、患者）を対象とする第 I～III 相の臨床試験成績を評価資料とした。また、海外の臨床試験成績は参考資料とした。海外試験の利用計画については、2.5.1.4.5 項に概括した。

臨床試験データパッケージの概要を表 2.5.1.4.4-1 に示す。

表 2.5.1.4.4-1 臨床試験データパッケージ (1/3)

	相	試験種類	試験番号 (試験名)	試験内容	資料番号 (2.7.6 項)	資料 区分
国内	I	PK	NS11/P1/01	健康成人における単回経口投与試験 －食事の影響－	5.3.3.1-1 (2.7.6.3)	評価
			NS11/P1/02	健康成人における反復経口投与試験	5.3.3.1-2 (2.7.6.4)	評価
			NS11/P1/03	健康高齢者（65 歳以上）における反復経口投与試験	5.3.3.3-1 (2.7.6.12)	評価
	II	有効性 安全性	NS11/P2/01	プラセボ対照単盲検探索的試験 (24+2 週) ^a	5.3.5.1-1 (2.7.6.27)	評価
	III		NS11/P3/01	プラセボ対照二重盲検比較試験 (24+24 週) ^a	5.3.5.1-2 (2.7.6.28)	評価
—	統合解析	NS11/P1/01, 02, 03	ECG レトロスペクティブ解析	5.3.5.3-2 (—)	評価	
海外	I	BA	Fourtillan I	水溶液と腸溶錠のバイオアベイラビリティ検討試験	5.3.1.1-1 (2.7.6.1)	参考
			Fourtillan IV	薬物動態における食事の影響検討試験 －単回経口投与－	5.3.1.1-2 (2.7.6.2)	参考
	I	BE	Fourtillan III	初期処方製剤及び現処方製剤の生物学的同等性試験－単回経口投与－	5.3.1.2-1 (2.7.6.42)	参考
			Fourtillan V	初期処方製剤及び現処方製剤の生物学的同等性試験－反復経口投与－	5.3.1.2-2 (2.7.6.43)	参考
	I	PK	Scott	健康成人における ¹⁴ C-NS-11 単回経口投与試験	5.3.3.1-3 (2.7.6.5)	参考
			Fourtillan II	健康成人における単回及び反復投与試験－BA－	5.3.3.1-4 (2.7.6.6)	参考
			Caplain	健康成人における単回静脈内投与試験 －排泄－	5.3.3.1-5 (2.7.6.7)	参考
			Dewland II	健康成人における単回経口投与試験 －線形性－	5.3.3.1-6 (2.7.6.8)	参考
			Pelc III	アルコール依存症患者における反復経口投与試験	5.3.3.2-1 (2.7.6.11)	参考
			Miguet	肝障害患者における単回経口投与試験	5.3.3.3-2 (2.7.6.13)	参考
			Haug	肝障害患者（平均 50.5 歳）における反復経口投与試験	5.3.3.3-3 (2.7.6.14)	参考
			Sennesael	腎障害患者における単回経口投与試験	5.3.3.3-4 (2.7.6.15)	参考
			Dewland IV	薬物動態における性差の検討試験 －単回経口投与－	5.3.3.3-5 (2.7.6.16)	参考
Lucker	アルコールとの相互作用検討試験 －反復経口投与－	5.3.3.4-1 (2.7.6.17)	参考			

表 2.5.1.4.4-1 臨床試験データパッケージ (2/3)

	相	試験種類	試験番号 (試験名)	試験内容	資料番号 (2.7.6 項)	資料 区分
海外	I	PK	Dewland III	アルコールとの相互作用検討試験 －単回経口投与－	5.3.3.4-2 (2.7.6.18)	参考
			Dewland V	ジスルフィラムとの相互作用検討試験 －反復経口投与－	5.3.3.4-3 (2.7.6.19)	参考
			Decourt I	ジアゼパムとの相互作用検討試験 －反復経口投与－	5.3.3.4-4 (2.7.6.20)	参考
			Decourt II	イミプラミンとの相互作用検討試験 －反復経口投与－	5.3.3.4-5 (2.7.6.21)	参考
	I	忍容性	Boismare	高用量投与時の忍容性試験 (非腸溶カプセル 剤)	5.3.3.1-8 (2.7.6.9)	参考
			Dewland I	高用量投与時の忍容性試験 (腸溶錠)	5.3.3.1-9 (2.7.6.10)	参考
	I	PD	Poenaru	健康成人の睡眠 (脳波) に与える影響 －反復経口投与－	5.3.4.1-1 (2.7.6.22)	参考
			Herrmann	健康成人における各種精神測定の検討 －単回経口投与－	5.3.4.1-2 (2.7.6.23)	参考
			Moser I	自動車運転能力の検討 (単独投与) －単回経口投与－	5.3.4.1-3 (2.7.6.24)	参考
			Moser II	自動車運転能力の検討 (アルコール併用) －単回経口投与－	5.3.4.1-4 (2.7.6.25)	参考
			Macher I	中枢神経系活性の薬理学的確認 －脳内代謝物検討－	5.3.4.1-5 (2.7.6.26)	参考
	II	有効性 安全性	Pelc II	プラセボ対照二重盲検用量反応試験 (90日 ベルギー他)	5.3.5.1-3 (2.7.6.29)	参考
			Paille	プラセボ対照二重盲検用量反応試験 (12+6ヵ月 フランス) ^a	5.3.5.1-5 (2.7.6.31)	参考
	III	有効性 安全性	PRAMA	プラセボ対照二重盲検比較試験 (48+48週 ドイツ) ^a	5.3.5.1-4 (2.7.6.30)	参考
			ADISA	プラセボ対照二重盲検比較試験 (180日 スペイン)	5.3.5.1-6 (2.7.6.32)	参考
			BENELUX	プラセボ対照二重盲検比較試験 (6+6ヵ月 ベルギー他) ^a	5.3.5.1-7 (2.7.6.33)	参考
			Ladewig	プラセボ対照二重盲検比較試験 (6+6ヵ月 スイス) ^a	5.3.5.1-8 (2.7.6.34)	参考
			Poldrugo	プラセボ対照二重盲検比較試験 (6+6ヵ月 イタリア) ^a	5.3.5.1-9 (2.7.6.35)	参考
			Tempesta	プラセボ対照二重盲検比較試験 (6+3ヵ月 イタリア) ^a	5.3.5.1-10 (2.7.6.36)	参考
			UKMAS	プラセボ対照二重盲検比較試験 (24+4週 イギリス) ^a	5.3.5.1-11 (2.7.6.37)	参考
			US96.1	プラセボ対照二重盲検比較試験 (24+8週 アメリカ) ^a	5.3.5.1-12 (2.7.6.38)	参考
			Barrias	プラセボ対照二重盲検比較試験 (12+6ヵ月 ポルトガル) ^a	5.3.5.1-13 (2.7.6.39)	参考
			Besson	プラセボ対照二重盲検比較試験 (12+12ヵ月 スイス) ^a	5.3.5.1-14 (2.7.6.40)	参考
Lesch			プラセボ対照二重盲検比較試験 (12+12ヵ月 オーストリア) ^a	5.3.5.1-15 (2.7.6.41)	参考	
－	統合解析	ISE	Integrated Summary of Efficacy	5.3.5.3-4 (－)	参考	
		ISS	Integrated Summary of Safety	5.3.5.3-5 (－)	参考	

表 2.5.1.4.4-1 臨床試験データパッケージ (3/3)

	相	試験種類	試験番号 (試験名)	試験内容	資料番号 (2.7.6 項)	資料 区分
海外	—	統合解析	Dewland I, Dewland II, Theodor II, Theodor I, Jaillon, US 96.1	ECG レトロスペクティブ解析	5.3.5.3-3 (—)	参考

a: () 内の期間は、投与期間+Follow-up 期間

2.5.1.4.5 海外臨床データの利用計画

国内の臨床試験（第 I～III 相）成績から、NS-11 の薬物動態に関する情報が得られ、日本人アルコール依存症患者での有効性及び安全性が確認できた。

一方、海外で数多くの臨床試験が実施されており、国内の臨床試験でもこれらの試験成績と同様の結果が得られたと考える。海外の臨床試験から得られた本剤の有効性及び安全性に関する成績を参考情報として、国内の試験成績に補完することが望ましいと考え、海外の第 II 相（2 試験）及び第 III 相（11 試験）の試験成績を参考資料として添付した。

また、海外で、BA（2 試験）、BE（2 試験）、健康成人での PK（4 試験）、アルコール依存症患者での PK（1 試験）、肝障害患者での PK（2 試験）、腎障害患者での PK（1 試験）、性差に関する PK（1 試験）、他の医薬品又は物質との臨床的 PK 相互作用（5 試験）、忍容性（2 試験）、PD（5 試験）が実施されている。これらの試験成績が薬物動態及び安全性に関する補完もしくは参考情報として利用可能と考え、参考資料として添付した。

さらに、これらの海外試験のうち、一部の成績を統合解析した 3 報告書（有効性：ISE、安全性：ISS、ECG レトロスペクティブ解析）も参考資料として添付した。

以上、参考資料として添付した海外臨床試験の一覧（データパッケージ）は表 2.5.1.4.4-1 に示した。

なお、国内外の薬物動態試験成績を比較した結果、経口投与時の食事の条件が同じ場合には、本剤の国内外の薬物動態に大きな差がないことが示唆されており（2.7.2.3.7 項参照）、国内外の有効性及び安全性に関する情報が比較可能と考える。

2.5.1.4.6 申請の妥当性

日本でのアルコール依存症治療の最終目標は断酒である。しかし、既存の治療では断酒率が十分とはいえ、断酒維持を目的とする薬剤は抗酒薬のみである。海外では、断酒維持を目的とする薬剤の選択肢が複数あり、断酒率の向上に寄与している。本剤もその薬剤の 1 つである。

本剤は、海外において、アルコール依存症患者を対象とする臨床試験が数多く行われている。複数の比較試験で、断酒維持に関する評価項目（完全断酒率、累積断酒期間等）についてプラセボに対する優越性が確認されている。また、安全性についても十分な情報が得られている。

国内の臨床試験の結果、日本人での薬物動態（用量依存性、食事の影響を含む）に関する情報を得た。また、国内のアルコール依存症患者で、推奨用量に関する情報が得られ、完全断酒率についてプラセボに対する優越性を検証した。安全性では、本剤の使用に問題となる事象は認められなかった。

(1) 国内第 III 相試験のデザイン

相談で、国内第 III 相試験のデザインについて、助言を受けた。主な助言とその対応を表 2.5.1.6.1-2 に示す。

表 2.5.1.6.1-2 国内第III相試験のデザインに関する主な助言とその対応

項目	助言	対応
	少なくともに対するのを検証する必要があり、を適切に設定することが必須である	助言に従った
	のデータの取扱いについて検討する必要がある	助言に従った にした症例については、のかかわらず、として取り扱い、に含めた)
	で異論はない なお、のについて、 等を作成する必要がある	助言に従った
	の信頼性を高めるために、の の は重要であると考え、の 患者は除外すること	助言に従った (の場合にはに限定することで合意)
及び	の整合性を判断するため、及び を測定し、のとその結果を反映させること	助言に従った (全症例で を測定し、以上がされた症例はとして取り扱うこと、 な施設においては も測定し、 の信頼性について検討することで合意)
	評価に及ぼすの影響を除外するために、 をにすることを勧める	をに設定しなかった 【理由】 の調査では患者等の で の状況を確認することが主な方法になるため、 としてに と考えた
	結果の解釈がとならないよう の工夫をする必要がある	助言に従った (で使用するの を作成する等の工夫をすることで合意)
	で特に異論はない	助言に従った
	の治療効果に関する を行う必要があるため、 の を設定し、 は をつけ、適切な時期に とに する必要がある	助言に従った

(2) 申請データパッケージ

1) []の[]

[] []相談で、本薬の臨床開発における[]戦略の[]を[]できる[]はほとんどない。本薬の[]及び[]を[]する上で[]の[]は国内で実施する必要があるという助言を受けた。助言に従い、国内で第I～III相の臨床試験を実施した。

2) 臨床データパッケージ

[] []相談、[]相談、[]相談で、臨床データパッケージに関する助言を受けた。主な助言とその対応を表 2.5.1.6.1-3 に示す。

表 2.5.1.6.1-3 臨床データパッケージに関する主な助言とその対応

相談区分	助言	対応
[] []	適切に[] []が実施され、[]に対する[]の[]が示された場合に、提示された臨床データパッケージで承認申請することに、特に異論はない	助言に従った
[]相談	[]で実施された[]の[]を[]とすべきと考える ・ []試験の各[]を、[]として提出する必要がある ・ これらの[]は、[]、[]として提出するため、[]及び[]への新たな記載は不要。 []を提出し、[]に[]の[]を記載する	助言に従った
[]相談	[]の[]の[]の[]に関する検討結果を踏まえて、[] []から[]の[]及び[]が示されていると[]ことが可能であることを[] []のであれば、現在提示されている臨床データパッケージ（案）及び[]をもって承認申請することに特に異論はない	助言に従った

3) [] []

[]相談で、「[] []を[]に、本邦における本剤の申請データパッケージ（案）を構築することについては、現時点では[]と考える」という助言を受け、以下の留意点が示された。助言に従って、申請資料を作成した。

- ・ 申請資料では、本剤の[]及び[]の[]について、今回の対面助言における検討内容を適切に反映させた上で、[] []及び[] []の[]の[]の結果のみならず、[]の[]、[] []の[]等から、総合的に[]する必要がある
- ・ []データ（[]、[]、[]等）から[]における[]及び[]の[]を[]する際には、[]及び[]の[]の[]も含めて、その適切性を十分に[]する必要がある

(3) ■■■の■■■の■■■の■■■

■■■相談で、■■■ ■■■ ■■■での■■■の■■■の■■■の■■■について、以下の助言を受けた。

助言に従って、■■■に■■■していない■■■で■■■された■■■ ■■■にて、■■■を■■■として■■■における■■■の■■■の■■■について検討した (■■■項参照)。

- ・ 現在提示されているデータからは、■■■の■■■の■■■の■■■について、十分な■■■が■■■ ■■■と考えることから、■■■な検討となるものの、■■■を示した症例について、■■■、■■■等の■■■な■■■を基に、■■■ ■■■の■■■が、■■■で■■■の■■■ (■■■が■■■) を評価する■■■を実施し、現在提示されている結果と■■■が■■■説明する必要があると考える

2.5.1.6.2 未承認薬・適応外薬の開発の要請

本剤については、厚生労働省の「医療上の必要性の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）に対し、3 学会（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、日本アルコール・薬物医学会）から開発の要望があった。厚生労働省「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」での検討を経て、本剤を含む「未承認薬・適応外薬の開発の要請について」（医政研発 0521 第 1 号、薬食審査発 0521 第 1 号、平成 22 年 5 月 21 日）が日本新薬株式会社に対し提示された。

日本新薬株式会社では既に本剤の開発を進めており、厚生労働省へ開発の意思を示し、開発工程に関する資料等を提出した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 市販予定製剤

(1) 治験用製剤との相違

国内での市販予定製剤と治験用製剤は、いずれも海外での市販製剤（Campral[®] 333 mg 等）と同じものであり、相違はない。

(2) 剤型又は含量違い製剤間の比例性

海外での市販製剤は、アカンプロサートカルシウム（有効成分）を 333 mg 含有する円形の腸溶性フィルムコーティング錠（Campral[®] 333 mg 等）のみであり、剤型又は含量の異なる製剤はない。国内の市販予定製剤も、海外の市販製剤を使用するため、剤型又は含量の異なる製剤はない。

2.5.2.2 バイオアベイラビリティ

2.5.2.2.1 NS-11（腸溶性製剤）のバイオアベイラビリティ

海外で、静脈内及び経口投与後の AUC より求めた NS-11 の絶対的バイオアベイラビリティは 11%であった。また、NS-11 を水溶液として投与した場合と比較して、相対的バイオアベイラビリティが約 1/2 に低下し、吸収が最高 4 時間遅延した（2.7.1.3.1 項参照）。

本剤のバイオアベイラビリティの低さ（11%）は、腸溶性製剤によるものである。なお、本剤を腸溶性製剤にした理由は、上部消化管障害を軽減するためである（2.7.2.2.2 (6) 項参照）。

2.5.2.2.2 バイオアベイラビリティへの食事の影響

国内第 I 相試験では、食後投与時の血漿中アセチルホモタウリン濃度は絶食投与時に比べて、 C_{max} で約 1/3、 $AUC_{0-\infty}$ で約 1/2 に低下し、NS-11 のバイオアベイラビリティは食事により低下した（2.7.1.3.2 項参照）。

また、海外第 I 相試験でも非絶食群の C_{max} 及び AUC は絶食群に比べて有意に低く（約 58%及び約 77%）、食事によるバイオアベイラビリティの低下が認められた。

国内の臨床試験（第 II、III 相）は食後投与で本剤の有効性及び安全性を確認しており、本剤の推奨用法・用量も食後投与を考えている。なお、本剤を食前又は食間投与した場合は、血漿中濃度の上昇が予想されるが、有効性及び安全性への影響は明らかではない。したがって、本剤が食事の影響を受けることを用法・用量に関連する使用上の注意（案）で情報提供する（2.5.6.10.2 項参照）。

2.5.2.2.3 初期処方製剤及び現処方製剤の生物学的同等性試験

海外の臨床試験において US96.1 試験以外では海外での市販製剤（現処方製剤）と処方異なる腸溶性フィルムコーティング錠（初期処方製剤）を用いており、初期処方製剤及び現処方製剤の生物学的同等性試験（単回及び反復、2 群 2 期クロスオーバー試験）を実施した（2.7.1.2.2 項参照）。

両製剤を単回投与後（単回、666 mg）の初期の血漿中未変化体濃度には差が認められ、現処方製剤投与後の C_{max} 値は初期処方製剤投与後に比べて 28%低かった。しかし、 AUC_{0-t} 及び未変化体の尿中排泄率（U）に有意差は認められなかったことより、両製剤を単回投与後の吸収量に差はないと考えられた。また、両製剤を反復投与後（1日3回1回666 mgを8日間）の Day 1 及び Day 8 の C_{max} に有意差は認められなかった。投与初期の AUC_{0-4h} （Day 1）に有意差が認められたが（初期処方製剤>現処方製剤）、 AUC_{0-24h} （Day 1）、 $AUC_{168-192h}$ （Day 8）、 U_{0-24h} （Day 1）、 $U_{168-192h}$ （Day 8）に有意差は認められなかった。これらのことより、1日3回反復投与することにより、単回及び反復投与初期に認められた初期処方製剤と現処方製剤投与後の血漿中濃度の差は縮まると推察された。

以上のことから、両製剤は生物学的に同等であると推定された。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 薬物動態 (PK)

2.5.3.1.1 健康被験者・患者・特別な患者集団におけるPK

(1) 健康被験者

1) 国内試験 (2.7.2.2.2.1 項参照)

国内で、健康成人男性に NS-11 333 mg、666 mg、1332 mg 及び 1998 mg を単回経口投与（絶食）したときのアセチルホモタウリンの薬物動態パラメータ値を表 2.5.3.1.1-1 に示す。用量にかかわらず、投与後 4~7 時間で C_{max} に達した。 $AUC_{0-\infty}$ は用量にほぼ比例して増加したが、 C_{max} は用量に比例しなかった。

また、健康成人男性に NS-11 を 1 回 666 mg、1 日 3 回反復投与（食後）した後 8 日目に 666 mg を 1 回経口投与（最終投与）したときの薬物動態パラメータ値を表 2.5.3.1.1-2 に示す。血漿中アセチルホモタウリン濃度及び尿中排泄率は、反復投与 2 日目からほぼ一定で推移したことから、NS-11 の体内動態は投与後速やかに定常状態に達するものと推測された。

表 2.5.3.1.1-1 本薬の薬物動態パラメータ値 [健康成人男性、単回経口投与（絶食）]

用量 (mg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2,\beta}$ (h)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$MRT_{0-\infty}$ (h)
333	123 ± 45	4.40 ± 0.70	16.9 ± 5.9	1250 ± 620	1650 ± 620	26.4 ± 10.1
666	293 ± 174	5.30 ± 1.83	14.9 ± 8.8	3020 ± 1500	3760 ± 1410	26.3 ± 14.2
1332	290 ± 120	6.80 ± 3.43	20.4 ± 15.1	6420 ± 2690	8400 ± 3890	38.9 ± 23.4
1998	443 ± 207	5.20 ± 2.74	19.8 ± 15.4	9700 ± 5330	10700 ± 5600	32.8 ± 16.5

NS11/P1/01 試験

各値は 10 例の平均値±標準偏差

[5.3.3.1-1 p.52 表 11.4.4b を改変]

表 2.5.3.1.1-2 本薬の薬物動態パラメータ値 [健康成人男性、反復経口投与（食後）]

パラメータ	反復投与 6 日目 (10 例)	反復投与 8 日目 (10 例)
C_{max} (ng/mL)	265 ± 82	298 ± 106
t_{max} (h)	8.70 ± 2.41	7.80 ± 6.29
$t_{1/2,\beta}$ (h)	—	10.9 ± 4.8
AUC (ng·h/mL)	1350 ± 470 (AUC_{5-11h})	2440 ± 1100 (AUC_{0-10h})
AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	—	4910 ± 2720
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	—	7360 ± 5170

NS11/P1/02 試験

平均値±標準偏差

[5.3.3.1-2 p.48 表 11.4.1e, p.49 表 11.4.1f を改変]

2) 海外試験 (2.7.2.2.2 項参照)

海外で、健康成人男性に NS-11 666 mg を単回経口投与 (絶食) 又は単回静脈内投与 (15 分点滴) したときの薬物動態パラメータ値を表 2.5.3.1.1-3 に示す。静脈内及び経口投与時の AUC より算出したバイオアベイラビリティは、11%と低かった。

また、健康成人男性に NS-11 を 1 回 666 mg、1 日 3 回 7 日間反復投与 (食前) した後の薬物動態パラメータ値を表 2.5.3.1.1-4 に示す。血漿中濃度は 5 日目 (120 時間後) に定常状態に達し、AUC_{0-24h} は投与 1 日目に比べて 7 日目では約 2.5 倍になった。

表 2.5.3.1.1-3 本薬の薬物動態パラメータ値 [健康成人男性、単回経口投与 (絶食)、海外]

パラメータ	経口投与	静脈内投与 (15 分点滴)
C _{max} (ng/mL)	206 ± 23	38819 ± 1898
t _{max} (h)	5.2 ± 0.6	0.24 ± 0.05
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	2811 ± 1097	39651 ± 8484
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	4110 ± 442	39696 ± 1737
t _{1/2λz} ^a (h)	32.7 ± 4.3	3.2 ± 0.2
MRT (h)	47.7 ± 5.7	1.54 ± 0.03
MAT (h)	46.2 ± 5.7	-
BA ^b (%)	11 ± 1	-

Fourtillan II 試験

各値は 24 例の平均値±標準誤差 (AUC_{0-t}のみ平均値±標準偏差)

a : 消失相半減期

b : 静脈内及び経口投与時の AUC より算出したバイオアベイラビリティ

[5.3.3.1-4 p.38 Table III 及び p.41 Table V を改変]

表 2.5.3.1.1-4 本薬の薬物動態パラメータ値 [健康成人男性、反復経口投与 (食前)、海外]

パラメータ	平均値±標準誤差 (N=24)
C _{max} (Day 7) (ng/mL)	608 ± 63
AUC _{0-24h} (Day 1) (ng·h/mL)	3561 ± 244
AUC _{0-24h} (Day 7) (ng·h/mL)	8436 ± 879
AUC 比 ^a	2.48 ± 0.23
CL/F (mL/min)	4191 ± 290
t _{1/2λz} ^b (h)	20.8 ± 2.9

Fourtillan II 試験

a : AUC_{0-24h} (Day 7) / AUC_{0-24h} (Day 1)

b : 消失相半減期

[5.3.3.1-4 p.39 Table IV を引用]

(2) アルコール依存症患者

国内第 II 相試験で、アルコール依存症患者に NS-11 を 1 回 333 mg 又は 666 mg、1 日 3 回 24 週間反復投与したときの血漿中濃度は、健康成人より高い傾向が認められた (2.7.2.3.1 (2) 項参照)。また、アルコール依存症患者で特に高い血漿中濃度を示した 4 例には、有効性 (完全断酒) が認められ、安全性も他の患者でのリスクを超えるものでなかった。本剤は腸溶性製剤のため、消化管からの吸収に個人差が予想される。また、本剤の体内動態は食事の影響を受けることが確認されている。これらの要因により、患者によっては高い血漿中濃度を示すと考えている。

国内の第 II 相、第 III 相試験で、アルコール依存症患者 199 例に本剤を投与した結果、ベネフィットを超えるリスクを認めなかった。血漿中濃度の変動により高い血漿中濃度を示す患者も含まれていたと予想されることから、高い血漿中濃度を示す患者に対しても安全性は特に問題にならないと考えている。

また、海外ではアルコール依存症患者と健康成人の薬物動態パラメータ (C_0 及び AUC_{0-24h}) に大きな差はないと考えられた。

2.5.3.1.2 内因性要因を考慮したPK

(1) 高齢者

国内試験で、健康高齢者は非高齢者と比較して、単回投与後の血漿中濃度は高く推移し、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の平均値はそれぞれ 2 倍及び 2.3 倍高かった。また単回投与後 48 時間までの累積尿中排泄率 (6.2%) は、非高齢者 (4.2%) より高かった。反復投与後の各時点での血漿中濃度は、反復投与 3 日目以降にはほぼ定常状態となり、非高齢者と比較して定常状態に達するのが遅れると推察された。

(2) 腎障害患者

国内では、腎障害患者の薬物動態を検討した臨床試験を実施していない。

海外試験で、腎障害の程度に応じて C_{max} 、 t_{max} 及び $t_{1/2}$ が有意に増加し (高度腎障害患者/健康被験者 : 4.1、4.0、2.6 倍)、 CL/F 及び CL_R が有意に減少した (高度腎障害患者/健康被験者 : 0.09、0.11 倍)。

NS-11 の主要排泄経路は腎臓であることから、腎機能障害を有する患者では血漿中濃度が高く推移すると考えられた。

(3) 肝障害患者

国内では、肝障害患者の薬物動態を検討した臨床試験を実施していない。

海外試験で、肝機能障害患者での薬物動態 (単回投与、反復投与) を検討した結果、健康成人と薬物動態パラメータ値に差はなく、薬物動態への肝障害の影響は認められなかった。

(4) 人種

国内と海外 (欧米) で、健康成人での本剤の薬物動態パラメータ値 (C_{max} 、 t_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$) を比較した (2.7.2.3.7 項参照)。本剤の体内動態は食事の影響を受けることが示されており、経口投与時の食事の条件が同じ場合には、国内と海外の薬物動態に大きな差はないことが示唆された。

2.5.3.1.3 外因性要因を考慮したPK

(1) 食事

国内で、健康成人対象の単回経口投与試験により、食事の影響を検討した。その結果、食後投与時の血漿中アセチルホモタウリン濃度は絶食投与時に比べて、 C_{max} で約 1/3、 $AUC_{0-\infty}$ で約 1/2 に低下した。また、食後投与時のアセチルホモタウリンの累積尿中排泄率（0～96 時間）は 2.84%と絶食投与時（6.09%）の 1/2 以下に低下しており、食事により吸収量が低下した。

また、海外試験でも非絶食群の C_{max} 及び AUC は絶食群に比べて有意に低く（約 58%及び約 77%）、食事によりバイオアベイラビリティが低下した。

2.5.3.1.4 吸収

国内外で、健康成人男性に本剤を単回経口投与（絶食）したとき、投与後 4～10 時間で C_{max} に達した。海外で、静脈内及び経口投与時の AUC より算出したバイオアベイラビリティは、11%と低かった。また、国内外で血漿中濃度のばらつき（変動）は比較的大きいことが示唆された。

これらの吸収上の特性は、腸溶性製剤に起因するものと考ええる。また、変動の要因は消化管運動等の個人差によるものと推測している。しかしながら、観察された変動は本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼすほどのものでないと考ええる。

2.5.3.1.5 分布

ヒト血漿を用いて ^{14}C -アカンプロサートカルシウムの *in vitro* 血漿たん白結合率を限外ろ過法で算出した。アカンプロサート（0.1～10 $\mu g/mL$ ）の結合率は 1%以下であった（2.7.2.2.1 (2) 項参照）。

2.5.3.1.6 代謝

(1) ヒト尿糞中代謝物

海外で、健康成人男性に NS-11 の ^{14}C -標識体を投与し、尿中及び糞中の放射能を検討した。尿及び糞中からは未変化体（アセチルホモタウリン）のみが検出され、ホモタウリンは認められなかった（2.7.2.2.1 (3) 項参照）。この結果より、本剤はヒトの体内で代謝されないことが示唆された。

(2) *In vitro* 薬物代謝試験

アカンプロサートはヒト肝ミクロソームを用いた検討で、肝酵素（CYP1A2、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4）の阻害作用を示さなかった。また、ヒトの新鮮肝細胞を用いた検討で、肝酵素（CYP1A2 及び 3A4）の誘導は生じなかった（2.7.2.2.1 (3) 項参照）。この結果より、本剤による臨床的に問題となるような肝酵素の誘導又は阻害は起こらないものと考えられた。

2.5.3.1.7 排泄

以下の臨床試験成績から、本剤は吸収率が低く（11.0%）、90%近くは糞便中に排泄される。また、薬物代謝試験の結果も踏まえると、吸収された NS-11 は体内で代謝されず、主に腎臓から未変化体で排泄されることが示唆された（2.7.2.3.5 (1) 項参照）。

- ・ 国内で、健康成人男性に NS-11 333～1998 mg を単回経口投与（絶食）した場合、投与後 96 時間までの累積尿中排泄率（% of dose）は 4.99～7.49%であり、用量間で差は認められなかった。また、健康成人男性に NS-11 666 mg を反復経口投与（1日3回7日間）した場合、反復投与終了後の累積尿中排泄率（4.90%）は初回投与後 48 時間までの尿中排泄率（4.23%）とほぼ一致した。
- ・ 海外で、健康成人男性に ¹⁴C-NS-11 1320 mg を単回経口投与（非絶食）した場合、放射能が糞便中に 88.2%、尿中に 11.0%が排泄された。
- ・ 海外で、健康成人男性に NS-11 333 mg を単回静脈内投与した場合、8 時間後までに投与量の 95%、72 時間後までに 96～113%が未変化体として尿中に排泄された。

2.5.3.1.8 経時的PK変動

本剤で、経時的な PK の変動は認められていない。

2.5.3.1.9 立体化学的問題点

アカンプロサートカルシウムの化学構造から異性体の可能性はなく（2.3.S.1.3 (7) 項参照）、本剤には立体化学的な問題点はない。

2.5.3.1.10 他の医薬品又は物質との臨床的PK相互作用

(1) アルコール

海外で、本剤とアルコールは、相互の体内動態に影響を及ぼさないことが確認された。

(2) 本剤と併用が想定される薬剤

海外でジスルフィラム（抗酒薬）及びジアゼパム（抗不安薬）は、アセチルホモタウリンの薬物動態に影響を及ぼさないことが示唆された。また、イミプラミン（抗うつ薬）の薬物動態は、本剤により影響を受けないことが示唆された。

2.5.3.2 薬力学 (PD)

2.5.3.2.1 作用機序に関する情報

本剤の作用機序は明確になっていない。

本剤は、アルコール依存で増加したグルタミン酸作動性神経活動を抑制することで薬理作用を発現することが示唆されている。しかし、この神経のどの部位に作用するかについては明確ではない。

2.5.3.2.2 薬力学的効果と投与量又は血漿中濃度との関係

国内の第Ⅱ相試験では、一部のアルコール依存症患者（1332 mg/日群 19 例、1998 mg/日群 17 例）で、血漿中濃度と有効性について検討を行った（2.7.2.2.2.1 (3) 項参照）。その結果、有効性を示した（完全断酒）患者の血漿中濃度（4、12、24 週もしくは中止時）は、1332 mg/日群 9 例で 0～1280 ng/mL、1998 mg/日群 13 例で 74.4～2240 ng/mL であった。一方、有効性を示さなかった（飲酒あり）患者は 1332 mg/日群 8 例で 0～567 ng/mL、1998 mg/日群 4 例で 121～543 ng/mL であった。有効性を示した患者の血漿中濃度の最大値が高かったが、本剤の有効性と血漿中濃度の関係は明確でなかった。

また、特に高い血漿中濃度を示した患者（4 例）での安全性は、他の患者でのリスクを超えるものでなく（2.7.2.3.1 (2) 項参照）、血漿中濃度が低い患者でも有害事象が認められている。このことから、本剤の安全性と血漿中濃度の関係も明確でないと考えている。

2.5.3.2.3 投与量及び投与間隔を裏付けるPD

国内外で、推奨する投与量及び投与間隔を裏付ける PD は検討されていない。

2.5.3.2.4 臨床的PD相互作用

国内外で、他の医薬品又は物質との臨床的 PD 相互作用を検討する試験を実施していない。

2.5.3.2.5 遺伝的に起こり得るPD反応の差異

遺伝的に起こり得る PD 反応の差異は代謝酵素の遺伝的差異によることが多い。本剤はヒトで吸収後、代謝されず、ほとんどが未変化体として尿中に排泄される。そのため、本剤では遺伝的に起こり得る PD 反応の差異が起こる可能性は低いと考える。

2.5.3.2.6 薬効分類（中枢神経系）に特有なPD試験

海外で、本剤の中枢神経系への影響を検討するため、中枢神経系に特有な PD 試験が実施され、以下のことが示唆された。

- ・ 覚醒や睡眠の状態を変化させなかった。
- ・ 中枢抑制作用及び鎮静作用がほとんどなかった。
- ・ 自動車運転に関連する能力に影響を及ぼさなかった。
- ・ グルタミン酸作動性神経抑制作用を有する可能性が示された。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験の概略

NS-11 のアルコール依存症に対する有効性評価を行った国内外の臨床試験の概略を表 2.5.4.1-1 に示す (2.7.3.1 項参照)。

国内で第 III 相比較対照試験 (NS11/P3/01) 及び第 II 相探索的試験 (NS11/P2/01) の 2 試験を実施し、日本人に対する本剤の有効性を評価した。

また、海外で実施した第 II 相用量反応試験 2 試験及び第 III 相比較対照試験 11 試験の試験成績を、日本人の有効性を評価する際の参考情報とした。なお、海外主要 3 試験は、米国の承認申請資料にて有効性の主要な試験と位置付けられた試験であり、FDA の承認審査において、再解析の上、有効性が評価された。

表 2.5.4.1-1 有効性評価に用いた臨床試験の概略

試験区分相	試験番号 (試験名)	デザイン 試験期間 (投与 + Follow-up)	投与群 (有効性解析 対象例数 ^a)	実施国 実施期間	有効性の 主要評価項目	評価/参考 m276 資料番号
国内試験	III NS11/P3/01	二重盲検 24 + 24 週	プラセボ (164) 1998 mg (163)	日本 2000/10-2001/10	・完全断酒率	評価 2.7.6.28 5.3.5.1-2
	II NS11/P2/01	単盲検 24 + 2 週	プラセボ (18) 1332 mg (18) 1998 mg (17)	日本 2000/10-2001/10	・完全断酒率 ^d	評価 2.7.6.27 5.3.5.1-1
海外主要3試験	II AOTA/B/90.3 (Pelc II)	二重盲検 90 日	プラセボ (62) 1332 mg (63) 1998 mg (63)	ベルギー他 1990/6-1992/4	・完全断酒率 ^e	参考 2.7.6.29 5.3.5.1-3
	III AOT 411.198 (PRAMA)	二重盲検 48 + 48 週	プラセボ (136) NS-11 ^b (136)	ドイツ 1990/10- 1994/1	・完全断酒率 ^e	参考 2.7.6.30 5.3.5.1-4
	II 544 (Paille)	二重盲検 12 + 6 ヶ月	プラセボ (177) 1332 mg (188) 1998 mg (173)	フランス 1989/4- 1992/11	・完全断酒率 ^e	参考 2.7.6.31 5.3.5.1-5
海外10試験	III AOTA/E/91.1 (ADISA)	二重盲検 180 日	プラセボ (147) 1998 mg (141)	スペイン 1993/5- 1994/10	・初回飲酒までの期間及び 完全断酒率 (生存分析) ・累積断酒期間 ・最終飲酒後の断酒期間	参考 2.7.6.32 5.3.5.1-6
	III AOTA/B/90.2 AOTA/NL/91.1 (BENELUX)	二重盲検 6 + 6 ヶ月	プラセボ (134) NS-11 ^c (128)	ベルギー他 1990/5- 1992/10	・来院間ごとの断酒率 ・累積断酒期間	参考 2.7.6.33 5.3.5.1-7
	III AD 04 089 (Ladewig)	二重盲検 180 + 180 日	プラセボ (32) NS-11 ^c (29)	スイス 1989/8-1991/1	・来院間ごとの断酒率 ・累積断酒期間	参考 2.7.6.34 5.3.5.1-8
	III AOTA/I/89.4 (Poldrugo)	二重盲検 6 + 6 ヶ月	プラセボ (124) NS-11 ^c (122)	イタリア 1989/10- 1992/7	・来院間ごとの断酒率 ・累積断酒期間	参考 2.7.6.35 5.3.5.1-9
	III AOTA/I/90.1 (Tempesta)	二重盲検 6 + 3 ヶ月	プラセボ (166) 1998 mg (164)	イタリア 1990/9-1993/2	・初回飲酒までの期間及び 完全断酒率 (生存分析) ・来院間ごとの断酒率 ・累積断酒期間	参考 2.7.6.36 5.3.5.1-10
	III AOTA/LP90/N001 (UKMAS)	二重盲検 24 + 4 週	プラセボ (292) 1998 mg (289)	イギリス 1990/6-1993/7	・初回飲酒までの期間及び 完全断酒率 ・最終来院日までの日数 及び来院日ごとの受診率 ・来院間ごとの断酒率	参考 2.7.6.37 5.3.5.1-11
	III ACAMP/US/96.1 (US96.1)	二重盲検 24 + 8 週	プラセボ (257) 2000 mg (253) 3000 mg (82)	アメリカ 1997/5-1999/1	・累積断酒期間	参考 2.7.6.38 5.3.5.1-12
	III AOTA/P/89.1 (Barrias)	二重盲検 12 + 6 ヶ月	プラセボ (152) NS-11 ^c (150)	ポルトガル 1989/11- 1992/10	・来院間ごとの断酒率 ・累積断酒期間	参考 2.7.6.39 5.3.5.1-13
	III AA 11 088 (Besson)	二重盲検 12 + 12 ヶ月	プラセボ (55) NS-11 ^c (55)	スイス 1989/1-1993/1	・来院間ごとの断酒率 ・累積断酒期間	参考 2.7.6.40 5.3.5.1-14
	III AD 10 089 (Lesch)	二重盲検 12 + 12 ヶ月	プラセボ (224) NS-11 ^c (224)	オーストリア 1989/12- 1993/3	・来院間ごとの断酒率 ・累積断酒期間	参考 2.7.6.41 5.3.5.1-15

a : NS11/P2/01 (PPS) 及び NS11/P3/01 (FAS) 以外は ITT

b : NS-11 群では、体重 < 60 kg は 1332 mg/日、≥ 60 kg は 1998 mg/日

c : NS-11 群では、体重 ≤ 60 kg は 1332 mg/日、> 60 kg は 1998 mg/日

d : NS11/P2/01 は、主要評価項目を設定していない。

e : 再解析した ISE (資料番号 : 5.3.5.3-4) での主要評価項目

2.5.4.2 対象となった患者集団の特性

2.5.4.2.1 対象となった患者集団

国内試験及び海外試験の人口統計学的及び他の基準値の特性を以下のとおり概括する(2.7.3.3.1.1 項参照)。

国内 2 試験の被験者は男性が多く、女性の割合は NS11/P3/01 試験では 11.6～13.5%、NS11/P2/01 試験では 0～11.8%であった。また、2 試験の平均年齢は 49.1～53.1 歳、平均体重は 58.3～62.8 kg であった。人口統計学的特性及びアルコール依存症関連の特性は国内 2 試験で概ね類似していた。

海外主要 3 試験の被験者は男性が多く、女性は 11～25%であった。平均年齢は 40.3～43.7 歳、平均体重は 68.3～74.0 kg であった。全ての被験者がランダム化前に離脱治療を受けており、ベースライン時にはほとんどの被験者(89～100%)が断酒していた。海外主要 3 試験での人口統計学的特性及びアルコール依存症関連の特性は類似していた。

2.5.4.2.2 試験対象集団と市販後投与対象集団との差異

国内試験(第 II、III 相)の対象患者集団と市販後に本剤の投与が予想される患者集団の相違について、以下に概括する。

(1) 人口統計学的特性

2003 年 6 月の全国調査¹⁹⁾で、3500 例の成人を抽出して実施した標本調査の結果、回答者 2547 例(男性 1184 例、女性 1363 例)のうち、ICD-10 依存症候群の診断基準によりアルコール依存症と判定されたのは 24 例であった。その男女比は、男性 22 例(91.7%)及び女性 2 例(8.3%)であり、年齢分布は、30 歳代 2 例(8.3%)、40 歳代 3 例(12.5%)、50 歳代 4 例(16.7%)、60 歳代 5 例(20.8%)、70 歳以上 10 例(41.7%)であった(2.5.1.1.4 (2) 項参照)。

この調査結果では 70 歳以上が約 40%と最も高かったが、NS11/P2/01 試験では 75 歳以上の患者は除外したため、70 歳以上の被験者は 1 例のみであった。しかしながら、NS11/P3/01 試験では、70 歳以上の被験者は全体に対して占める割合は少なかったものの 28 例が組み入れられた。国内 2 試験の被験者の男女比はこの調査結果と類似していた。

したがって、国内の人口統計学的特性面(性別、年齢)からは、臨床試験での試験対象集団と市販後に本剤の投与が予想される集団との相違は少ないものとする。

(2) 選択基準及び除外基準

国内試験（第 II、III 相）の対象患者は「解毒期を終了しリハビリテーション期に移行しているアルコール依存症患者」である。さらに、試験を適切に管理し、評価を適切に行いかつ安全性に配慮するため、選択基準及び除外基準を定めた。市販後に本剤の投与が予想される患者では、選択基準及び除外基準の規定以外の患者が含まれると考える。それらの相違について、以下に概括する。

1) 治療の形態（入院又は外来）

「外来患者」を選択したが、市販後では入院患者にも本剤を投与することが想定される。

また、「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又は完遂見込みの者（本人の同意取得時）」を選択した。市販後では入院治療プログラムだけではなく、外来での治療が行われることが想定される。

離脱症状に対する治療及び心理社会的治療の概略は、入院又は外来にかかわらずほぼ同じである（2.5.1.1.3 (2) 1) 項参照）。また、心理社会的治療が行われ、断酒の意志を有する患者で、本剤は有効性（断酒維持）を示す。

したがって、心理社会的治療が行われている限り、本剤の有効性が期待されるため、治療形態（入院又は外来）の相違はないと考えている。また、離脱症状の治療形態（入院又は外来）も離脱症状が軽快する限り、本剤の有効性及び安全性に影響はないと考える。

2) 中間施設

「中間施設に入所している者」を除外したが、市販後では対象患者になる場合が考えられる。

国内試験では試験を適切に行うため、専門施設で実施した。しかしながら、中間施設でもアルコール依存症に対する心理社会的治療が行われており、本剤の治療を行うことが可能と考える。

また、中間施設での心理社会的治療は自助グループが中心となるが、断酒の意志を継続させる観点からは、専門施設での心理社会的治療と遜色ないものとする。

3) リスクの高い疾患を合併するアルコール依存症患者

「自殺企図、高度の腎障害、高度の肝障害等を合併している患者」を除外したが、市販後では対象患者となる可能性がある。市販後に想定されるリスクの高い疾患を合併する患者に対しては、慎重に投与する必要があるため、使用上の注意（案）で適正使用のための注意喚起を行う予定である。

2.5.4.3 試験デザイン

2.5.4.3.1 対象患者の選択

国内試験（第 II、III 相）の対象患者は「解毒期を終了しリハビリテーション期に移行しているアルコール依存症患者」とした（2.7.3.1.2 項参照）。また、試験を適切に管理し、評価を適切に行いかつ安全性に配慮するため、選択基準及び除外基準を定めた。主な選択基準及び除外基準とその設定根拠を表 2.5.4.3.1-1 に示す。

表 2.5.4.3.1-1 国内試験（第II、III相）の主な選択基準及び除外基準

基準	内容	設定根拠
選択基準	診断基準：ICD-10 依存症候群の診断基準	試験を適切に管理し、評価を適切に行うため、対象患者の基準を厳格化した
	外来患者	
	断酒継続を望む患者	
	年齢：20歳以上	
除外基準	解毒期治療：入院治療プログラム（完遂又は完遂見込み）	試験を適切に管理し、評価を適切に行うため、関連治療法を均一化した
	中間施設の入所患者	
	薬物治療が必要な精神疾患の合併患者（うつ、精神病、てんかん、躁病）	試験での安全性を確保するため、疾病等でリスクの高い患者を除外した
	てんかんの合併患者	
	自殺企図の既往患者	
	高度の腎障害・肝障害の合併患者	
妊婦、授乳中の患者等		

2.5.4.3.2 試験期間

国内試験（第 II、III 相）の投与期間は、有効性評価が可能な期間として 24 週間とした（2.7.3.1.3 項参照）。国内外の患者の予後は大きく変わらないことから¹⁶⁾、海外試験の有効性（完全断酒率）の推移を参考にした。海外の有効性試験 11 試験（13 試験のうち、ADISA 及び US96.1 を除く）の併合解析結果では、NS-11 群及びプラセボ群共に完全断酒率は退院後約 60 日までに大きく低下し、150 日以降で緩やかであった。有効性評価では有効性（完全断酒率）の変化が比較的安定することが望ましいと考え、150 日以降の 24 週間（168 日）を投与期間とした。

また、本剤による治療では、本剤の投与を終了しても有効性（断酒維持効果）が持続することが期待される。そのため、国内第 III 相試験では、本剤の投与終了後も有効性の持続を検討する Follow-up 期間を設けた。なお、Follow-up 期間は以下の理由から 6 ヶ月（24 週）とした。

国内の入院治療後の予後調査¹⁵⁾では、断酒率は退院後 12～24 ヶ月までに約 20%に減少し、その後安定する。断酒率が安定し始める退院後 12 ヶ月時点で、本剤投与終了後の断酒維持効果を評価することに意義があると考え。すなわち、国内第 III 相試験の Follow-up 期間を 6 ヶ月（24 週）とし、投与期間 6 ヶ月（24 週）と合わせ、試験期間を 12 ヶ月（48 週）とした。

なお、海外試験（第 III 相）での本剤の投与期間は 6～12 ヶ月、Follow-up 期間は 4 週～12 ヶ月であった（表 2.5.4.1-1）。また試験の最長期間は、24 ヶ月（投与期間 12 ヶ月＋Follow-up 期間 12 ヶ月）であり、国内試験と同じ理由により設定されたものと考え。

2.5.4.3.3 有効性評価項目

アルコール依存症の最終的な治療目標は断酒である。国内及び海外の試験では、断酒の状態を評価する指標として、完全断酒率、累積断酒期間率、初回飲酒までの期間、1 週間ごとの断酒率、累積断酒期間、初回再発までの期間、飲酒量、アルコールに対する渴望度等が用いられている（2.7.3.1.4 項参照）。

このうち、完全断酒率を断酒の維持を直接評価する指標として、国内第 III 相試験及び海外主要 3 試験（再解析）の主要評価項目として用いた。また、累積断酒期間率、初回飲酒までの期間を国内第 III 相試験及び海外主要 3 試験（再解析）の副次評価項目として用いた。

なお、各試験の断酒・飲酒の判定基準は 2.7.3.1.4 (1) 項に示す。

(1) 完全断酒率

試験を完了し、試験期間を通じて全て「断酒」と判定した患者を完全断酒者とした。完全断酒率は「有効性解析対象数」に対する「完全断酒者数」の割合とした。

本評価項目は、アルコール依存症の最終的な治療目標の「断酒」を直接評価していることから、真のエンドポイントであり、代替エンドポイントではないと考える。

(2) 累積断酒期間率

累積断酒期間率は、「試験期間」に対する「累積断酒期間」（「断酒」と判定された日の和）の割合とした。なお、各試験の「試験期間」及び「累積断酒期間」の定義は 2.7.3.1.4 (3) 項に示す。

(3) 初回飲酒までの期間

各試験の初回飲酒日の特定方法は 2.7.3.1.4 (4) 項に示す。

2.5.4.3.4 対照群

国内の比較試験（第 II、III 相）の対照群はプラセボとした。その理由は以下の通りである。

アルコール依存症患者の断酒維持を目的とする薬剤は、国内で抗酒薬（ジスルフィラム、シアナマイド）しか承認されていない。抗酒薬は 2 型アルデヒド脱水素酵素を阻害し、飲酒時に不快な状態を誘発する薬剤であり、飲酒欲求そのものを標的としたものではない。一方、本剤の薬理作用発現機序は明確でないが、アルコール依存症に対し、中枢での飲酒欲求（渴望）を抑制し、断酒維持効果を発現すると推測している。

本剤と抗酒薬はどちらもアルコール依存症患者に対する断酒維持効果を目的として使用されるが、作用点が異なり、臨床上の位置付けが異なると考える。すなわち、本剤と既存薬（抗酒薬）の断酒維持効果の比較のみで、薬剤の位置付け（優劣）を検討する意義は低いものと考えている。

したがって、本剤の臨床試験では、既存薬（抗酒薬）を対照とせず、プラセボを対照とし本剤有効性（断酒維持効果）を検証するデザインとした。

なお、海外の比較試験（第 II、III 相）の対照群も全てプラセボであった。

2.5.4.3.5 評価スケールのバリデーションに関する考察

国内外の試験では、有効性評価項目（評価スケール）のバリデーションについて検討していない。しかしながら、以下のように有効性評価項目の信頼性を向上させる方策が考慮されている（2.7.3.1.4 項参照）。

完全断酒率等の断酒の状態を評価する指標（有効性評価項目）は、断酒・飲酒の判定に基づく。そのため、断酒・飲酒の判定の信頼性を向上させることが評価スケールの信頼性の担保につながる。飲酒の有無の記録は患者日記等、患者からの申告によるため、付添人の協力、呼気中アルコール濃度、肝機能検査値等による複数の情報から確認を行い、信頼性を確保している。

国内試験（第 II、III 相）では、図 2.5.4.3.5-1 の手順で患者日記、被験者及び付添人への問診、呼気中アルコール濃度、肝機能検査値を用いて医師が判定を行った。

なお、試験後に第三者判定委員会が実施され、国内第 III 相試験での本判定の妥当性を確認した（2.5.4.7 項参照）。

また、海外試験でも、試験により方法が異なるが、飲酒の有無について複数の情報から確認を行っている（2.7.3.1.4 項参照）。

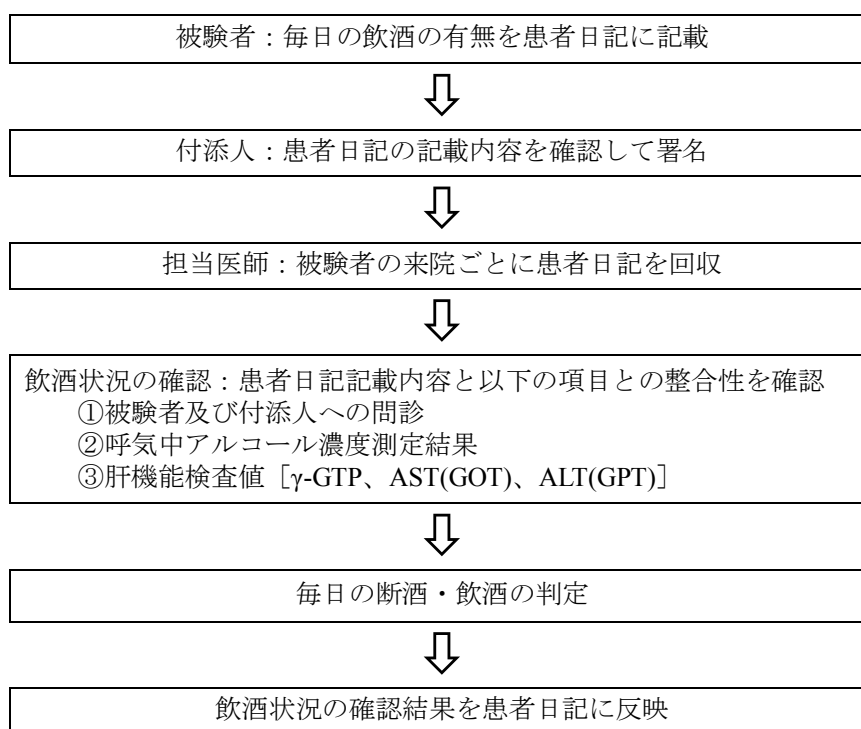


図 2.5.4.3.5-1 断酒・飲酒の判定手順（国内試験）

2.5.4.4 有効性の概要

2.5.4.4.1 国内試験の成績概要

(1) 国内第 III 相比較対照試験（NS11/P3/01）（2.7.6.28 項参照）

アルコール依存症患者を対象に、プラセボを対照としたランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した。プラセボ又は 1998 mg/日を 1 日 3 回に分けて経口投与した。投与期間は 24 週間とし、投与終了後 24 週間の Follow-up 期間を設定した。

その結果、主要評価項目の投与期間の完全断酒率は、プラセボ群 36.0%（59/164 例）及び 1998 mg/日群 47.2%（77/163 例）と 1998 mg/日群はプラセボ群より高く、統計学的に有意であった（ $P=0.0388$ 、 χ^2 検定）。

また、Follow-up 期間も含めた期間の完全断酒率は、プラセボ群 31.1%（51/164 例）及び 1998 mg/日群 38.7%（63/163 例）であり、1998 mg/日群はプラセボ群より高かった。

なお、投与期間の累積断酒日数率（平均値）はプラセボ群 74.2%及び NS-11 群 73.9%であり、Follow-up 期間を含めた期間の累積断酒日数率（平均値）はプラセボ群 62.7%及び NS-11 群 63.9%であった。

(2) 国内第 II 相探索的試験 (NS11/P2/01) (2.7.6.27 項参照)

アルコール依存症患者を対象に、プラセボを対照としたランダム化単盲検並行群間比較試験を実施した。プラセボ、NS-11 1332 mg/日又は 1998 mg/日を 1 日 3 回に分けて経口投与した。投与期間は 24 週間とし、投与終了後 2 週間の Follow-up 期間を設定した。

その結果、投与期間の完全断酒率（追加解析）は、プラセボ群 61.1%（11/18 例）、1332 mg/日群 50.0%（9/18 例）及び 1998 mg/日群 76.5%（13/17 例）であり、1332 mg/日群はプラセボ群より低い値を示したが、1998 mg/日群はプラセボ群より高い値を示した。

また、Follow-up 期間も含めた期間の完全断酒率（追加解析）は、プラセボ群 55.6%（10/18 例）、1332 mg/日群 50.0%（9/18 例）及び 1998 mg/日群 76.5%（13/17 例）であり、1998 mg/日群はプラセボ群より高かった。

なお、投与期間の累積断酒期間率（平均値）は、プラセボ群 96.3%、1332 mg/日群 88.6%及び 1998 mg/日群 98.9%であり、Follow-up 期間を含めた期間の累積断酒期間率（平均値）は、プラセボ群 96.3%、1332 mg/日群 88.4%及び 1998 mg/日群 98.9%であった。

2.5.4.4.2 海外試験の成績概要

海外試験（主要 3 試験、他 10 試験）の本剤投与期間での有効性（完全断酒率、累積断酒期間率）の概要を以下に示す（表 2.7.3.2-1 参照）。

完全断酒率では、評価された 12 試験のうち、ADISA、Ladewig、UKMAS 試験を除いた 9 試験で、NS-11 群がプラセボ群より有意に高い値を示した。

累積断酒期間率では、評価された 11 試験で NS-11 群がプラセボ群より有意に高い値を示した。

また、Follow-up 期間も含めた期間での有効性（完全断酒率、累積断酒期間率）の概要を以下に示す（表 2.7.3.2-2 参照）。

完全断酒率では、評価された 5 試験で NS-11 群がプラセボ群より高い値を示し、3 試験（PRAMA、Poldrugo、Tempesta）で統計学的有意差が認められた。

累積断酒期間率では、評価された 8 試験で NS-11 群がプラセボ群より高い値を示し、3 試験（PRAMA、Tempesta、Barrias）及び US96.1 の 3000 mg/日群で統計学的有意差が認められた。

2.5.4.5 部分集団解析

国内試験及び海外主要 3 試験について、人口統計学的要因（年齢、性、体重）、内因性要因（罹病期間、アルコール依存症の入院治療歴、疾患重症度、腎機能、肝機能）及び外因性要因（併用薬剤、医療機関）別の部分集団別解析を行った（2.7.3.3.3 項参照）。なお、解析は主要評価項目（完全断酒率）をプラセボ群と NS-11 群で比較した。

解析結果の概要を以下に示す。これらの解析結果から、検討した要因の範囲内では、本剤の有効性に影響を及ぼすものはないと考える。

(1) 人口統計学的要因

国内試験では、第 III 相試験の体重 60 kg 未満で、プラセボ群との完全断酒率の差が大きい傾向が認められた。それ以外では、プラセボ群との完全断酒率の差に、年齢、性いずれの原因による差異は認められなかった。

海外主要 3 試験では、Pelc II 試験の低年齢、PRAMA 試験の女性で、プラセボ群との完全断酒率の差が大きい傾向が認められた。それ以外では、プラセボ群との完全断酒率の差に、年齢、性、体重いずれの要因によっても差異は認められなかった。

(2) 内因性要因

国内試験では、第 III 相試験の罹病期間（10 年未満）で、プラセボ群との完全断酒率の差が大きい傾向が認められたが、第 II 相試験では罹病期間（10 年以上）で同様の傾向であった。また、第 II 相及び第 III 相試験では、入院治療回数が多いほどプラセボ群との完全断酒率の差が小さい傾向が認められ、肝機能障害患者の方がプラセボ群との完全断酒率の差が大きい傾向が認められた。それ以外では、プラセボ群との完全断酒率の差に、疾患重症度、腎機能いずれの要因によっても差異は認められなかった。

海外試験では、Pelc II 試験及び PRAMA 試験の罹病期間（10 年以上）で、プラセボ群との完全断酒率の差が大きい傾向が認められた。また、Paille 試験では、肝機能障害の有無によりプラセボ群との完全断酒率の差に差異が認められた。それ以外では、プラセボ群との完全断酒率の差に、罹病期間、肝機能いずれの要因によっても差異は認められなかった。

(3) 外因性要因

国内試験では、プラセボ群との完全断酒率の差に、抗不安薬・鎮静催眠薬使用の有無による差異は認められなかった。また、実施医療機関の間で、完全断酒率に差異は認められたものの、一定の傾向は認められなかった。

海外試験では、Paille 試験で抗不安薬使用の有無により多少の差異が認められた。それ以外では、プラセボ群との完全断酒率の差に、抗うつ薬、抗不安薬及び催眠・鎮静薬の使用の有無による差異は認められなかった。

2.5.4.6 国内第III相試験の有効性に関する考察

国内第 III 相試験で、主要評価項目の「完全断酒率（投与期間）」は、本剤群がプラセボ群より高く、統計学的に有意であった。また、副次評価項目及びその他の評価項目のうち、「完全断酒率（Follow-up 期間も含めた期間）」、「初回飲酒までの期間」及び「1 週間ごとの飲酒の有無（一週間ごとの断酒率）」は、本剤群がプラセボ群を上回る傾向を示した。

しかしながら、「累積断酒日数率」及び「初回再発（60 g 以上飲酒）の有無」は本剤群とプラセボ群で同程度であり、「1 週間ごとの飲酒量」及び「アルコールに対する渴望度」はプラセボ群に比べ本剤群で劣る傾向が認められた。

この結果について、以下のように考えている。

「累積断酒日数率」は、有効性の参考情報の目的で「副次評価項目」として設定した。しかしながら、両群とも半数以上の患者で 100%に近い値を示しており、プラセボ群と明確な差を確認できる評価項目ではなかったと考えている。

「1 週間ごとの飲酒量」、「初回再発（60 g 以上飲酒）の有無」及び「アルコールに対する渴望度」は、有効性の探索的な検討目的で「その他の有効性評価項目」として設定した。

「1 週間ごとの飲酒量」及び「初回再発（60 g 以上飲酒）の有無」では、アルコール依存症患者において正確な飲酒量の調査は困難であった。またそれに伴い、純アルコール量 60 g 以上の飲酒が正確に検出されていなかったと推察する。したがって、本評価項目において有効性を評価するためには、十分な精度のデータが得られなかったと考えている。

「アルコールに対する渴望度」では、ベースライン時から低値を示していた。また、渴望度は来院時に調査しており、飲酒時の状態を正確に反映していないと推察する。したがって、有効性を検討するための適切な評価項目ではなかったと考えている（1.13.2 項参照）。

以上のことから、副次評価項目及びその他の評価項目の成績は、主要評価項目の成績に影響を及ぼすものでなく、国内第 III 相試験での有効性（完全断酒率）は検証できたものとする。

2.5.4.7 国内第III相試験における測定項目の妥当性

国内第 III 相試験における飲酒の有無の判定の妥当性を確認するため、試験終了後、当該試験に参加していないアルコール依存症専門医で構成された第三者判定委員会にて、全症例を対象として治験薬投与期間における飲酒の可能性の有無について検討した（2.7.3.3.4 項参照）。その結果について、概括する。

(1) 第三者判定委員会の判定による有効性（完全断酒率）

「飲酒の可能性なし」と判定された投与期間完了例（完全断酒例に相当）は、プラセボ群 51.8%（85/164 例）、1998 mg/日群 55.8%（91/163 例）であり、1998 mg/日群がプラセボ群に比較して 4.0%高かった。

また、第三者判定委員会の判定を加味した本試験の完全断酒率は、プラセボ群 35.4% (58/164 例)、1998 mg/日群 46.0% (75/163 例) であった。両群間に統計学的有意差は認められなかったが ($P=0.05004$)、1998 mg/日群がプラセボ群より高い値を示し、本試験の結果と同じ傾向と考えられた。

(2) 飲酒の有無の判定の妥当性

第三者判定委員会では、肝機能検査値、呼気中・血中アルコール濃度等の客観的な指標を基に、アルコール依存症治療の専門医が、盲検下で飲酒の有無を評価した。

本試験の完全断酒例のうち、第三者判定委員会で「飲酒の可能性あり」と判定された症例は 3 例 (プラセボ群 1 例、1998 mg/日群 2 例) であった。これらは、肝機能検査値の推移から飲酒に伴う肝機能異常値が強く疑われると判定された。

一方、本試験で「飲酒あり」とされた症例のうち、第三者判定委員会で「飲酒の可能性なし」と判定されたものは 43 例 (プラセボ群 27 例、1998 mg/日群 16 例) であった。なお、本試験ではこのうち 42 例が患者の日記の記載から「飲酒あり」と判定され、残りの 1 例は付添人の問診から「飲酒あり」と判定された。

以上のことから、肝機能検査値等の客観的な指標のみでは飲酒の有無を正確に判定することは難しく、患者及び付添人から得られる情報が判定において重要であることが示唆された。したがって、飲酒の有無の判定では、被験者及び付添人から得られる情報に、肝機能検査値、呼気中アルコール濃度等の客観的な指標を加味して判定することにより、信頼性の向上につながると考える。

国内第 III 相試験は、被験者及び付添人から得られる情報も含めて医師が飲酒の有無の判定を行っており (2.5.4.3.5 項参照)、第三者判定委員会の結果からも、飲酒の有無の判定の妥当性が確認できたものと考えられた。

2.5.4.8 長期投与時の有効性及び耐薬性

国内第 III 相試験では、本剤の投与期間は 24 週で、投与終了後 24 週の Follow-up 期間を設けた。全期間で、投与開始日から初回飲酒日までの日数を、投与群別に Kaplan-Meier 法で推定した (2.7.3.5 項参照)。その結果、いずれの期間においても、NS-11 群の完全断酒率はプラセボ群に比較して高かったことから、24 週の投与期間中に本剤の有効性が維持され、さらに本剤の投与を終了しても 24 週は有効性が維持されることが示唆された。

また、投与期間中で、投与回数の増加により NS-11 群とプラセボ群の完全断酒率の差が小さくなっていないことから、本剤の耐薬性の発現は否定できるものと考えている。

なお、海外の臨床試験 (PRAMA) では 48 週の投与期間中に本剤の有効性が維持され、投与終了後 48 週も有効性が維持されることが確認されている。また、耐薬性の発現も示唆されていない。

2.5.4.9 至適血漿中濃度

本剤の至適血漿中濃度は、国内外で検討されていない。

国内第 II 相試験では、一部のアルコール依存症患者（1332 mg/日群 19 例、1998 mg/日群 17 例）で、血漿中濃度と有効性について検討を行った（2.7.2.2.2.1 (3) 項参照）。その結果、有効性を示した患者（完全断酒）の血漿中濃度（4、12、24 週もしくは中止時）は、1332 mg/日群 9 例で 0~1280 ng/mL、1998 mg/日群 13 例で 74.4~2240 ng/mL であった。一方、有効性を示さなかった患者（飲酒あり）は 1332 mg/日群 8 例で 0~567 ng/mL、1998 mg/日群 4 例で 121~543 ng/mL であった。本剤の有効性と血漿中濃度の関係は明確でなかったが、有効性を示した患者の血漿中濃度の方が高い傾向が認められた。

2.5.4.10 観察された効果の臨床的意義

国内第 III 相試験で、本剤（1998 mg/日）とプラセボの完全断酒率（主要評価項目）の差は本剤投与終了時点（投与期間 6 ヶ月）で 11.3%であった。

アルコール依存症の最終的な治療目標は断酒である。国内での断酒の成功率（断酒率）は 20~30%程度であり、多くのアルコール依存症患者が入院治療後に再飲酒する。また、断酒率は入院治療後 12~24 ヶ月間で約 20%に減少し、その後安定する。したがって、断酒を少しでも継続させることが望まれている。

国内第 III 相試験での完全断酒率のプラセボとの差 11.3%は、20~30%程度である断酒率を 30~40%程度に改善できることを示している。すなわち、この断酒維持効果の大きさは臨床的に意義があると考えている。

なお、投与終了後 6 ヶ月時点（Follow-up 期間終了時点）の完全断酒率の差は 7.6%であった。

また、海外主要 3 試験（Pelc II、PRAMA、Paille）の NS-11（1998 mg/日）とプラセボの完全断酒率（再解析での主要評価項目）の差を表 2.5.4.10-1 に示す。投与期間、Follow-up 期間が異なるため、単純な差の比較はできないが、国内試験での差は海外試験と遜色ないものと考えている。

表 2.5.4.10-1 断酒維持効果（完全断酒率：%）

	試験名	治療終了時				Follow-up 期間終了時			
		投与期間 (月)	プラセボ	NS-11 (1998 mg/日)	差 ^b	Follow-up 期間 (月)	プラセボ	NS-11 (1998 mg/日)	差 ^b
国内	NS11/P3/01	6	36.0	47.2	11.3	6	31.1	38.7	7.6
海外	Pelc II ^a	3	13	38	25	—	—	—	—
	PRAMA ^a	12	13	28	15	12	17	40	23
	Paille ^a	12	9	16	7	6	9	15	6

a：海外主要 3 試験の治療終了時は再解析（ISE）の完全断酒率、Follow-up 期間終了時は再解析前の完全断酒率

b：NS-11（1998 mg/日）の完全断酒率とプラセボの完全断酒率との差

2.5.4.11 代替エンドポイント

アルコール依存症の最終的な治療目標は断酒である。国内臨床試験（第 III 相）の主要評価項目は完全断酒率であり、最終的な治療目標の「断酒」を直接評価している。

すなわち、国内臨床試験（第 III 相）の主要評価項目は真のエンドポイントであり、代替エンドポイントではないと考える。また、本主要評価項目（完全断酒率）で示された断酒維持効果の大きさ（本剤とプラセボとの差 11.3%）は臨床的に意義があると考えている。

したがって、本剤の臨床上のベネフィットは、アルコール依存症の最終的な治療目標「断酒」の維持であり、断酒の成功率（断酒率）を約 10%改善することが期待される。

2.5.4.12 特別な患者集団における有効性

本剤の特別な患者集団は、高齢者、腎障害患者、肝障害患者と考えている。いずれも投与に注意が必要であり、使用上の注意（案）で注意喚起を行う（2.5.6.3 項参照）。これらの患者集団での有効性を以下に概括する。

(1) 高齢者

国内試験成績（完全断酒率）を年齢別（65 歳未満、65 歳以上）に部分集団解析を行った結果、年齢により完全断酒率に差は認められなかった（2.7.3.3.3.1 (1) 項参照）。

したがって、高齢者での本剤の有効性は期待できると考えている。

(2) 腎障害患者

国内試験（第 II 相、第 III 相）では高度の腎障害患者は除外した。軽度及び中等度の腎障害患者では、第 II 相で 2 例、第 III 相で 9 例に本剤が投与された。これらの患者の有効性が腎機能正常患者と異なる傾向は認められなかった（2.7.3.3.3.2 (4) 項参照）。

したがって、軽度及び中等度の腎障害患者での本剤の有効性は期待できると考えている。

(3) 肝障害患者

国内試験（第 II 相、第 III 相）では高度の肝障害患者は除外した。軽度及び中等度の肝障害患者では、第 II 相で 17 例、第 III 相で 75 例に本剤が投与された。その結果、肝障害患者の方が肝機能正常患者よりプラセボとの完全断酒率の差が大きい傾向が認められた（2.7.3.3.3.2 (5) 項参照）。

したがって、軽度及び中等度の肝障害患者での本剤の有効性は期待できると考えている。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 NS-11 が属する薬理学的分類に特徴的な有害事象

本剤の有効成分「アカンプロサートカルシウム」は、アルコール依存で増加したグルタミン酸作動性神経活動を抑制することで薬理作用を発現することが示唆されている。すなわち、本剤は中枢神経系に作用する薬剤であることから、依存性、離脱症状等の精神・神経系の事象が予想される。

2.5.5.2 特定の有害事象をモニターするための特別な方法

本剤の依存性及び離脱症状を検討するため、国内の臨床試験（第 II 相、第 III 相）では、依存性調査を行った。

2.5.5.3 非臨床での毒性学的情報

以下の毒性試験の結果から、本剤を適正に使用する限り、安全性に問題はないと考える。なお、本薬の臨床での投与量は、体重を 60 kg とすると、33.3 mg/kg/日（1998 mg/60 kg/日）である。

単回投与毒性試験では、マウスの LD₅₀ は 8370 mg/kg、ラットは 6160 mg/kg であり、一過性の反応性低下及び摂餌量の減少ないし軽度な体重増加抑制が認められた。また、概略の致死量は、ウサギで 600 mg/kg 超、イヌで 5000 mg/kg 超であり、主に便性状の変化（軟便、下痢便等）が認められた。反復投与毒性試験では、ラットの無毒性量は 3 ヶ月間試験で 2400 mg/kg、26 週間試験で 320 mg/kg 未満であった。イヌでは、4 週間試験で 750 mg/kg 未満、26 週間試験で 250 mg/kg 未満、39 週間試験で 80 mg/kg であった。軟便、下痢便などの便性状の変化及び体内カルシウム量の上昇に基づく変化が認められた。

また、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及び依存性試験では、いずれも本薬による影響は認められなかった。

2.5.5.4 患者集団の特徴及び曝露の程度

2.5.5.4.1 対象となった患者集団の特徴

(1) 安全性データベース

安全性評価の併合解析集団は、「国内比較試験」、「海外短期比較試験」及び「海外長期比較試験」とした。併合した試験は表 2.5.5.4.1-1 のとおりである。なお、海外比較試験の有害事象については収集方法（患者からの自発的な報告、チェックリスト）ごとに併合解析を行った。

表 2.5.5.4.1-1 安全性データベースの概要

併合解析集団	併合した試験	投与期間
国内比較試験	NS11/P2/01、NS11/P3/01	24 週
海外短期比較試験	Pelc II、ADISA、BENELUX、Ladewig、Poldrugo、Tempesta、UKMAS、US96.1	6 ヶ月（26 週）以下
海外長期比較試験	PRAMA、Paille、Barrias、Besson、Lesch	約 1 年

また、市販後の安全性評価には、1995年1月31日～2003年2月28日の安全性報告をまとめた安全性データベース（ISS 8.8.24.14 CIOMS II report : 5.3.5.3-5）と、2002年～2011年の定期的安全性最新報告 PSUR（periodic safety update report : 5.3.6）を用いた。

(2) 患者集団の特徴

1) 試験で除外した患者集団

国内比較試験では、試験での安全性を確保するため、疾病等でリスクの高い患者を除外した（表 2.5.4.3.1-1）。除外患者のうち、市販後でも本剤の投与の制限もしくは注意が必要な患者集団（腎障害、肝障害、妊婦等）については、使用上の注意（案）で注意喚起する予定である。

海外比較試験でも疾病等でリスクの高い患者を除外しており、そのうち市販後で本剤投与に留意すべき患者集団には、添付文書で注意喚起している。

2) 国内比較試験

プラセボ群及び全 NS-11 群の平均年齢は 52.7 歳及び 51.7 歳、男性割合は 89.6%及び 87.9%、平均体重は 60.4 kg 及び 60.2 kg であり、背景因子の分布はほぼ同様であった。また、アルコール依存症関連の特性（罹病期間、アルコール依存症の入院治療歴、振戦せん妄有無、アルコール離脱けいれん有無）に、プラセボ群と全 NS-11 群で大きな相違はなかった。

3) 海外比較試験

海外短期比較試験では、プラセボ群及び全 NS-11 群の平均年齢は 43.5 歳及び 43.1 歳、男性割合は 76%及び 79%、平均体重は 73.0 kg 及び 73.7 kg であり、背景因子の分布はほぼ同様であった。

海外長期比較試験では、プラセボ群及び全 NS-11 群の平均年齢は 41.8 歳及び 42.3 歳、男性割合は 84%及び 80%、平均体重は 72.1 kg 及び 70.8 kg であり、背景因子の分布はほぼ同様であった。

また、いずれも、アルコール依存症関連の特性（罹病期間、直近の平均 1 日飲酒量、離脱治療歴、アルコール依存症関連の家族歴、ベースライン時の肝機能検査値異常有無）に、プラセボ群と全 NS-11 群で大きな相違はなかった。

2.5.5.4.2 曝露の程度

(1) 国内比較試験

国内比較試験では、アルコール依存症患者 182 例にプラセボを平均 139.7 日（約 20 週間）、199 例に NS-11 を平均 135.1 日（約 19 週間）投与した。NS-11 は 19 例に NS-11 1332 mg/日を平均 124.1 日（約 18 週間）、180 例に 1998 mg/日を平均 136.2 日（約 19 週間）投与した。

24 週以上投与した患者の割合は、プラセボ群の 66.5%、全 NS-11 群の 68.8%を占め、服薬遵守率（平均値）は 95～98%であった。

(2) 海外比較試験

海外短期比較試験では、アルコール依存症患者 1218 例にプラセボを平均 16.2 週間、1346 例に NS-11 を平均 16.2 週間（135 例に NS-11 1332 mg/日を平均 12.7 週間、1128 例に 1998 mg/日又は 2000 mg/日を平均 16.5 週間、83 例に 3000 mg/日を平均 16.9 週間）投与した。

海外長期比較試験では、アルコール依存症患者 744 例にプラセボを平均 29.9 週間、926 例に NS-11 を平均 33.6 週間（305 例に NS-11 1332 mg/日を平均 34.7 週間、621 例に 1998 mg/日を平均 33.1 週間）投与した。

2.5.5.5 比較的良好とみられる重篤でない有害事象

(1) 国内比較試験

因果関係を問わない有害事象発現率はプラセボ群で 69.8%（127/182 例）、全 NS-11 群で 77.4%（154/199 例）認められ、NS-11 の用量別では 1332 mg/日群 63.2%（12/19 例）及び 1998 mg/日群 78.9%（142/180 例）であった。

全 NS-11 群で高頻度（5%以上）に発現した事象は、鼻咽頭炎 30.7%、下痢 25.1%、頭痛 7.5% であった。このうち、鼻咽頭炎はプラセボ群の 31.3%と同等であったが、下痢及び頭痛はプラセボ群の 15.4%及び 2.2%よりも高かった。因果関係を否定できない有害事象発現率は、プラセボ群で 14.3%（26/182 例）、全 NS-11 群で 18.6%（37/199 例）認められ、NS-11 の用量別では 1332 mg/日群 15.8%（3/19 例）及び 1998 mg/日群 18.9%（34/180 例）であった。高頻度（5%以上）に発現した因果関係が否定できない有害事象は下痢のみであり、プラセボ群 5.5%に対し全 NS-11 群 14.1%と NS-11 群で発現率が高かった。

(2) 海外比較試験

1) 患者からの自発的な報告による有害事象収集

海外短期比較試験では、全 NS-11 群で高頻度（発現率 5%以上）に認められた有害事象は下痢 20%、頭痛 14%、不眠症 8%、腹痛 7%、感染、無力症が各 6%及び悪心 5%であった。全 NS-11 群でプラセボ群より発現率が有意に高かった有害事象は、下痢及び鼓腸であった。因果関係が否定できない有害事象で高頻度（発現率 5%以上）に認められたのは、下痢及び頭痛であった。下痢の発現率は、プラセボ群 8%に対し全 NS-11 群 18%と NS-11 群で発現率が高かったが、頭痛の発現率は両群で 7%と同等であった。

海外長期比較試験では、全 NS-11 群で高頻度（発現率 5%以上）に認められた有害事象は飲酒/再発 12%、下痢 10%、うつ病 6%、頭痛、無力症、腹痛、不眠症及びそう痒症が各 5%であった。そのうち、全 NS-11 群でプラセボ群より発現率が有意に高かった有害事象は下痢のみであった。因果関係が否定できない有害事象で高頻度（発現率 5%以上）に認められたのは下痢のみであり、プラセボ群 4%に対し全 NS-11 群 8%と NS-11 群で発現率が高かった。

2) チェックリストによる有害事象収集

海外短期比較試験では、全 NS-11 群で高頻度（発現率 5%以上）に認められた有害事象は、不眠症 27%、無力症、神経過敏が各 15%、下痢 14%、健忘 11%、食欲不振、思考異常、発汗が各 10%、頭痛、口内乾燥、傾眠、リビドー減退が各 9%、腹痛、錯感覚が各 8%、背部痛、筋肉痛、血管拡張、そう痒症が各 7%、動悸、浮動性めまいが各 6%、悪寒、呼吸困難、視覚異常、インポテンスが各 5%であった。そのうち、全 NS-11 群でプラセボ群より発現率が有意に高かった有害事象は、下痢及び不眠症であった。因果関係を否定できない有害事象で、全 NS-11 群に高頻度（発現率 5%以上）で認められたのは、下痢 11%、不眠症 8%、口内乾燥 6%、無力症、腹痛が各 5%であった。そのうち、下痢の発現率はプラセボ群 4%、全 NS-11 群 11%であり、NS-11 群で発現率が高かったが、下痢以外の発現率はプラセボ群と大きな差異はなかった。

海外長期比較試験では、全 NS-11 群で高頻度（発現率 5%以上）に認められた有害事象は、不眠症 24%、無力症 15%、下痢、神経過敏、発汗が各 14%、傾眠、思考異常が各 13%、リビドー減退、健忘が各 12%、食欲不振、口内乾燥が各 11%、頭痛、錯感覚が各 10%、腹痛 7%、そう痒症、視覚異常が各 6%、悪心、筋肉痛、味覚倒錯、インポテンスが各 5%であった。そのうち、全 NS-11 群でプラセボ群より発現率が有意に高かった有害事象は、下痢のみであった。因果関係を否定できない有害事象で高頻度（発現率 5%以上）に認められたのは、下痢 9%、傾眠、口内乾燥が各 5%であった。そのうち、下痢の発現率はプラセボ群 2%に対し全 NS-11 群 9%であり、NS-11 群で発現率が高かったが、下痢以外の発現率はプラセボ群と大きな差異はなかった。

2.5.5.6 重篤な有害事象

2.5.5.6.1 死亡

(1) 国内比較試験

投与期間中に、NS-11 投与群で死亡は認められなかった。プラセボ群で 2 例の死亡（肝硬変による死亡 1 例及び急性心不全・肺炎による死亡 1 例）が認められた。

(2) 海外比較試験

投与期間中に、4234 例中 21 例の死亡が認められた。事故などによる二次的な死亡 7 例（プラセボ群 3 例、NS-11 群 4 例）、自殺 5 例（プラセボ群 2 例、NS-11 群 3 例）、心臓又は血管系に起因する死亡 4 例（プラセボ群 2 例：肥大及び心停止、NS-11 群 2 例：腸間膜閉塞及びショック）、肝疾患の二次的死亡 2 例（プラセボ群 1 例：肝不全、NS-11 群 1 例：吐血）、突然死 2 例（各群 1 例ずつ）並びに自然死（NS-11 群：死亡）1 例であった。そのうち事故による死亡 5 例（プラセボ群 3 例、NS-11 群 2 例）、肝不全 1 例、腸間膜閉塞 1 例は治験薬との因果関係が不明もしくは評価不能であったが、それ以外の因果関係は否定された。

2.5.5.6.2 死亡以外の重篤な有害事象

(1) 国内比較試験

NS11/P2/01 試験では、プラセボ群 1 例に肺炎が認められた。

NS11/P3/01 試験では、プラセボ群 11 例、NS-11 1998 mg/日群 11 例にその他の重篤な有害事象が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。その内訳は、プラセボ群で骨折、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、関節拘縮及び腸炎が各 1 例、NS-11 1998 mg/日群で急性胆嚢炎、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が各 1 例であった。

(2) 海外比較試験

海外短期比較試験での重篤な有害事象の発現率はプラセボ群で 5% (59/1218 例)、全 NS-11 群で 7% (95/1346 例) であり、NS-11 用量別では、1332 mg/日群 11% (15/135 例)、1998/2000 mg/日群 7% (75/1128 例) 及び 3000 mg/日群 6% (5/83 例) であった。飲酒/再発や離脱症候群以外で認められた主な重篤な有害事象は、うつ病、自殺企図、自殺念慮、企図的過量投与 (いずれも発現率<1%) であり、いずれも全 NS-11 群の発現例数がプラセボ群より多かった。

海外長期比較試験での重篤な有害事象の発現率はプラセボ群で 11% (84/744 例)、全 NS-11 群で 14% (126/926 例) であり、NS-11 用量別では、1332 mg/日群 18% (54/305 例) 及び 1998 mg/日群 12% (72/621 例) であった。飲酒/再発や離脱症候群以外で認められた主な重篤な有害事象は、うつ病、自殺企図、処置 (発現率は各 1%)、企図的過量投与、痙攣、事故による外傷及び骨折 (各<1%) であり、うつ病以外は全 NS-11 群の発現例数がプラセボ群より多かった。

2.5.5.6.3 その他の重要な有害事象

(1) 国内比較試験

1) 中止に至った有害事象

2 例以上に認められた有害事象は、プラセボ群の発疹 1.1% (2/182 例) のみであった。NS-11 群でのみ認められた有害事象は、小腸癌、前立腺癌、不安、不眠症、頭痛、感覚鈍麻、精神運動亢進、下痢及び急性胆嚢炎が各 1 例 (0.5%) であり、そのうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、不安、頭痛、精神運動亢進及び下痢であった。

2) 高度な有害事象

高度で非重篤な有害事象は、NS-11 1998 mg/日群の γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加・尿中ウロビリノーゲン増加 1 例のみであった。この患者はアルコール依存症の悪化により、投与 4 週後に肝機能検査値の異常変動を示し、治験薬投与を中止した。

(2) 海外比較試験

1) 中止に至った有害事象

海外短期比較試験で、全 NS-11 群で 5 例以上に認められた有害事象は、下痢、うつ病、悪心、腹痛、頭痛、嘔吐、自殺企図、飲酒/再発及び不安であり、腹痛を除いて全 NS-11 群の発現がプラセボ群よりも多く認められた。また、全 NS-11 群で発現率が 1%以上認められたのは下痢のみ（プラセボ群<1%、全 NS-11 群 2%）であった。

海外長期比較試験で、全 NS-11 群で 5 例以上に認められた有害事象は、下痢、腹痛、骨折、うつ病であり、うつ病を除いて全 NS-11 群の発現がプラセボ群よりも多く認められた。また、全 NS-11 群で発現率が 1%以上認められたのは下痢のみ（プラセボ群<1%、全 NS-11 群 1%）であった。

2) 高度な有害事象（患者からの自発的な報告による収集）

海外短期比較試験で、全 NS-11 群で発現率が高かった有害事象は下痢、頭痛が各 3%、不眠症、嘔吐が各 2%であった。プラセボ群と比較して全 NS-11 群で 1%以上発現率が高かったのは、下痢（プラセボ群 2%、全 NS-11 群 3%）及び悪心（プラセボ群<1%、全 NS-11 群 1%）であった。

海外長期比較試験で、最も発現率が高かった有害事象は下痢（プラセボ群 2%、全 NS-11 群 2%）であり、プラセボ群と比較して全 NS-11 群で 1%以上発現率が高い有害事象は認められなかった。

2.5.5.7 各試験結果の類似性及び相違点

国内の臨床試験では、第 II 相、第 III 相ともに、本剤で「比較的良好にみられる重篤でない有害事象」は鼻咽頭炎、下痢、頭痛であり、両試験の安全性の結果に大きな相違はないと考えている。

海外試験の患者からの自発的な報告による有害事象収集では、下痢、頭痛に加え、短期試験で不眠症、腹痛、感染、無力症、悪心がよくみられた。長期試験でさらに、うつ病及びそう痒症がみられた。

また、海外試験のチェックリストによる有害事象収集では、それ以外の有害事象として、短期・長期試験で神経過敏、健忘、食欲不振、思考異常、発汗、口内乾燥、傾眠、リビドー減退、錯感覚等がみられた。

海外試験でみられた多くの有害事象は、アルコール依存症（基礎疾患）に合併する症状と考えられる。本剤に起因する有害事象は下痢及びその関連症状であり、国内外の試験間で大きな相違はないと考えている。

また、国内外で重篤な有害事象として、自殺企図、自殺念慮等の自殺関連の有害事象が認められた。アルコール依存症（基礎疾患）に合併し、生命にかかわる症状のため、本剤による治療では、国内外ともに十分注意すべき事象である。

以上のことから、国内外の試験結果に基づき、本剤の安全性を評価することは可能と考えている。

2.5.5.8 部分集団における有害事象発現率の差異

(1) 内因性要因

有害事象発現への内因性要因（年齢、性別、人種、体重、アルコール依存症の罹病期間及び疾患重症度、並びに肝及び腎機能）による影響を部分集団別解析にて検討した。その結果、いくつかの要因で有害事象発現率に差が認められたが、いずれも本剤の安全性評価に重要な差ではないと考えている。

したがって、検討した内因性要因の範囲では、有害事象発現の観点から、本剤の使用に注意すべき要因に関する情報は無いと考える。

(2) 外因性要因

有害事象発現への外因性要因（併用薬の有無）による影響を検討した。その結果、海外比較試験では、精神・神経系薬剤（抗うつ薬、抗不安薬、催眠・鎮静薬）を併用した患者が併用しなかった患者に比較して、神経系の有害事象の発現率が高かった。また、抗うつ薬を併用した全 NS-11 群で、自殺企図、体重増加、体重減少、不安及び口内乾燥の発現率が高かったが、それ以外ではいずれの有害事象もプラセボ群と全 NS-11 群間では発現率に大きな差はなかった。

国内比較試験では、抗不安薬・鎮静催眠薬を併用した全 NS-11 群で、不眠症の発現率が高かった。

精神・神経系症状は、アルコール依存症（基礎疾患）に合併する症状であり、精神・神経系薬剤の併用の有無は、外因性要因として留意すべき要因と考える。

2.5.5.9 投与量、投与期間と有害事象

2.5.5.9.1 投与量

(1) 国内比較試験

国内試験での有害事象（因果関係問わず）の発現率はプラセボ群で 69.8%（127/182 例）、1332 mg/日群 63.2%（12/19 例）及び 1998 mg/日群 78.9%（142/180 例）であった。また、鼻咽頭炎は各々 31.3%、26.3%、31.1%、頭痛は 2.2%、15.8%、6.7%、下痢は 15.4%、26.3%、25.0%であった。

NS-11 1332 mg/日群の症例数は 19 例であり、投与量別の有害事象の比較検討は困難と考えるが、投与量による有害事象の発現に一定の傾向はみられなかった。

(2) 海外比較試験

海外短期比較試験での有害事象（因果関係問わず、自発的な報告）の発現率は、プラセボ群で 58%（685/1186 例）、1332 mg/日群で 62%（78/126 例）、1998/2000 mg/日群で 60%（669/1108 例）及び 3000 mg/日群で 88%（73/83 例）であった。また、下痢は各々 12%、10%、19%、40%、頭痛は 13%、6%、14%、24%、不眠症は 7%、17%、7%、11%であった。

なお、3000 mg/日群は US96.1 試験のみで実施されており、US96.1 試験の有害事象発現率は全体的に高く、プラセボ群 85%、2000 mg/日群 86%であった。

海外長期比較試験では、プラセボ群で 52% (270/520 例)、1332 mg/日群で 63% (170/271 例) 及び 1998 mg/日群で 56% (241/431 例) であった。また、下痢は各々 6%、10%、10%、頭痛は 6%、5%、4%、不眠症は 7%、4%、5% であった。

海外試験でも、投与量による有害事象の発現に一定の傾向はみられなかった。

2.5.5.9.2 投与期間

(1) 国内比較試験

鼻咽頭炎は、いずれの期間でも発現率が高かったが、それ以外の事象は投与初期 (4 週以下) での発現率が高く、投与後期に初発する事象及び投与期間により発現率が高まる事象はなかった。

全 NS-11 群の下痢発現率は、投与開始から 4 週までの 4 週間で 18.6% と高く、その後は 5~8 週で 2.1%、9~13 週で 3.6%、14 週以上で 2.0% と減少した。

(2) 海外比較試験

下痢は、短期試験及び長期試験ともに投与初期の 4 週間に最も発現率が高く、その後徐々に減少する傾向を示した。また、短期比較試験の下痢及び鼓腸は、投与初期の 4 週間にプラセボ群に対して NS-11 群で高い発現傾向を示したが、その後は群間の差は減少した。特に、下痢の発現率では群間差が大きく、投与初期 (0~<4 週目) でプラセボ群 10% に対し全 NS-11 群 21% と NS-11 群で発現率が 2 倍以上高かった。しかしながら、4~<8 週目にはプラセボ群 3% 及び全 NS-11 群 6%、8~<13 週目で 4% 及び 5%、13~<26 週目 3% 及び 5% と投与後期には群間の差は減少した。

2.5.5.10 長期投与時の安全性

本剤の基本的な投与期間は 24 週と考えている。「致命的でない疾患の治療のために長期間の投与 (6 ヶ月以上にわたり継続的に、又は繰り返し間歇的に) が想定される新医薬品」には該当せず、ICH E1 ガイドラインに規定された長期投与時の安全性確認試験を行っていない。

なお、国内比較試験では、アルコール依存症患者 199 例 [19 例に NS-11 1332 mg/日を平均 124.1 日 (約 18 週間)、180 例に 1998 mg/日を平均 136.2 日 (約 19 週間)] に NS-11 を平均 135.1 日 (約 19 週間) 投与し、本剤 24 週間投与時の安全性を確認した。

また、海外長期比較試験では、アルコール依存症患者 926 例に NS-11 を平均 33.6 週間 (305 例に NS-11 1332 mg/日を平均 34.7 週間、621 例に 1998 mg/日を平均 33.1 週間) 投与しており、本剤 12 ヶ月間投与時の安全性を確認している。

2.5.5.11 有害事象の予防、軽減、管理方法

(1) 下痢

下痢は本剤に起因する有害事象と考えられ、高頻度に発現する。しかし、程度はほとんどが軽度又は中等度であり、無処置もしくは整腸剤等の投与で回復し、本剤の投与は継続可能であった。

したがって、本有害事象に対する予防は特に必要なく、発現した場合には、経過観察とし、症状により、整腸剤投与を行うことで、管理可能と考える。

(2) 自殺関連（神経系及び精神障害）

国内外の臨床試験で、自殺に関連する有害事象が発現した。また、神経系及び精神障害関連の有害事象のうち、不眠症及びうつ病が高頻度に発現し、これらも自殺に関連する有害事象と考えられる。これらの多くは、アルコール依存症（基礎疾患）に合併する症状と考えられる。なお、本剤のその発現への影響は不明である。

自殺に関連する有害事象は生命に関わる安全上重大な事項であり、本剤での治療において十分注意すべきと考える。

したがって、本剤の治療前には、患者の既往歴等から自殺念慮又は自殺企図について十分確認し、本剤での治療中には、患者の状態を十分に観察し、家族等への注意喚起等、患者の管理を慎重かつ十分に行う必要があると考える。

なお、使用上の注意（案）で、本有害事象に関する注意喚起を行う予定である（2.5.6.1.2 (2) 項参照）。

2.5.5.12 過量投与、依存性、反跳現象及び乱用

2.5.5.12.1 過量投与

海外の安全性調査（市販後及び臨床試験）では、29例の過量投与が報告された（2.7.4.5.5 項参照）。多くは他の併用薬剤やアルコールと共に服用していた。NS-11 単独もしくはアルコールとの併用での過量投与では腹痛あるいは下痢が各 1 例認められたが、いずれも回復した。また、NS-11 の過量投与（最高 56 g）報告のうち、5 例は無症状であった。

2.5.5.12.2 依存性

国内比較試験で、治験薬投与期間終了時（24 週後）に依存性調査 A を用いて本剤の依存性を調査した（2.7.4.5.6 項参照）。その結果、本剤に明らかな依存性は認められなかった。

また、市販後安全性情報や公表論文で、本剤の薬物依存性の情報は報告されていない。

なお、非臨床試験でも、本薬は精神依存形成能を有さないことが示唆されている。

2.5.5.12.3 離脱症状及び反跳現象

国内比較試験で、依存性調査票 B 及び離脱症状調査票（第 III 相試験のみ）を用いて本剤の離脱症状を検討した（2.7.4.5.7 項参照）。その結果、本剤に離脱症状は認められなかった。また、

第 III 相試験で本剤投与終了後 24 週間（Follow-up 期間）に発現した有害事象に、離脱症状や反跳現象を疑わせる事象はなかった。

また、海外臨床試験でも投与中止後の離脱症状の報告はなかった。PRAMA 試験では依存性調査が行われ、本剤投与終了後（Follow-up 期間）に離脱症状及び反跳現象は認められなかった。

2.5.5.12.4 乱用

海外では、アルコール依存症患者（9000 例以上）を対象とした臨床試験（60 試験以上）で、本剤の乱用は報告されていない（2.7.4.5.6 項参照）。

また、市販後安全性情報や公表論文で、本剤の乱用の情報は報告されていない。

2.5.5.13 外国における市販後使用経験

2.5.5.13.1 外国における使用経験

NS-11 は、1987 年にフランスで最初に承認されて以来、2012 年 10 月現在までに 28 カ国で承認され、24 カ国において販売されている。

(1) 市販後安全性データの解析

1995 年 1 月 31 日～2003 年 2 月 28 日の海外市販後安全性データの解析（ISS）では、NS-11 の使用推定患者数は 160 万人以上で、294 例 482 件の有害事象が報告された（2.7.4.6 (1) 項参照）。そのうち 95 例 194 件が重篤な有害事象であった。5 例以上報告された重篤な有害事象は、自殺企図/企図的過量投与 14 例（3%）、死亡 10 例（2%）、痙攣 7 例（1%）、低ナトリウム血症 6 例（1%）、肝炎 6 例（1%）、薬物相互作用 5 例（1%）であった。

(2) 定期的安全性最新報告（Periodic Safety Update Reports : PSURs）

PSUR10～19 で、2002 年 8 月 1 日～2011 年 7 月 31 日の市販後安全性情報が報告されている（2.7.4.6 (2) 項参照）。

死亡は 15 例〔重篤な肝疾患 4 例、重篤な心疾患 2 例、生後 8 週の乳児の死亡、急性アルコール中毒による体位性窒息、多薬過量投与による死亡、自殺既遂、突然死、重篤な皮膚疾患（ステイブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死融解症）、企図的過量投与による自殺既遂、高窒素血症、死因不明の死亡が各 1 例〕報告された。

自殺関連の重篤な有害事象は 13 例報告された。

また、重篤な胃腸障害は 27 例（嘔吐、悪心、下痢及び腹痛等）報告され、重篤な皮膚障害は 15 例（そう痒症、斑状丘疹状皮疹及び紅斑等）報告された。

2.5.5.13.2 安全性上の問題点

自殺傾向、胃腸障害等の本剤の安全性上の問題点は、すでに明らかにされており、現時点で新たに明らかとなったものはない。

2.5.5.13.3 安全性の規制上の措置

海外の添付文書（CSDS）では、以下の患者が禁忌になっている。それ以外では、安全性のための規制上の措置は行われていない。

- ・本剤及び賦形剤に過敏症のある患者
- ・腎機能障害患者
- ・母乳保育時の婦人

2.5.5.14 他地域で得られたデータの外挿

本剤の承認申請資料で、ICH E5 ガイドラインに基づく「他地域で得られたデータを新地域へ外挿」するものはない。

しかしながら、海外では数多くの臨床試験が実施されており、これらの有効性及び安全性成績を参考情報として、国内の情報に補完することが望ましいと考えた。国内外の薬物動態試験成績を比較した結果、経口投与時の食事の条件が同じ場合には、本剤の国内外の薬物動態に大きな差がないことが示唆されており（[2.7.2.3.7](#) 項参照）、国内外の有効性及び安全性に関する情報が比較可能と考える。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 アルコール依存症患者に対するNS-11のベネフィットとリスク

2.5.6.1.1 アルコール依存症患者に対するNS-11の有効性

(1) 断酒維持効果

本剤（1998 mg/日）は、解毒期（離脱）治療後のアルコール依存症患者で、心理社会的治療と併用することにより断酒維持効果（完全断酒率）を高める。

国内で、離脱治療を終了し心理社会的治療を行うアルコール依存症患者を対象に、プラセボを対照としたランダム化二重盲検並行群間比較試験（NS11/P3/01：第 III 相）を実施した。本剤投与終了時点（投与期間 24 週）での完全断酒率（主要評価項目）は、本剤（1998 mg/日）47.2%、プラセボ 36.0%であり、統計学的有意差が認められ（ $P=0.0388$ 、 χ^2 検定）、本剤のプラセボに対する優越性を検証した。

海外主要 3 試験（Pelc II、PRAMA、Paille）の完全断酒率（再解析での主要評価項目）でも、本剤（1998 mg/日）のプラセボに対する優越性を検証した。他の海外試験（10 試験）では、9 試験で投与期間終了時の完全断酒率が評価され、このうち 6 試験で本剤（1998 mg/日）がプラセボを有意に上回った。

(2) 本剤投与終了後の断酒維持効果

NS-11（1998 mg/日）で断酒維持効果の認められたアルコール依存症患者で、本剤の投与終了後も断酒維持効果（完全断酒率）が 24 週間継続することが示唆される。

国内のランダム化二重盲検並行群間比較試験（NS11/P3/01：第 III 相）で、本剤の投与終了後 24 週時点の完全断酒率（副次評価項目）は、本剤（1998 mg/日）38.7%、プラセボ 31.1%であり、本剤はプラセボを上回った（ $P=0.1519$ 、 χ^2 検定）。

海外主要 3 試験のうち PRAMA（投与期間 48 週 + Follow-up 期間 48 週）と Paille（投与期間 12 ヶ月 + Follow-up 期間 6 ヶ月）の 2 試験で、Follow-up 期間終了時の完全断酒率が評価された。2 試験とも本剤（1998 mg/日）がプラセボを上回り、このうち 1 試験（PRAMA）で、統計学的有意差が認められた。他の海外試験（10 試験）では、3 試験（BENELUX、Poldrugo、Tempesta）で Follow-up 期間終了時の完全断酒率が評価され、本剤（1998 mg/日）がプラセボを上回った。このうち 2 試験（Poldrugo、Tempesta）で統計学的有意差が認められた。

(3) 断酒維持効果の評価（2.5.4.10 項参照）

国内の臨床試験（NS11/P3/01）で、NS-11（1998 mg/日）の完全断酒率（主要評価項目）のプラセボとの差は本剤治療終了時点（投与期間 6 ヶ月）で 11.3%、治療終了後 6 ヶ月時点で 7.6%であった。国内での断酒の成功率（断酒率）は 20～30%程度であり、本剤の断酒維持効果により 30～40%程度に改善できることが期待できる。

したがって、国内の臨床試験での断酒維持効果の大きさは、臨床的に意義があると考えている。

2.5.6.1.2 アルコール依存症患者に対するNS-11の安全性

(1) 有害事象

1) 下痢

本剤をアルコール依存症患者に投与した場合、下痢が高頻度（国内で最大 26%）に発現した。本剤との因果関係が否定できない事象が多く、プラセボよりも発現頻度が高いことから、下痢は本剤に起因する有害事象と考えられる。程度はほとんどが軽度又は中等度であり、無処置もしくは整腸剤等の投与で回復する。下痢が発現しても本剤の投与は継続可能であるため、本剤の重大なリスクではないと考える。なお、本有害事象は腸溶錠のみで発現しており、本有害事象発現の薬理学的作用機序は明らかではない。

国内の臨床試験（第 II、III 相）では、本剤 1332 mg/日で 26.3%（5/19 例）、1998 mg/日で 25.0%（45/180 例）に認められ、プラセボの 15.4%（28/182 例）より発現率が高かった。なお、因果関係を否定できない下痢は 1332 mg/日で 5.3%（1/19 例）、1998 mg/日で 15.0%（27/180 例）であった。また、高度な下痢は認められず、いずれも軽度又は中等度で、未回復の 1 例を除いて無処置もしくは整腸剤の投与で回復した。下痢による中止が 0.5%（1/199 例）認められたが、その他は下痢が発現した状態でも本剤の投与は継続可能であった。なお、本剤（1332 mg/日、1998 mg/日）の下痢の発現時期の中央値は 9.5 日（1～162 日）、持続期間の中央値は 22 日（0～182 日）であった。

海外比較試験での下痢の発現状況は、試験の種類（治療期間、有害事象の収集方法）により異なるが、本剤での発現率は 10～20%であり、プラセボ（6～12%）より高かった。このうち、副作用は 8～18%であった。また、高度な下痢は 1～3%、下痢による中止は 1～2%であった（表 2.7.4.2.1.5-6、表 2.7.4.2.1.5-7）。

2) 神経系及び精神障害

神経系及び精神障害関連の有害事象のうち、頭痛、不眠症及びうつ病が高頻度に発現した。プラセボにも発現しており、その多くはアルコール依存症（基礎疾患）に合併する症状と考える。しかし、これらの有害事象発現に対する本剤の影響は不明である。なお、うつ病は自殺とも関連するため、うつ病に関連する臨床症状（不眠症等）は本剤の治療で十分注意すべきと考える。

国内の臨床試験（第 II、III 相）では、薬物治療が必要なうつ病患者等は除外した。有害事象として、本剤（1998 mg/日）の投与で、頭痛 6.7%（12/180 例）、不眠症 2.8%（5/180 例）が認められ、プラセボでも頭痛 2.2%（4/182 例）、不眠症 2.2%（4/182 例）が認められた。なお、うつ病は 1998 mg/日では認められず、プラセボで 2 例、1332 mg/日で 1 例に認められた。

海外比較試験で、頭痛、不眠症及びうつ病が高頻度（<1～26%）に認められ、プラセボ（0～22%）と同程度であった（表 2.7.4.2.1.5-9）。

3) 自殺

国内外の臨床試験で、自殺に関連する有害事象が発現した。アルコール依存症（基礎疾患）に合併する症状と考えるが、海外試験ではプラセボより NS-11 での発現率が高い傾向があり、本剤との因果関係は不明である。生命に関わる安全上重大な事項であり、本剤の治療において十分注意すべきと考える。

国内の臨床試験（第 II、III 相）では、自殺企図の既往がある患者は除外した。有害事象として、自殺念慮が 1998 mg/日 で 1 例に認められた。

海外比較試験（11 試験）では、自殺念慮、自殺企図等の自殺関連有害事象の発現率は、短期投与試験で本剤群 1.4%（19/1317 例）、プラセボ群 0.5%（6/1186 例）であり、長期投与試験で本剤群 2.4%（17/702 例）、プラセボ群 0.8%（4/520 例）であった。また、相対リスク比は、短期投与試験で 2.85（95%信頼区間：1.14-7.12）、長期投与試験で 3.15（95%信頼区間：1.07-9.30）であった。

(2) 重大な安全性所見及び安全性を高める方策

本剤そのものに起因する重大な安全性所見はないと考える。

しかし、本剤との因果関係は明らかではないが、自殺念慮、自殺企図等が報告されており、自殺に関連する有害事象は生命に関わる安全上重大な事項であるため、これらは本剤投与時に十分注意すべき事項であると考え、使用上の注意（案）で注意喚起する。注意事項の記載案を以下に示す。

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）（案）
・自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者〔自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。〕

重要な基本的注意（案）
<ul style="list-style-type: none"> ・本剤との因果関係は明らかではないが、自殺念慮、自殺企図等が報告されているので、本剤を投与する際には患者の状態を十分に観察するとともに、関連する症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 ・患者及びその家族等に自殺念慮、自殺企図等の行動の変化があらわれることのリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。

2.5.6.1.3 ベネフィットとリスクの評価

本剤（1998 mg/日）は、解毒期（離脱）治療後のアルコール依存症患者で、心理社会的治療と併用することにより断酒維持効果（完全断酒率）を高め、治療後も効果が持続することが示唆された。また、この効果の大きさは臨床的に意義があるものと考えられた。

安全性では、本剤により下痢が高頻度に発現する。軽度又は中等度で、ほとんどが無処置もしくは整腸剤等の投与で回復し、本剤の投与は継続可能である。よって、本剤の重大なリスクではないと考える。

また、本剤との因果関係は明らかではないが、自殺念慮、自殺企図等が報告されているため、使用上の注意（案）で注意喚起することで、安全に本剤が使用できるものとする。

したがって、本剤を適正に使用した場合、ベネフィットがリスクを上回るものとする。

2.5.6.2 用量－反応及び用量－毒性関係、最適な用量の範囲及び投与方法

(1) 用量－反応及び用量－毒性関係、最適な用量の範囲

国内試験（第Ⅱ相）で、本剤 1332 mg/日もしくは 1998 mg/日を 1 日 3 回食後に経口投与した結果、本剤の有効性（完全断酒率）は 1998 mg/日がプラセボを上回っていたが、1332 mg/日はプラセボを下回っていた。また、安全性では、有害事象の発現率は 3 投与群間で大きく変わらず、下痢等の比較的よくみられる有害事象も変わらなかった。症例数が各投与群約 20 例であり、用量－反応及び用量－毒性関係の正確な評価はできないが、日本人では、1998 mg/日がある有効性を示しかつ安全に投与できる用量であることが示唆された。

その結果に基づき、国内試験（第Ⅲ相）で、本剤 1998 mg/日を 1 日 3 回食後に経口投与した結果、本剤の有効性を検証し、安全性を確認した。

したがって、国内では本剤 1998 mg/日が最適な用量であると考えた。

海外では、海外主要 3 試験のうち 2 試験（Pelc II、Paille）で、本剤の 2 用量（1332 mg/日、1998 mg/日）の有効性（完全断酒率）が検討された。1332 mg/日、1998 mg/日ともにプラセボより有効性は上回っていたが、1332 mg/日との差は明確ではなかった。また、海外比較試験の安全性でも、1332 mg/日と 1998 mg/日の間で、重篤な有害事象や下痢等の比較的よくみられる有害事象の発現に明確な差は認められなかった。すなわち、本剤 1332 mg/日と 1998 mg/日との用量－反応及び用量－毒性関係は明確でないものと考えられた。なお、欧州では体重別に 2 用量を推奨しており（60 kg 未満：1332 mg/日、60 kg 以上：1998 mg/日）、2 用量とも最適な用量範囲とされている。

(2) 投与方法

国内の投与方法は「1 日 3 回食後に経口投与」とした。

国内試験（NS11/P1/01）で、空腹時の C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ は食後投与時に比べて、各々約 3 倍、約 2 倍に上昇し、本剤の吸収は食事の影響を受けることが示された。しかし、国内外で、食事の条件が本剤の安全性に影響するという臨床試験成績はない。また、フランスの添付文書では、消化器の忍容性が良い場合は食事から時間をあけて投与することが望ましいと記載されている。米国の添付文書では、臨床試験が食後投与であること及び患者のコンプライアンス向上のために、食後投与が提案される旨が記載されている。

国内では、臨床試験で食後投与により有効性・安全性を確認したこと及び服薬遵守を考慮し「1 日 3 回食後」が適切と考えた。

なお、本剤の吸収が食事の影響を受ける旨を、用法・用量に関連する使用上の注意（案）で情報提供する（2.5.6.10.2 項参照）。

2.5.6.3 部分集団（年齢、性、民族、臓器機能、疾患重症度、遺伝子多型等）における有効性と安全性

(1) 高齢者

国内外で、高齢者の有効性及び安全性が非高齢者と異なるという情報はない。

しかしながら、高齢者では、血漿中濃度が高く推移することから慎重に投与すべきと考え、使用上の注意（案）で注意喚起を行う。各注意事項の記載案を以下に示す。

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）（案）
・高齢者〔血中濃度が上昇するおそれがある。（「高齢者への投与」の項参照）〕

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

(2) 腎障害患者

国内試験（第 II 相、第 III 相）では、高度の腎障害を合併する患者は除外した。軽度及び中等度の腎障害患者の 11 例〔第 II 相 2 例（5.6%）、第 III 相 9 例（5.5%）〕に、本剤が投与された。その結果、軽度及び中等度の腎障害患者の有効性及び安全性は腎機能正常患者と異なる傾向は認められなかった（2.7.3.3.3.2 (4) 項、2.7.4.5.1.7 (1) 項参照）。なお、国内では腎障害患者に対する PK 試験は実施していない。

海外では、第 II 相、第 III 相の 13 試験（参考資料）のうち 12 試験（US96.1 試験以外）で、「腎障害患者（血清クレアチニンが 120 $\mu\text{mol/L}$ を超える患者）」を除外し、US96.1 試験では腎不全及び原発性の腎疾患の患者を除外している。また、腎障害患者に対する PK 試験（単回投与）では、腎障害の程度に応じて血漿中濃度が上昇した。これは、腎臓が NS-11 の主要排泄経路であるためと考えられる。

なお、海外の添付文書（CSDS）では、以下のように設定されている。

以下の患者への投与は禁忌である。

- ・腎障害患者（血清クレアチニンが 120 $\mu\text{mol/L}$ を超える患者）

国内試験（第 II 相、第 III 相）において、軽度及び中等度の腎障害患者では、本剤の有効性及び安全性は、腎機能正常患者と変わらないことが示唆されたが、症例数が少なく、情報は不十分と考える。また、海外試験において、腎障害患者では、本剤の PK が変わることが確認された。

したがって、国内でも海外と同様に、腎障害患者に対しては腎障害の程度に応じて注意喚起すべきと考える。使用上の注意（案）では海外の添付文書を参考に、高度の腎障害患者を禁忌、それ以外の腎障害患者を慎重投与にすることを考えている。各注意事項の記載案を以下に示す。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】（案）
・高度の腎障害のある患者〔排泄遅延により、高い血中濃度が持続するおそれがある。〕

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）（案）
・軽度から中等度の腎障害のある患者〔排泄遅延により血中濃度が上昇するおそれがある。（「重要な基本的注意」、「薬物動態」の項参照）〕

重要な基本的注意（案）
・中等度の腎障害のある患者では、排泄遅延により血中濃度が上昇するおそれがあるので、減量を考慮するとともに、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（「薬物動態」の項参照）

(3) 肝障害患者

国内試験（第 II 相、第 III 相）では、高度の肝障害を合併する患者は除外した。軽度及び中等度の肝障害患者の 92 例〔第 II 相 17 例（47.2%）、第 III 相 75 例（46.0%）〕に、本剤が投与された。その結果、軽度及び中等度の肝障害患者で、肝機能正常患者と同様に本剤の有効性及び安全性が確認された（2.7.3.3.3.2 (5) 項、2.7.4.5.1.8 (1) 項参照）。なお、国内では肝障害患者に対する PK 試験は実施していない。

海外では、第 II 相、第 III 相の 13 試験（参考資料）のうち、5 試験で高度の肝障害患者を除外している。また、肝障害患者に対する PK 試験（単回投与、反復投与）では薬物動態パラメータ値及び尿中排泄率に変化はなく、薬物動態への肝障害の影響は認められなかった。

なお、海外の添付文書（CSDS）では、以下のように設定されている。

高度の肝機能不全患者（Child-Pugh 基準 C）では本剤の安全性及び有効性は確立していない。

以上のことから、軽度及び中等度の肝障害患者での本剤の有効性及び安全性は、肝機能正常患者と変わらないと考えられた。また、肝障害患者での本剤の PK も変わらないと考えられた。したがって、軽度及び中等度の肝障害患者には、特に注意喚起することなく本剤を投与することは可能と考える。

しかし、高度の肝障害患者に対する有効性及び安全性が確認されていないことから、高度な肝障害患者への注意喚起を行うことが望ましいと考えている。したがって、使用上の注意（案）では海外の添付文書を参考に、高度の肝障害患者を慎重投与にすることを考えている。注意事項の記載案を以下に示す。

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）（案）
・高度の肝障害のある患者〔使用経験がない。〕

2.5.6.4 小児における開発計画

小児（15 歳未満）のアルコール依存症患者は極めて少なく、本剤の対象患者ではないと考える。また、現在、小児における開発計画はない。

なお、本剤は小児への投与経験が少ないことから、使用上の注意（案）で注意喚起する。

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

2.5.6.5 自動車の運転能力に対する影響

海外で、本剤の自動車運転能力に対する影響を検討した試験が行われ、精神測定検査等で、本剤は自動車運転に関連する能力に影響を及ぼさないことが確認されている。

2.5.6.6 代替治療法と比較した場合のベネフィットとリスク

国内で、解毒期（離脱）治療後のアルコール依存症患者で心理社会的治療と併用され、断酒維持効果に寄与する薬剤として、抗酒薬（ジスルフィラム、シアナマイド）がある。

抗酒薬は、2型アルデヒド脱水素酵素を阻害し、飲酒時の血液中のアセトアルデヒド濃度を上昇させることで不快な状態を誘発するため、飲酒欲求そのものを標的としていない。断酒維持効果は十分確認されておらず、治療成績も施設や研究者により差異が大きい⁹⁾。また、肝障害、腎障害、てんかん、脳器質障害、糖尿病又は甲状腺機能低下症の患者には慎重投与となっていることや、アルコール依存症患者の約85%にアルコール性肝障害が併発していることから⁴⁾、その適応患者は制限されている。

一方、本剤は、国内外の試験で断酒維持効果が検証されている。作用機序は明確でないが、グルタミン酸作動性神経に作用し、中枢での飲酒欲求（渴望）を抑制し、断酒維持効果を発現すると推測している。また、本剤投与後に発現する有害事象（下痢等）は臨床管理可能で、本剤の適正使用下では大きなリスクはないと考えている。高度の腎障害患者（禁忌）、腎障害患者及び高度の肝障害患者（慎重投与）以外は、本剤の適応患者は制限されておらず、適正使用下では幅広い患者に本剤が投与できるものとする。

以上のことから、代替治療法（抗酒薬）と比較した場合の本剤のベネフィットとリスクを以下のように考える。

抗酒薬は飲酒時の不快感を連想させることで断酒効果が期待できるのに対し、本剤は飲酒欲求を抑制する可能性のある薬剤であり、作用点が異なることから、ベネフィットとリスクを単純に比較することはできない。しかしながら、両剤とも心理社会的療法と併用することで断酒効果に寄与するものとする。

また、海外の試験で両剤に薬物相互作用も認められておらず、併用時の安全性にも問題はなかった（2.7.6.19項参照）。また、海外で、併用時の有効性（累積断酒期間、累積断酒期間率）が高まるという情報も得られている（2.7.6.40.4項参照）。すなわち、国内でも両剤の併用は可能であり、併用時のベネフィットとリスクに問題はないと考えている。

2.5.6.7 治療を行わなかった場合と比較した場合のベネフィットとリスク

国内の臨床試験（第III相）で、プラセボと比較し、本剤（1998 mg/日）の断酒維持効果（完全断酒率）は11.3%高く、統計学的に有意であった。治療終了後24週時点でも断酒維持効果が持続し、本剤（1998 mg/日）はプラセボより7.6%高かった。また、安全性については、下痢（有害事象）の発現がNS-11よりプラセボを8.0%上回った。しかし、本事象は軽度又は中等度で、ほとんどが無処置もしくは整腸剤で回復し、治療継続可能なことから、本剤の重大なリスクとは考えていない。

したがって、解毒期（離脱）治療後に心理社会的治療を行うアルコール依存症患者に対して、本剤（1998 mg/日）による薬物治療を併用することは、併用しない場合と比較し、ベネフィットがリスクを上回っているものとする。

2.5.6.8 申請適応症に対する当該医薬品の予想される治療上の位置付け

本剤は、解毒期（離脱）治療後のアルコール依存症患者に対して心理社会的治療と併用することにより、断酒維持効果を高める薬物治療の新しい選択肢として位置付けることができると考え、その理由を以下に示す。

国内で当該患者に使用可能な既承認の薬剤は抗酒薬（ジスルフィラム、シアナミド）のみである。これらの薬剤は飲酒欲求そのものを標的としたものではなく、飲酒時の血中アセトアルデヒド濃度上昇による不快感を連想させることによって断酒の効果が期待できる薬剤である。

一方、本剤は、国内外の試験で断酒維持効果が検証されている。作用機序は明確でないが、グルタミン酸作動性神経に作用し、中枢での飲酒欲求（渴望）を抑制し、断酒維持効果を発現すると推測している。

すなわち、本剤は飲酒欲求を抑制する可能性のある薬剤であり、抗酒薬とは作用点が異なっている。この観点から、本剤は心理社会的療法と併用することで断酒効果を高める薬物治療の新しい選択肢になり得ると考える。

なお、本剤と抗酒薬との併用も可能と考えられ（2.5.6.6 項参照）、患者の状態により両剤を効果的に使用することで、アルコール依存症患者に対する薬物治療の機会をさらに増やすことが期待される。

2.5.6.9 申請医薬品を安全・効果的に使用するための医師・患者の選択や管理（医師の特別な専門性や患者のトレーニングを含む）

(1) 本剤を投与する医師の専門性

本剤を投与する医師には、診断基準等に基づき適切な患者選択を行い、患者の状態に応じて適切な治療を行う等、アルコール依存症の治療に関する一定の知識や経験が必要と考える。

したがって、適正使用の観点から、その旨を使用上の注意（案）で注意喚起することが望ましいと考える。注意事項の記載案を以下に示す。

重要な基本的注意（案）
・本剤は、アルコール依存症の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、投与すること。

(2) 心理社会的治療面の専門性

本剤は解毒期（離脱）治療後のアルコール依存症患者で、心理社会的治療と併用することにより断酒維持効果（完全断酒率）を高める。

すなわち、断酒の意志を有する患者が本剤治療の対象となる。その断酒の意志を継続するために、心理社会的治療がなされる。この治療はさまざまな精神療法を組み合わせることでプログラム化さ

れている（表 2.5.1.1.3-5）。心理社会的治療の評価は治療プログラム全体でなされるものであり、個々の療法の有効性まで論じることは困難である。医療機関により治療プログラムが異なっているが、患者の断酒の意志を継続するために行われている。

つまり、心理社会的治療の内容が異なっても、患者の断酒の意志を継続する観点からは、本剤の併用効果は期待でき、治療内容にかかわらず併用できるものと考えている。

したがって、本剤の使用に際しては、心理社会的治療を行う医師・スタッフの専門性及び患者の断酒の意志は必要となる。しかしながら、心理社会的治療に関する医師へのトレーニングや治療を受ける患者へのトレーニングは特に必要ないと考えている。

なお、使用上の注意（案）では、「効能・効果に関連する使用上の注意（案）」で、断酒の意志がある患者への使用と心理社会治療との併用を記載しており（2.5.6.10.1 項参照）、本項に関する適正使用は図れるものと考えている。

2.5.6.10 ベネフィットとリスクに基づくNS-11の効能・効果（案）、用法・用量（案）

ベネフィットとリスクに関する評価に基づき、本剤の効能・効果（案）、用法・用量（案）を以下のとおり設定した。

2.5.6.10.1 効能・効果（案）

効能・効果（案）
<p>アルコール依存症患者における断酒維持の補助</p> <p><効能・効果に関連する使用上の注意></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. アルコール依存症の診断は、国際疾病分類等の適切な診断基準に基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ使用すること。 2. 心理社会的治療と併用すること。 3. 断酒の意志がある患者にのみ使用すること。 4. 離脱症状がみられる患者では、離脱症状に対する治療を終了してから使用すること。〔本剤は離脱症状の治療剤ではない。〕

(1) 効能・効果（案）の設定根拠

アルコール依存症の治療目標は断酒である。国内試験（第 III 相）及び海外試験（主要 3 試験）で、断酒の評価項目である完全断酒率において、本剤のプラセボに対する優越性が検証された。

また、断酒するためには患者本人の意志が必要であり、その意志を継続するために、心理社会的治療がアルコール依存症治療の中心となる。本剤による治療は、心理社会的治療に併用することで断酒維持効果を発揮することから、心理社会的治療の補助的な治療と位置付けられる。

したがって、「アルコール依存症患者における断酒維持の補助」とした。

(2) 効能・効果に関連する使用上の注意（案）の設定根拠

1. アルコール依存症の診断は、国際疾病分類等の適切な診断基準に基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ使用すること。

本剤の治療に適正なアルコール依存症患者を選択するために設定した。

アルコール依存症患者の診断には、現在、WHO の国際疾病分類「ICD-10 依存症候群の診断基準 6 項目」（ICD-10 と略記）と米国精神医学会（American Psychiatric Association）の「DSM-IV 物質依存の診断基準 7 項目」（DSM-IV と略記）が国内外で用いられている（2.5.1.1.2 項参照）。

国内の診断ガイドラインでは双方の診断基準を概念的にはほぼ同一のものとした上で、主に ICD-10 に基づき記載されている。また、国内試験（第 II 相、第 III 相）の選択基準として ICD-10 を用いた。なお、海外試験の選択基準では、主に DSM-III（旧版）が使用されていた。

ICD-10 及び DSM-IV は概念的にはほぼ同一であることから、どちらの基準で診断しても本剤の治療に適正なアルコール依存症患者を選択できると考えている。

したがって、効能・効果に関連する使用上の注意（案）では、診断基準の表現は「国際疾病分類等の適切な診断基準」とした。

2. 心理社会的治療と併用すること。
3. 断酒の意志がある患者にのみ使用すること。

断酒するためには患者本人の意志が必要であり、その意志を継続するために心理社会的治療がアルコール依存症治療の中心となる。また、本剤による治療は心理社会的治療に併用することで断酒維持効果に寄与する。したがって、適正な患者選択及び心理社会的治療を併用することから設定した。

4. 離脱症状がみられる患者では、離脱症状に対する治療を終了してから使用すること。〔本剤は離脱症状の治療剤ではない。〕

本剤は心理社会的治療と併用して断酒維持効果を期待する薬剤であり、離脱症状の治療を目的とする薬剤ではない。したがって、適正使用の観点から明記した。

2.5.6.10.2 用法・用量（案）

用法・用量（案）
<p>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。</p> <p><用法・用量に関連する使用上の注意></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤の吸収は食事の影響を受けやすく、有効性及び安全性は食後投与により確認されているため、食後に服用するよう指導すること。〔空腹時に投与すると、食後投与と比較して血中濃度が上昇するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕 2. 本剤の投与期間は原則として 24 週間とすること。治療上の有益性が認められる場合にのみ投与期間を延長できるが、定期的に本剤の投与継続の要否について検討し、本剤を漫然と投与しないこと。〔国内臨床試験では、24 週間の投与による有効性及び安全性が確認されている。（「臨床成績」の項参照）〕

(1) 用法・用量（案）の設定根拠

国内試験（第 II 相）で、本剤 333 mg もしくは 666 mg を 1 日 3 回食後に経口投与した結果、666 mg で本剤の有効性がプラセボより上回っていた。その結果に基づき、国内試験（第 III 相）で本剤 666 mg を 1 日 3 回食後に経口投与した結果、本剤の有効性を検証し、安全性を確認した。

フランスの添付文書では、消化器の忍容性が良い場合は食事から時間をあけて投与することが望ましいと記載されている。米国の添付文書では、臨床試験が食後投与であること及び患者のコンプライアンス向上のために、食後投与が提案される旨が記載されている。

国内では食後投与で有効性・安全性を確認したこと及び服薬遵守を考慮し、「1 日 3 回食後」が適切と考えた。

したがって、国内試験（第 III 相）と同様の用法・用量「本剤（アカンプロサートカルシウム）666 mg を 1 日 3 回食後に経口投与する」を本剤の用法・用量（案）とした。

また、本剤の対象患者は成人であることから、「通常、成人」とした。

(2) 用法・用量に関連する使用上の注意（案）の設定根拠

1. 本剤の吸収は食事の影響を受けやすく、有効性及び安全性は食後投与により確認されているため、食後に服用するよう指導すること。〔空腹時に投与すると、食後投与と比較して血中濃度が上昇するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕

本剤が食事の影響を受けることを添付文書で情報提供する必要があると考え、設定した(2.5.6.2 (2) 項参照)。

2. 本剤の投与期間は原則として 24 週間とすること。治療上の有益性が認められる場合にのみ投与期間を延長できるが、定期的に本剤の投与継続の要否について検討し、本剤を漫然と投与しないこと。〔国内臨床試験では、24 週間の投与による有効性及び安全性が確認されている。（「臨床成績」の項参照）〕

国内試験（第 III 相）では、24 週の投与期間で本剤の有効性を検証し、安全性を確認した。また、投与終了後の 24 週も有効性が持続すると考えられた。

本剤は漫然と長期間投与する薬剤ではなく、物質依存の治療では最終的に薬物治療からも離脱することが重要と考える。したがって、国内試験で設定された投与期間に基づき、本剤の投与期間は原則として24週間とする旨を記載した。

しかしながら、国内の予後調査では、アルコール依存症患者の断酒率は退院時には高率であるが、12～24ヵ月までに約20%に減少し、その後安定するという報告がある(2.5.1.1.3 (5) 1) 項参照)。そのため、断酒率が安定する12～24ヵ月まで断酒を維持させることが望ましいと考えられており、患者によっては断酒維持の治療期間6ヵ月(24週)は短い可能性がある。

これらのことから、患者によっては24週の投与期間では有効性(断酒維持)が不十分な可能性もあり、24週以降も投与を継続できる余地を残しておきたいと考えている。

なお、国内では投与24週以降の有効性及び安全性が確認できていないことから、24週以降の投与には適正使用に努め、安全性に十分配慮する必要がある。

以上のことを踏まえ、本注意事項案を設定した。

2.5.7 参考文献

1. 加藤元一郎, 吉野相英. 精神作用物質使用による精神・行動の障害. In: 白倉克之, 樋口進, 和田清, editors. 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. p. 3-24. <資料番号 5.4-1>
2. 白倉克之. アルコール依存症をめぐって. In: 白倉克之, 樋口進, 和田清, editors. 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. p. 73-80. <資料番号 5.4-2>
3. 澁谷治男, 牧野賢二, 洲脇寛. 精神科合併症の診断と治療. In: 白倉克之, 樋口進, 和田清, editors. 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. p. 93-100. <資料番号 5.4-3>
4. 白倉克之, 丸山勝也, 真先敏弘. 身体合併症の診断と治療. In: 白倉克之, 樋口進, 和田清, editors. 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. p. 109-16. <資料番号 5.4-4>
5. Stephen AM, James RM, Stephen TT. Diagnosis. In: John PA, editor. Assessing Alcohol Problems: A Guide for Clinicians and Researchers, Second Edition. NIH Publication; 2003. p. 55-73. <資料番号 5.4-5>
6. Lingford-Hughes AR, Welch S, Nutt DJ. Evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance misuse, addiction and comorbidity: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. Journal of Psychopharmacology. 2004;18(3):293-335. <資料番号 5.4-6>
7. 洲脇寛, 小沼杏坪. 治療総論. In: 白倉克之, 樋口進, 和田清, editors. 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. p. 25-31. <資料番号 5.4-7>
8. 松下幸生, 樋口進. アルコール依存の入院治療. medicina. 2005; 42(9): 1616-8. <資料番号 5.4-8>
9. 齋藤利和, 尾崎茂. 薬物療法総論. In: 白倉克之, 樋口進, 和田清, editors. 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. p. 33-39. <資料番号 5.4-9>
10. 加藤元一郎, 吉野相英. 精神病性障害と健忘症候群. In: 白倉克之, 樋口進, 和田清, editors. 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. p. 101-8. <資料番号 5.4-10>
11. 村上優, 小沼杏坪, 小田晶彦, 杠岳文, 比江島誠人. 心理社会的治療. In: 白倉克之, 樋口進, 和田清, editors. 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. p. 41-56. <資料番号 5.4-11>
12. 小杉好弘. 14. アルコール依存症. 総合臨床. 2006;55(増刊):1020-4. <資料番号 5.4-12>
13. 松下幸生, 樋口進. アルコール専門治療. In: 河野裕明, 大谷藤郎, editors. 我が国のアルコール関連問題の現状—アルコール白書—. 東京: 厚健出版; 1993. p. 273-84. <資料番号 5.4-13>
14. Helping Patients Who Drink Too Much: A Clinician's Guide Updated 2008. NIH Publication; 2008. p. 1-9. <資料番号 5.4-14>
15. 鈴木康夫. アルコール症者の予後に関する多面的研究. 精神神経学雑誌. 1982; 84(4): 243-61. <資料番号 5.4-15>
16. Noda T, Imamichi H, Kawata A, et al. Long-term outcome in 306 males with alcoholism. Psychiatry Clin Neurosci. 2001;55:579-86. <資料番号 5.4-16>
17. 石井貴男, 鶴飼渉, 齋藤利和. アルコール依存の再発予防と精神科薬物療法. 臨床精神薬理. 2006;9(6):1177-83. <資料番号 5.4-17>

18. 厚生労働省 [homepage on the Internet]. 東京: 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) . Available from:
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/10syoubu/suihyo18.html#02> <資料番号 5.4-18>
19. 樋口進. 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. 厚生労働省科学研究費補助金・健康科学総合研究事業. 2005:1-24. <資料番号 5.4-19>
20. Nakamura K, Tanaka A, Tanaka T. The Social Cost of Alcohol Abuse in Japan. J Stud Alcohol. 1993; 54: 618-25. <資料番号 5.4-20>