

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

機能性ディスぺプシア（FD）治療剤
アコチアミド塩酸塩水和物錠

アコファイド[®]錠100mg

Acofide[®] Tablets 100mg

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1錠中にアコチアミド塩酸塩水和物 100mg を含有する
一般名	和名：アコチアミド塩酸塩水和物（JAN） 洋名：Acotiamide Hydrochloride Hydrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2013年3月25日 薬価基準収載年月日：2013年5月24日 販売開始年月日：2013年6月6日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ゼリア新薬工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ゼリア新薬工業株式会社 お客様相談室 TEL (03) 3661-0277 FAX (03) 3663-2352 受付時間 9:00～17:50（土日祝日・弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://medical.zeria.co.jp

本 IF は 2023 年 8 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

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

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

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

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

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

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

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

目次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2

II. 名称に関する項目

1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）又は本質	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8
9. 溶出性	8
10. 容器・包装	9
11. 別途提供される資材類	9
12. その他	9

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 用法及び用量	11
4. 用法及び用量に関連する注意	11
5. 臨床成績	12

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	29
2. 薬理作用	29

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	36
2. 薬物速度論的パラメータ	38
3. 母集団（ポピュレーション）解析	39
4. 吸収	39
5. 分布	39
6. 代謝	41
7. 排泄	43

8. トランスポーターに関する情報	43
9. 透析等による除去率	43
10. 特定の背景を有する患者	43
11. その他	43

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由	44
2. 禁忌内容とその理由	44
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	44
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	44
5. 重要な基本的注意とその理由	44
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	45
7. 相互作用	46
8. 副作用	47
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	49
10. 過量投与	49
11. 適用上の注意	49
12. その他の注意	49

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	51
2. 毒性試験	53

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	55
2. 有効期間	55
3. 包装状態での貯法	55
4. 取扱い上の注意	55
5. 患者向け資材	55
6. 同一成分・同効薬	55
7. 国際誕生年月日	55
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	55
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	55
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	56
11. 再審査期間	56
12. 投薬期間制限に関する情報	56
13. 各種コード	56
14. 保険給付上の注意	56

XI. 文献

1. 引用文献	57
2. その他の参考文献	58

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	59
2. 海外における臨床支援情報	59

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	60
2. その他の関連資料	60

略語表

略語	省略していない表現	略語の内容
Ach	acetylcholine	アセチルコリン
AChE	acetylcholinesterase	アセチルコリンエステラーゼ
APD	action potential duration	活動電位持続時間
ASA	active systemic anaphylaxis	能動的全身性アナフィラキシー
AUC _{inf}	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to infinity)	最終測定時点から無限大まで外挿して算出したAUC
AUC _{last}	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to the last measurable concentration sampling time)	最終測定時点までのAUC
CL/F	apparent body clearance	見かけの全身クリアランス
C _{max}	maximal drug plasma concentration	最高血漿中濃度
FD	functional dyspepsia	機能性ディスペプシア
K _i	—	阻害定数
MAPD	monophasic action potential duration	単相性活動電位持続時間
PCA	passive cutaneous anaphylaxis	受身皮膚アナフィラキシー
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
QOL	quality of life	生活の質
SF-NDI	Short form Nepean Dyspepsia Index	NEPEAN式機能性胃腸症に関する質問票（短縮版）
T _{1/2}	elimination half life	消失半減期
T _{max}	time to reach the maximum drug plasma concentration following drug administration	最高血漿中濃度到達時間
UDS	unscheduled DNA synthesis	不定期DNA合成
V _d /F	—	見かけの分布容積

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

機能性ディスぺプシア (FD : functional dyspepsia) は、内視鏡などの検査で器質的疾患を認めないにもかかわらず、もたれ感や飽満感、みぞおちの痛みなどの上腹部を中心とする症状が持続する機能性疾患である。機能性ディスぺプシア患者の中には、症状の再発と消失を長期間繰り返す場合もある¹⁾。また、致命的な疾患ではないものの、患者の生活の質 (QOL : quality of life) に及ぼす影響は大きく、労働生産性の低下につながる重要な要因となっていることも指摘されている²⁾。

日本における機能性ディスぺプシアの有病率は一般的に 10~20%と言われ、定期健診受診者を対象に行った調査では、機能性ディスぺプシアの有病率は 14.1%であった³⁾。また、胃痛や胃もたれ、胸やけなどをはじめとした上腹部愁訴の有病率を調べたところ、日本人の 4 人に 1 人は、3 ヶ月に一度は上腹部愁訴を経験しているという報告もある⁴⁾。

これまで、機能性ディスぺプシアを効能・効果とする薬剤はなく、上腹部症状改善のための対症療法として消化管運動機能改善薬、ヒスタミン H₂受容体拮抗薬、プロトンポンプ阻害薬などを用いた薬物治療が行われている。しかし、これら薬剤の FD に対する明確なエビデンスは確立されておらず、FD 患者の再燃と寛解を繰り返す症状の改善及び QOL の改善に明確なエビデンスに基づく有効な治療薬が求められている。

アコチアミド塩酸塩水和物 (本剤) は、1990 年代後半にゼリア新薬工業株式会社にて創製されたアセチルコリンエステラーゼ (AChE) 阻害薬である。アセチルコリン (ACh) はコリン作動性神経終末から遊離され、消化管平滑筋のムスカリン (主にムスカリン M₃) 受容体に結合することで消化管を収縮させる。遊離された ACh は AChE により速やかに分解され、これらの反応により、消化管運動が調節されると考えられている。

本剤は AChE を阻害し、副交感神経 (コリン作動性神経) 終末から遊離される ACh の分解を抑制する。その結果、シナプス間隙における ACh 量を増加させると考えられ、機能性ディスぺプシアの原因となる低下した胃運動及び胃排出能を改善する。そこで、2000 年より本邦での臨床試験を開始し、第Ⅲ相臨床試験及び長期投与臨床試験にて国際的な診断基準である RomeⅢ基準に基づく FD 患者を対象に有効性及び安全性を確認した。これらの結果をもって 2010 年 9 月に承認申請を行い、2013 年 3 月に、「機能性ディスぺプシアにおける食後膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感」を効能・効果として承認された。

2. 製品の治療学的特性

1. 世界で初めて機能性ディスぺプシア (FD)*の適応を取得した消化管運動機能改善薬である。

※ : 効能・効果 機能性ディスぺプシアにおける食後膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感

2. 機能性ディスぺプシアにおける食後膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感を改善する。

(19~20 ページ参照)

3. 日本人 FD 患者に対する、プラセボ比較試験において有効性が評価された薬剤である。

(18~22 ページ参照)

4. 副作用

国内臨床試験において安全性の評価対象 1,125 例中 183 例 (16.3%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) がみられた。主な副作用は下痢、便秘、悪心、嘔吐であった。

(45 ページ参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

I. 概要に関する項目

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	「薬価基準等の一部改正について」等の一部改正等について（平成30年3月26日 保医発0326第8号）

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アコファイド[®]錠 100mg

(2) 洋名

Acofide[®] Tablets 100mg

(3) 名称の由来

Impaired meal accommodation (食物受容能不全) の ACO- と、functional dyspepsia (機能性ディスぺプシア) の略称である FD を意味する FIDE を繋ぎ合わせて名付けた。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

アコチアミド塩酸塩水和物 (JAN)

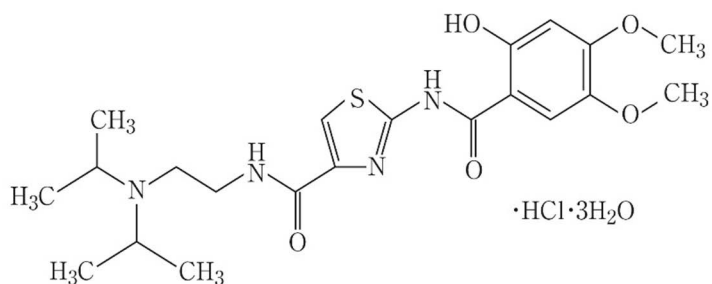
(2) 洋名 (命名法)

Acotiamide Hydrochloride Hydrate (JAN)、Acotiamide (INN)

(3) ステム (stem)

なし

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₂₁H₃₀N₄O₅S · HCl · 3H₂O

分子量 : 541.06

5. 化学名 (命名法) 又は本質

N-{2-[Bis(1-methylethyl)amino]ethyl}-2-[(2-hydroxy-4,5-dimethoxybenzoyl)amino]thiazole-4-carboxamide monohydrochloride trihydrate (IUPAC)

Ⅱ. 名称に関する項目

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

別 名 : Acotiamide Hydrochloride (USAN)

治験番号 : Z-338、YM443

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

各種溶媒に対する溶解性 (測定温度 25℃)

溶媒	溶解濃度 (mg/mL)	溶解性 (JP)
<i>N, N</i> -ジメチルホルムアミド	63.6	やや溶けやすい
メタノール	18.6	やや溶けにくい
エタノール (99.5)	12.7	やや溶けにくい
崩壊試験第 2 液 (pH6.8)※	1.2	溶けにくい
酢酸・酢酸アンモニウム緩衝液 (pH4.0)	5.3	溶けにくい
水	3.2	溶けにくい
1-プロパノール	4.0	溶けにくい
2-プロパノール	2.4	溶けにくい
アセトニトリル	2.0	溶けにくい
アセトン	0.6	極めて溶けにくい
崩壊試験第 1 液 (pH1.2)	0.1 未満	ほとんど溶けない
酢酸エチル	0.1 未満	ほとんど溶けない
ヘキサン	0.1 未満	ほとんど溶けない

※：第十四改正日本薬局方

各 pH に対する溶解性 (測定温度 25℃)

溶液	pH	溶解濃度 (mg/mL)	溶解性 (JP)
塩酸溶液	1.00～ 1.50	0.0～0.0	ほとんど溶けない
Britton-Robinson 緩衝液	1.89～ 7.86	1.0～6.7	溶けにくい
	8.63～12.22	0.1～0.6	極めて溶けにくい

(3) 吸湿性

22～100%RH (25℃)、21 日間保存し変化がなく、吸湿性は認められなかった。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点は観察されない。

(5) 酸塩基解離定数

pKa=5.63

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(6) 分配係数

酸性では水層に、中性からアルカリ性にかけて有機層に分配されやすくなる。

各種 pH における分配係数 (25℃)

pH	分配係数 1-オクタノール/Britton-Robinson 緩衝液
1.81	0.11
3.98	0.79
5.01	3.25
5.99	6.82
6.97	8.25
8.08	11.50
9.93	11.14

(7) その他の主な示性値

pH=4.38 (0.1%水溶液)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験 ^{※1}	30℃/65%RH	ポリエチレン袋	60 箇月	規格内	
加速試験 ^{※1}	40℃/75%RH	ポリエチレン袋	6 箇月	規格内	
苛酷試験	温度	80℃ ^{※1}	シャーレ開放	3 箇月	1 箇月後に水分低下を認め、規格外となった。
	湿度	30℃/97%RH ^{※2}	シャーレ開放	6 箇月	規格内
		30℃/30%RH ^{※2}	シャーレ開放	6 箇月	規格内
		25℃、シリカゲルデシケータ ^{※1}	シャーレ開放	3 箇月	1 箇月後に水分低下を認め、規格外となった。
光	D65 ランプ 2500Lx ^{※1}	シャーレ開放	120 万 Lx・hr、 200W・h/m ² 以上	規格内	

※1：試験項目：性状、類縁物質、水分、熱質量測定、定量法

※2：試験項目：性状、類縁物質、水分、熱質量測定

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

1. 赤外吸収スペクトル法 (臭化カリウム錠剤法)
2. 塩化物の定性反応

定量法

液体クロマトグラフィー




IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		アコファイド錠100mg
色調		白色
外形	表面	
	裏面	
	側面	
大きさ	直径	9.1mm
	厚さ	4.2mm
	質量	257mg

(3) 識別コード

なし

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	アコファイド錠100mg
有効成分	1錠中アコチアミド塩酸塩水和物100mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン及びカルナウバロウ

(2) 電解質の濃度

該当しない

IV. 製剤に関する項目

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

0.1%を超える類縁物質及び分解物は認められていない。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験名	保存条件			保存形態	保存期間	結果	
	温度	湿度	光				
長期保存試験	30℃	65%RH	暗所	PTP 包装、ポリエチレンボトル包装	48 箇月	規格内	
加速試験	40℃	75%RH	暗所	PTP 包装、ポリエチレンボトル包装	6 箇月	規格内	
苛酷試験	温度	60℃	なりゆき	暗所	ガラスシャーレ	3 箇月	規格内
	湿度	25℃	93%RH	暗所	ガラスシャーレ	3 箇月	硬度が低下したが、規格内※であった。
	光	なりゆき	なりゆき	D65 ランプ、2500Lx	ガラスシャーレ	120 万 Lx・h 以上 200W・h/m ² 以上	規格内
無包装試験(湿度)※	30℃	75%RH	暗所	ガラスシャーレ	6 箇月	硬度が低下したが、規格内※であった。	

※：(社) 日本病院薬剤師会「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」に準じて実施した。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

(方法) 日局溶出試験法のパドル法により試験を行う。

条件：回転数 50 rpm

試験液：水

(結果) 20 分間の溶出率は 85%以上

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない

(2) 包装

PTP 包装 100 錠 (10 錠×10)、500 錠 (10 錠×10×5)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP : ポリ塩化ビニル/アルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

機能性ディスペプシアにおける食後膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感

[解説]

FDは、国際的な診断基準であるRome基準[※]により定義されており、2006年に改定されたRomeIII⁵⁾では、6ヵ月以上前から症状があり、最近3ヵ月間はつらいと感じる食後のもたれ感、早期飽満感、心窩部痛及び心窩部灼熱感のうち1つ以上の症状があり、かつその原因となりそうな器質的疾患が確認されないことと定義されている。国内で実施した、第Ⅲ相臨床試験^{6),7)}では、RomeIIIに適合したFD患者のうち食後膨満感、上腹部膨満感又は早期満腹感を主症状とする患者892例を対象とし、本剤1回100mg又はプラセボを1日3回28日間、食前経口投与した。その結果、治療期最終調査時点の「被験者の印象」及び、「3症状（食後膨満感、上腹部膨満感及び早期満腹感）すべての消失」において、本剤のプラセボに対する優越性が検証された。そのため、本剤の効能・効果を「機能性ディスペプシアにおける食後膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感」とした。

※：2016年にRomeIVに改訂されたが、FDの診断基準に変更はない

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 機能性ディスペプシアにおける心窩部の疼痛や灼熱感に対する有効性は確認されていない。

5.2 上部消化管内視鏡検査等により、胃癌等の悪性疾患を含む器質的疾患を除外すること。

[解説]

5.1 国内の臨床試験^{6),7)}において、本剤はRomeIII基準に基づくFD患者のうち食後膨満感、上腹部膨満感又は早期満腹感を主症状とした患者を対象に、食後膨満感、上腹部膨満感及び早期満腹感に対する改善効果を示すことが確認された。しかし、RomeIIIに定義されている「心窩部痛症候群（EPS: Epigastric pain syndrome）」にあたる心窩部痛や灼熱感を主訴とする患者に対しては、有効性が確認されていないことから、注意が必要である。

【疾患の定義】

・FDの診断基準（RomeIII基準）⁵⁾

- 以下の項目が1つ以上あること
 - つらいと感じる食後のもたれ感
 - 早期飽満感
 - 心窩部痛
 - 心窩部灼熱感

及び

- 症状の原因となりそうな器質的疾患（上部内視鏡検査所見を含む）が確認されない。

※6ヵ月以上前から症状があり、最近3ヵ月間は上記の基準を満たしていること

・FD病型分類（RomeIII基準）⁵⁾

食後愁訴症候群（PDS: Postprandial distress syndrome）の診断基準

以下のうち一方あるいはすべての項目があること

- 週に数回以上、普通の量の食事でもつらいと感じるもたれ感がある
- 週に数回以上、普通の量の食事でも早期飽満感のために食べきれない

※6ヵ月以上前から症状があり、最近3ヵ月間は上記の基準を満たしていること

補助的基準

- 上腹部の張った感じ、食後のむかつき、大量の嗝気を伴うことがある
- 心窩部痛症候群が併存することもある

心窩部痛症候群 (EPS: Epigastric pain syndrome) の診断基準

以下のすべての項目があること

1. 心窩部に限局した中等度以上の痛みあるいは灼熱感が週に1回以上ある
2. 間歇的な痛みである
3. 腹部全体にわたる、あるいは上腹部以外の胸腹部に局在する痛みではない
4. 排便、放屁では改善しない
5. 機能的胆嚢・オッディ括約筋障害の診断基準を満たさない

※6ヵ月以上前から症状があり、最近3ヵ月間は上記の基準を満たしていること

補助的基準

1. 痛みというよりは灼熱感のこともあるが、胸部の症状ではない
2. 痛みは通常食事摂取で誘発されたり改善したりするが、空腹時に起こることもある
3. 食後愁訴症候群が併存することもある

5.2 FDは上腹部症状を説明しうる原因となりそうな器質的疾患が確認されないものと定義されている。そのため、十分な問診（病歴・病状への質問）の他、投与直前である必要はないものの、検診結果等を含め、上部消化管内視鏡検査、X線検査、腹部超音波検査、便潜血等の検査により、胃癌等の悪性疾患を含む器質的疾患が無いことを事前に確認することが、FD診断のためには重要である。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはアコチアミド塩酸塩水和物として1回100mgを1日3回、食前に経口投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の効能・効果は、FDにおける食後膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感であり、「食後」の症状改善を目的としていることから、「食前」に服用することが妥当と考えた。

また、RomeⅢ基準に基づくFD患者を対象とした国内の臨床試験^{6),7)}において、本剤1回100mg又はプラセボを1日3回28日間、食前経口投与し、本剤のプラセボに対する優越性が検証された。そのため、本剤の用法・用量を「1回100mgを1日3回、食前に経口投与する」と設定した。（「V. 5. (4) 検証的試験」の項（14～26ページ）参照）

なお、国内の臨床試験における本剤投与に対する食事の影響について検討したところ、食前投与群のC_{max}は他の群と比較して高く、AUC_{last}は食後投与群と比較して高い値を示し、食事の影響が認められた。（「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項（35～36ページ）参照）

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤を1ヵ月間投与しても症状の改善が認められない場合は本剤の投与中止を考慮すること。

7.2 症状が持続する場合は器質的疾患の可能性も考慮し、上部消化管内視鏡検査に加え、必要に応じて他の検査の実施を検討すること。

[解説]

7.1 本剤を1ヵ月間投与しても改善が認められない場合は、本剤の効果がない、あるいは別の疾患による症状の可能性が考えられることから、その場合は、本剤の投与中止を考慮すること。

7.2 症状が持続する場合は、器質的疾患（びらん、逆流性食道炎、食道穿孔ヘルニア、潰瘍、胃癌等）による症状の可能性も考えられる。また、FDと類似した上部消化器症状を呈する疾患（膵臓疾患など）による可能性も考えられることから、上部消化管内視鏡検査の他、必要に応じて超音波検査等、他の検査の実施を検討すること。

V. 治療に関する項目

なお、国内で実施した FD 患者を対象とした臨床試験⁷⁾において、問診で FD と診断された患者 1,393 例のうち、器質的疾患が発見され観察期中止となった（最終的に FD と診断されなかった）症例は 200 例（14%）であった。発見された器質的疾患は、びらん、逆流性食道炎、食道裂孔ヘルニア、潰瘍の順で多かった。また、FD 患者を対象としたモサプリドの有効性及び安全性を検討した Japan Mosapride Mega-Study⁸⁾で、器質的疾患が認められた割合は 8.8%（90/1,027 例）であり、逆流性食道炎、びらん性又は出血性胃炎、胃潰瘍及び十二指腸潰瘍が多く認められた。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

本剤は以下の国内臨床試験をもとに承認された。

臨床データパッケージ（評価資料）

実施地域	試験名	試験デザイン	対象	例数	目的
日本	第 I 相臨床試験 —単回試験—	二重盲検 プラセボ対照 漸増試験	健康成人 男性	19	経口投与による安全性、忍容性及び薬物動態の検討
	第 I 相臨床試験 —反復試験—	二重盲検 プラセボ対照試験	健康成人 男性	18	反復経口投与による安全性、忍容性及び薬物動態の検討 反復投与時のチトクローム P450 に対する影響の検討
	前期第 II 相臨床試験	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較試験	FD 患者	127	有効性及び安全性について、用量反応性を含めた探索的な検討
	後期第 II 相臨床試験-1	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較試験	FD 患者	322	被験者の印象を主要評価項目に、毎食前投与における有効性、安全性及び臨床推奨用量の検討
	後期第 II 相臨床試験-2	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較試験	FD 患者	461	被験者の印象を主要評価項目に、毎食前投与における用量反応関係及び臨床推奨用量の検討
	第 III 相臨床試験	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較試験	FD 患者	892	「被験者の印象」及び「食後膨満感、上腹部膨満感及び早期満腹感すべての消失」を主要評価項目に、毎食前投与によるプラセボに対する優越性の検証
	第 III 相臨床試験 —長期投与試験—	非盲検 非対照試験	FD 患者	409	長期投与時の安全性及び有効性の検討 長期投与時の服薬パターンの調査
	臨床薬理試験 —呼気試験—	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 2 時期クロスオーバー試験	健康成人 男性	12	呼気試験法により、単回経口投与時の胃排出能に及ぼす影響について検討
	臨床薬理試験 —超音波試験—	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較試験	FD 患者	42	プラセボを対照とした、体外式超音波法による胃十二指腸運動機能に対する効果の検討
	臨床薬理試験 —食事の影響の検討—	無作為化 非盲検 6 群 3 用法 3 時期 クロスオーバー試験	非高齢 健康成人 男性	30	薬物動態に及ぼす食事の影響及び安全性の検討
米国	第 I 相 マスバランス 試験	非盲検 非対照試験	健康成人 男性	6	¹⁴ C-Z-338 溶液単回経口投与時の放射能マスバランスの検討 Z-338 の代謝物の特定、安全性及び忍容性の評価

実施地域	試験名	試験デザイン	対象	例数	目的
米国	第 I 相 TQT 試験	無作為化二重盲検 プラセボ対照、陽性対照 4 時期クロスオーバー試験 (陽性対照のみ非盲検)	健康成人	80	反復経口投与時の QTcF 間隔への影響について評価 副次的に、QTcI 及び QTcB 間隔への影響、薬物動態、安全性及び忍容性の評価 心電図パラメータにおける性差の検討

(2) 臨床薬理試験

1. 第 I 相臨床試験 (単回試験)⁹⁾

健康成人男性 19 例を対象に、本剤 50、100、200、400、800mg 又はプラセボを絶食下に単回経口投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を検討することを目的として、二重盲検法により単回試験を実施した。いずれの用量においても有害事象の発現は認められず、本剤 800mg までの単回経口投与時の安全性及び忍容性には問題ないことが確認された。

注意) 本剤の承認された用法及び用量：通常、成人にはアコチアミド塩酸塩水和物として 1 回 100mg を 1 日 3 回、食前に経口投与する。(「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

2. 第 I 相臨床試験 (反復試験)¹⁰⁾

健康成人男性 18 例を対象に本剤 1 回 100mg、300mg 又はプラセボを 1 日 3 回 (1、9 日目は単回、2 日目は休薬、3～8 日目は 1 日 3 回) 9 日間食前に反復経口投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を検討することを目的として、二重盲検法により反復試験を実施した。有害事象の発現は、プラセボ群で 1/6 例、100mg 群で 1/6 例、300mg 群で 2/6 例であった。有害事象はすべて副作用と判定されたが、いずれの症状も軽微で処置を要することなく回復したため、臨床上問題となるものではなかった。

本剤群の有害事象はプラセボ群でも認められていることから、有害事象の発現に投与量及び投与薬剤間で差はないと考えられ、1 回 100mg 又は 300mg の 1 日 3 回 6 日間までの反復経口投与における安全性及び忍容性が確認された。

注意) 本剤の承認された用法及び用量：通常、成人にはアコチアミド塩酸塩水和物として 1 回 100mg を 1 日 3 回、食前に経口投与する。(「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

(3) 用量反応探索試験

前期第 II 相臨床試験¹¹⁾

機能性ディスぺプシア患者 127 例を対象に、本剤 1 回 50mg、100mg、300mg 又はプラセボを 1 日 3 回 28 日間毎食前に経口投与し、有効性及び安全性について用量反応性を含めて探索的に検討した。その結果、本剤 100mg 群は、被験者の印象においてプラセボ群に対し高い改善率を示し、自覚症状の消失においても 100mg 群と 300mg 群でプラセボ群に対し有意に高い消失率が認められた。また本剤は 1 回 300mg までを 1 日 3 回の用量で安全性に問題はなく、1 回 100mg を 1 日 3 回経口投与が臨床推奨用量の候補と推察された。

試験の目的	機能性ディスぺプシア患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を本剤 50、100、300mg 及びプラセボを投与した際の用量反応性を含めて探索的に検討する
試験デザイン	多施設無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験
対象	Rome II に適合する機能性ディスぺプシア患者
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 同意取得前 2 ヶ月間に、8 症状^{*1}のいずれかの症状がある患者 観察期間中に 8 症状^{*1}のうち 2 症状以上が認められ、その程度が中等度以上の患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 排便回数、便の形状異常、便通異常、便中の粘液などを主訴とする過敏性腸症候群の患者 同意取得前 3 週間以内にプロトンポンプ阻害薬を服用していた患者 同意取得前 3 ヶ月以内に <i>Helicobacter pylori</i> 除菌療法を受けた患者。また、治験期間 (観察期、治療期) 中に除菌療法を必要とする患者 観察期中に中等度以上の胸やけがみられた患者

V. 治療に関する項目

試験方法	本剤1回50mg、100mg、300mg又はプラセボを1日3回毎食前、28日間（4週間）経口投与				
評価項目	被験者の印象、自覚症状の程度：自覚症状の消失率 ほか				
結 果	[有効性] 「被験者の印象※2」では、100mg群はプラセボ群より20%以上高い改善率を示した。また、「自覚症状の程度」では、食後膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感について、100mg群及び300mg群はプラセボ群と比べ高い消失率を示した。				
		プラセボ群	アコチアミド群		
			50mg	100mg	300mg
	被験者の印象の改善率	64.5% (20/31例)	75.0% (24/32例)	84.8% (28/33例)	76.7% (23/30例)
	自覚症状の消失率	食後膨満感	16.7% (5/31例)	36.7% (11/32例)	53.1%** (17/33例)
上腹部膨満感		28.6% (8/31例)	37.9% (11/32例)	53.6% (15/33例)	51.7% (15/30例)
早期満腹感		22.2% (6/31例)	32.1% (9/32例)	52.2%* (12/33例)	76.0%*** (19/30例)
* : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.001 (vs プラセボ群、Fisherの直接確率計算法)					
[安全性] 副作用発現率は、本剤50mg群18.8%（6/32例）、100mg群15.2%（5/33例）、300mg群26.7%（8/30例）、プラセボ群21.9%（7/32例）であり、本剤群の発現率はプラセボ群とほぼ同様であった。					
	プラセボ群	アコチアミド群			
		50mg	100mg	300mg	
副作用発現率	21.9% (7/32例)	18.8% (6/32例)	15.2% (5/33例)	26.7% (8/30例)	

※1：上腹部痛、上腹部不快感、食後膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感、悪心、嘔吐、過度のげっぷ

※2：「被験者の印象」の評価尺度は、本試験のみ3段階であり、他の試験よりも比較的高い改善率を示した。なお、その他の試験における「被験者の印象」の評価尺度は7段階であった。

注意）本剤の承認された用法及び用量：通常、成人にはアコチアミド塩酸塩水和物として1回100mgを1日3回、食前に経口投与する。（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

1. 後期第Ⅱ相臨床試験¹²⁾

機能性ディスぺプシア患者322例を対象に、本剤1回100mg、300mg又はプラセボを1日3回28日間毎食前に経口投与し、有効性、安全性及び臨床推奨用量を検討した。その結果、本剤100mg群はプラセボ群より被験者の印象、又は各自覚症状のうち食後膨満感、上腹部膨満感及び早期満腹感において高い改善効果を示した。本剤は1回300mg、1日量として900mgまでの安全性が確認され、機能性ディスぺプシア症状の、特に食後膨満感、上腹部膨満感及び早期満腹感に対する改善効果が示唆された。しかし、先に実施した前期第Ⅱ相臨床試験と同様、1回100mg以上の有効性は確認されたが、臨床推奨用量の決定には至らなかった。

試験の目的	機能性ディスぺプシア患者を対象に、本剤1回量100mg、300mgの1日3回、毎食前投与における有効性、安全性及び臨床推奨用量を被験者の印象を主要評価項目として検討する
試験デザイン	多施設無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験
対 象	RomeⅡに適合する機能性ディスぺプシア患者
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 同意取得前2ヵ月間に、8症状*のいずれかの症状がある患者 観察期間中（同意取得日から上部消化管内視鏡検査前日までの7日間）に、8症状*のうち2症状以上で中等度以上の症状が認められた患者

主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・胸やけを主訴とする患者 ・排便回数異常、便の形状異常、便通異常、便中の粘液などを主訴とする過敏性腸症候群の患者 ・同意取得前3週間以内にプロトンポンプ阻害薬を服用していた患者 ・同意取得前3ヵ月以内に <i>Helicobacter pylori</i> 除菌療法を受けた患者。又は、治験期間（観察期、治療期）中に除菌療法を必要とする患者 				
試験方法	本剤1回100mg、300mg又はプラセボを1日3回毎食前、28日間（4週間）経口投与				
主要評価項目	被験者の印象（最終調査時点）				
副次的評価項目	程度スコア最悪値 ほか				
結 果	<p>[主要評価]</p> <p>被験者の印象（最終調査時点）</p> <p>最終調査時点における被験者の印象の改善率は、本剤100mg群51.5%（52/104例）、300mg群49.5%（50/106例）、プラセボ群41.7%（43/107例）であった。本剤群はプラセボ群より高い改善率を示したが、有意差は認められなかった（Cochran-Armitage検定）。</p> <p>[副次的評価]</p> <p>程度スコア最悪値（自覚症状の消失率）</p> <p>最終調査時点における各自覚症状のうち食後膨満感、上腹部膨満感及び早期満腹感については、本剤100mg群がプラセボ群に比べ高い消失率を示した。特に、食後膨満感においては本剤100mg群がプラセボ群に比べ有意に高い消失率を示した。</p>				
			プラセボ群	アコチアミド群	
				100mg	300mg
	自覚症状の消失率	食後膨満感	28.1% (27/107例)	45.2%* (42/104例)	38.1% (37/106例)
		上腹部膨満感	31.4% (27/107例)	42.9% (39/104例)	40.0% (36/106例)
早期満腹感		36.6% (30/107例)	41.5% (34/104例)	46.1% (35/106例)	
	* : p<0.05 (vs プラセボ群、Cochran-Armitage検定)				
	<p>[安全性]</p> <p>副作用発現率は、本剤100mg群26.9%（28/104例）、300mg群20.0%（22/110例）、プラセボ群22.4%（24/107例）であり、本剤群の発現率はプラセボ群とほぼ同様であった。</p>				
		プラセボ群	アコチアミド群		
			100mg	300mg	
副作用発現率		22.4% (24/107例)	26.9% (28/104例)	20.0% (22/110例)	

※：上腹部痛、上腹部不快感、食後膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感、悪心、嘔吐、過度のげっぷ

注意）本剤の承認された用法及び用量：通常、成人にはアコチアミド塩酸塩水和物として1回100mgを1日3回、食前に経口投与する。（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

2. 後期第Ⅱ相臨床試験-2^{13), 14)}

機能性ディスペプシア患者461例を対象に、本剤1回50mg、100mg、300mg又はプラセボを1日3回28日間毎食前に経口投与し、用量反応性及び臨床推奨用量を検討した。その結果、本剤は1回300mgまでを1日3回の用量で安全性に問題はなく、主要評価項目である被験者の印象の改善率では、統計学的に有意な用量反応関係は認められなかったものの、100mg群はプラセボ群より約10%高い改善効果を示した。また、先に実施した後期第Ⅱ相臨床試験-1と同様、食後膨満感、上腹部膨満感及び早期満腹感に対する症状の消失率はプラセボ群に比べ高く、食後膨満感に対しては100mg群及び300mg群で有意差が認められ、100mg群の改善率が最も高かった。これらのことから、臨床推奨用量は1回100mgであると推察した。

V. 治療に関する項目

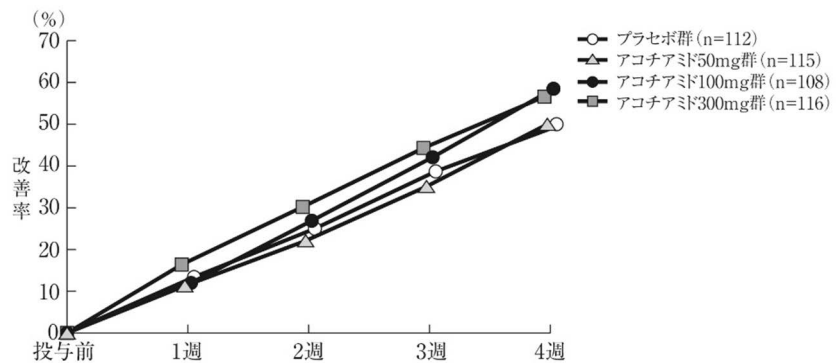
試験の目的	機能性ディスぺプシア患者を対象に、本剤1回量50mg、100mg、300mgの1日3回、毎食前投与における用量反応性関係及び臨床推奨用量を被験者の印象を主要評価項目として検討する																				
試験デザイン	多施設無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験																				
対象	Rome IIに適合する機能性ディスぺプシア患者																				
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 同意取得6ヵ月以上前より、7症状*のいずれかの症状がある患者 同意取得前2ヵ月のうち持続する必要はないが、2週以上にわたり7症状*のうち2症状以上を認める患者 観察期間中（同意取得日から上部消化管内視鏡検査前日までの7日間）に、7症状*のうち2症状以上（食後膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感のいずれか1症状以上を含む）で中等度又は高度を2日（2回）以上発現した患者 																				
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 同意取得前2ヵ月以内に胸やけを認めている患者 排便回数の異常、便の形状異常、便通異常、便中の粘液などを主訴とする過敏性腸症候群の患者 同意取得前3週間以内にプロトンポンプ阻害薬を服用していた患者 同意取得前3ヵ月以内に <i>Helicobacter pylori</i> 除菌療法を受けた患者。又は、治験期間（観察期、治療期）中に除菌療法を必要とする患者 																				
試験方法	本剤1回50mg、100mg、300mg又はプラセボを1日3回毎食前、28日間（4週間）経口投与																				
主要評価項目	被験者の印象（最終調査時点）																				
副次的評価項目	被験者の印象（各調査時点）、程度スコア最悪値 ほか																				
結果	<p>[主要評価]</p> <p>①被験者の印象（最終調査時点）</p> <p>最終調査時点における被験者の印象の改善率は、本剤50mg群48.7%（56/115例）、100mg群58.3%（66/116例）、300mg群56.9%（66/116例）、プラセボ群49.1%（55/112例）であった。100mg群及び300mg群はプラセボ群より高い改善率を示したが、有意差は認められなかった（Fisherの直接確率計算法）。</p> <p>用量反応性の検討についても、有意な用量反応関係は認められなかった（Cochran-Armitage検定）。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>例数</th> <th>改善率 (%) [95%信頼区間]</th> <th>Fisherの直接確率計算法</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>112</td> <td>49.1 [40.0-58.2]</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>アコチアミド 50mg 群</td> <td>115</td> <td>48.7 [39.7-57.7]</td> <td>p=1.000</td> </tr> <tr> <td>アコチアミド 100mg 群</td> <td>108</td> <td>58.3 [48.9-67.1]</td> <td>p=0.179</td> </tr> <tr> <td>アコチアミド 300mg 群</td> <td>116</td> <td>56.9 [47.8-65.5]</td> <td>p=0.288</td> </tr> </tbody> </table>	投与群	例数	改善率 (%) [95%信頼区間]	Fisherの直接確率計算法	プラセボ群	112	49.1 [40.0-58.2]	—	アコチアミド 50mg 群	115	48.7 [39.7-57.7]	p=1.000	アコチアミド 100mg 群	108	58.3 [48.9-67.1]	p=0.179	アコチアミド 300mg 群	116	56.9 [47.8-65.5]	p=0.288
投与群	例数	改善率 (%) [95%信頼区間]	Fisherの直接確率計算法																		
プラセボ群	112	49.1 [40.0-58.2]	—																		
アコチアミド 50mg 群	115	48.7 [39.7-57.7]	p=1.000																		
アコチアミド 100mg 群	108	58.3 [48.9-67.1]	p=0.179																		
アコチアミド 300mg 群	116	56.9 [47.8-65.5]	p=0.288																		

結 果

[副次的評価]

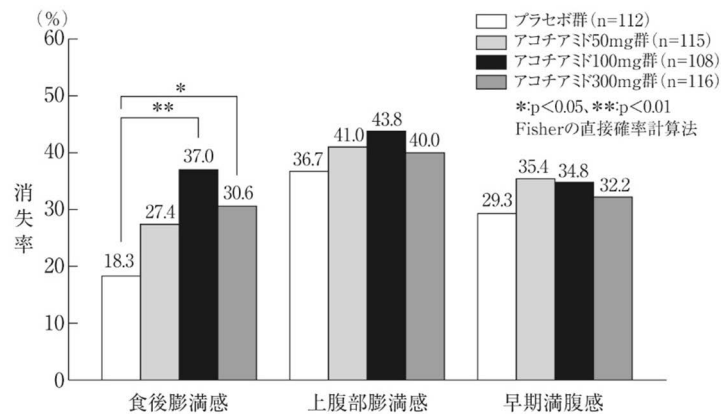
①被験者の印象 (各調査時点)

被験者の印象の改善率は、全群で経時的な上昇が認められた。2週以降、100mg群及び300mg群はプラセボ群より高い改善率を示したが、有意差は認められなかった (Fisherの直接確率計算法)。



②程度スコア最悪値 (自覚症状の消失率)

最終調査時点における各自覚症状 (食後膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感) については、食後膨満感において、本剤 100mg 群及び 300mg 群がプラセボ群に比べ有意に高い消失率を示した。



	投与群	例数	消失率 (%) [95%信頼区間]
食後膨満感	プラセボ群	112	18.3 [12.2-26.6]
	アコチアミド 50mg 群	115	27.4 [20.0-36.2]
	アコチアミド 100mg 群	108	37.0 [28.5-46.4]
	アコチアミド 300mg 群	116	30.6 [22.8-39.7]
上腹部膨満感	プラセボ群	112	36.7 [27.8-46.6]
	アコチアミド 50mg 群	115	41.0 [31.8-50.7]
	アコチアミド 100mg 群	108	43.8 [34.2-53.7]
	アコチアミド 300mg 群	116	40.0 [30.9-49.7]
早期満腹感	プラセボ群	112	29.3 [21.2-38.8]
	アコチアミド 50mg 群	115	35.4 [26.5-45.3]
	アコチアミド 100mg 群	108	34.8 [25.7-45.1]
	アコチアミド 300mg 群	116	32.2 [23.4-42.4]

V. 治療に関する項目

結 果	[安全性] 副作用発現率は、本剤 50mg 群 21.6% (25/116 例)、100mg 群 21.1% (23/109 例)、300mg 群 17.9% (21/117 例)、プラセボ群 15.2% (17/112 例) であり、本剤群の発現率はプラセボ群とほぼ同様であった。				
		プラセボ群	アコチアミド群		
	副作用発現率	15.2% (17/112 例)	50mg 21.6% (25/116 例)	100mg 21.1% (23/109 例)	300mg 17.9% (21/117 例)

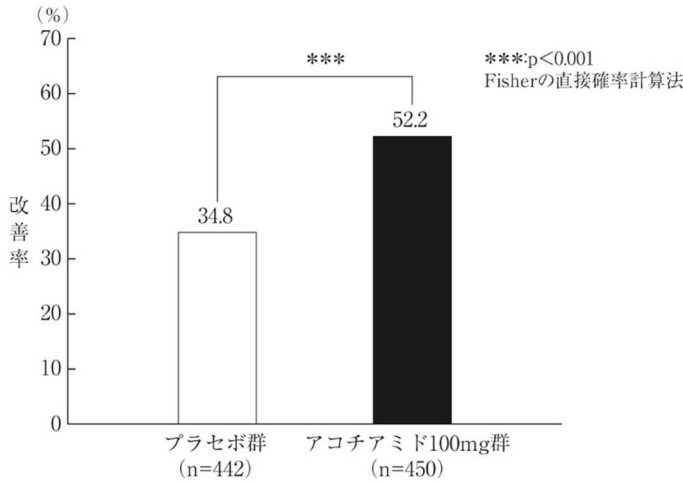
※：上腹部痛、上腹部不快感、食後膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感、悪心、嘔吐

注意) 本剤の承認された用法及び用量：通常、成人にはアコチアミド塩酸塩水和物として 1 回 100mg を 1 日 3 回、食前に経口投与する。(「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

3. 第Ⅲ相臨床試験^{6),7)}

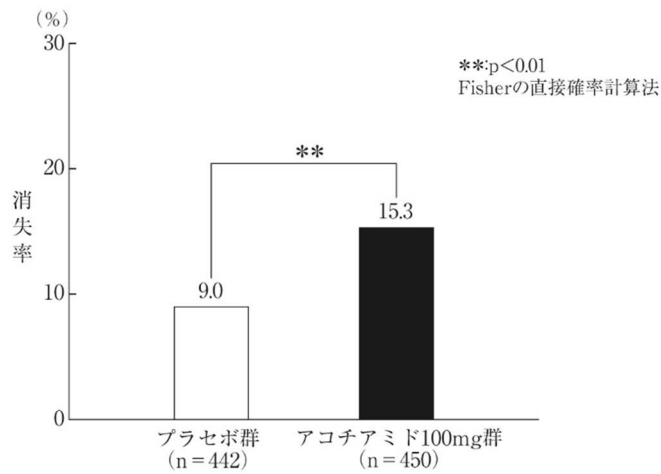
機能性ディスぺプシア患者 892 例を対象に、本剤 1 回 100mg 又はプラセボを 1 日 3 回 28 日間毎食前に経口投与し、プラセボに対する優越性を検証した。その結果、本剤は「被験者の印象 (治療期最終調査時点)」及び「3 症状すべての消失 (治療期最終調査時点)」において、プラセボに対する優越性が検証された。また、重篤な副作用及びその他臨床的に問題となる事象は認められず、安全性にも大きな問題はないことから、本剤は 1 回 100mg を 1 日 3 回経口投与で機能性ディスぺプシアに有用であることが示された。

試験の目的	機能性ディスぺプシア患者を対象に、本剤 100mg を 1 日 3 回毎食前投与し、「被験者の印象」及び「食後膨満感、上腹部膨満感及び早期満腹感すべての消失」を主要評価項目としてプラセボに対する本剤の優越性を検証する
試験デザイン	多施設無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験
対 象	RomeⅢに適合する機能性ディスぺプシア患者
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 同意取得 6 ヶ月以上前より食後膨満感、早期満腹感、上腹部痛、上腹部不快感のうち 1 症状以上を認める患者 同意取得 3 ヶ月前より、8 症状*のうち 2 症状以上 (ただし、食後膨満感、早期満腹感のいずれか 1 症状以上を含む) を繰り返し認める患者 同意取得時に確認した主訴が 8 症状*のうち、食後膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感のいずれかである患者 観察期中の 7 日間 (同意取得日～上部消化管内視鏡検査前日) に、食後膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感のいずれか 1 症状のうち、中等度又は高度を 2 日 (2 回) 以上発現した患者 上部消化管内視鏡検査実施日に確認した主訴が 8 症状*のうち、食後膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感のいずれかである患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 同意取得前 12 週間以内に胸やけを認めている患者 過敏性腸症候群を併存している患者 同意取得前 3 週間以内にプロトンポンプ阻害薬を服用していた患者 同意取得前 24 週間以内に <i>Helicobacter pylori</i> の除菌療法を受けた患者。又は、治療期間中に除菌療法を必要とする患者
試験方法	本剤 1 回 100mg 又はプラセボを 1 日 3 回毎食前、28 日間 (4 週間) 経口投与。その後、28 日間は投与せず観察
主要評価項目	<p>被験者の印象 (治療期最終調査時点)</p> <p>■被験者の印象</p> <p>1 週ごとに症状日誌を用いて、下記質問に対して、7 段階で被験者が記入した。「観察期中 (治験への参加に同意した日から上部消化管内視鏡検査実施前日までの期間) に比べ、この 1 週間のあなたの胃の調子はどうなりましたか?」</p> <p>1) 非常に良くなった 2) 良くなった 3) 少し良くなった 4) 変わらない 5) 少し悪くなった 6) 悪くなった 7) 非常に悪くなった</p> <p>改善率：7 段階のうち、「1) 非常に良くなった」、「2) 良くなった」となった被験者の割合</p>

<p>主要評価項目</p>	<p>3 症状（食後膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感）すべての消失（治療期最終調査時点）</p> <p>■3 症状（食後膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感）すべての消失 被験者が毎日、症状日誌に 3 症状の程度を 4 段階（なし、軽度、中等度、高度）で記載した。各調査時点の 1 週間前から継続的に 3 症状の程度がすべて「なし」と回答した被験者の、解析対象集団に対する割合を「消失率」とした。</p> <p>なお、「初めから症状なし」の症例は、消失率の算出には使用しなかった。</p>																		
<p>副次的評価項目</p>	<p>被験者の印象（各調査時点） 自覚症状（食後膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感）の程度スコアによる検討： 3 症状すべての消失（各調査時点）、自覚症状の消失（治療期の各調査時点及び治療期最終調査時点）、程度スコア平均値 ほか</p> <p>QOL スコア（SF-NDI スケール）</p> <p>■QOL 評価 日本語版 SF-NDI [NEPEAN 式 機能性胃腸症に関する質問票（短縮版）] を使用。</p> <p><u>SF-NDI スケール</u> 5 つのドメイン（胃の不調によるストレス、日常の活動への影響、飲食、胃の不調についての知識/管理、仕事/勉強）で構成され、5 段階で評価する。値が小さいほど QOL の状態が良いことを示す。</p>																		
<p>結 果</p>	<p>[主要評価]</p> <p>①被験者の印象（治療期最終調査時点） 治療期最終調査時点の被験者の印象の改善率は、本剤 100mg 群 52.2%（235/450 例）、プラセボ群 34.8%（154/442 例）であった。本剤 100mg 群とプラセボ群の改善率の差は 17.4%であり、両群間に有意差が認められた。</p>  <table border="1" data-bbox="406 1579 1457 1792"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>症例数</th> <th>改善^{※1}</th> <th>改善率^{※2} (%) [95%信頼区間]</th> <th>改善率の差 (%) [95%信頼区間]</th> <th>p 値^{※3}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>442</td> <td>154</td> <td>34.8 [30.5-39.3]</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>アコチアミド 100mg 群</td> <td>450</td> <td>235</td> <td>52.2 [47.6-56.7]</td> <td>17.4 [11.0-23.7]</td> <td>p<0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>※1：被験者の印象（7 段階；「非常に良くなった」、「良くなった」、「少し良くなった」、「変わらない」、「少し悪くなった」、「悪くなった」及び「非常に悪くなった」）のうち、「非常に良くなった」及び「良くなった」を改善と定義した ※2：改善例数の割合として改善率を算出した ※3：Fisher の直接確率計算法（有意水準：両側 0.05）</p>	投与群	症例数	改善 ^{※1}	改善率 ^{※2} (%) [95%信頼区間]	改善率の差 (%) [95%信頼区間]	p 値 ^{※3}	プラセボ群	442	154	34.8 [30.5-39.3]	—	—	アコチアミド 100mg 群	450	235	52.2 [47.6-56.7]	17.4 [11.0-23.7]	p<0.001
投与群	症例数	改善 ^{※1}	改善率 ^{※2} (%) [95%信頼区間]	改善率の差 (%) [95%信頼区間]	p 値 ^{※3}														
プラセボ群	442	154	34.8 [30.5-39.3]	—	—														
アコチアミド 100mg 群	450	235	52.2 [47.6-56.7]	17.4 [11.0-23.7]	p<0.001														

V. 治療に関する項目

②3 症状（食後膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感）すべての消失（治療期最終調査時点）
 治療期最終調査時点の 3 症状すべての消失率は、本剤 100mg 群 15.3% (69/450 例)、プラセボ群 9.0% (40/442 例) であった。本剤 100mg 群とプラセボ群の消失率の差は 6.3% であり、両群間に有意差が認められた。



投与群	症例数	消失 ^{※1}	消失率 ^{※2} (%) [95%信頼区間]	消失率の差 (%) [95%信頼区間]	p 値 ^{※3}
プラセボ群	442	40	9.0 [6.7-12.0]	—	—
アコチアミド 100mg 群	450	69	15.3 [12.2-18.9]	6.3 [2.1-10.5]	p=0.004

※1：3 症状（食後膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感）すべての消失を「消失」と定義した
 ※2：消失例数の比率として消失率を算出した
 ※3：Fisher の直接確率計算法（有意水準：両側 0.05）

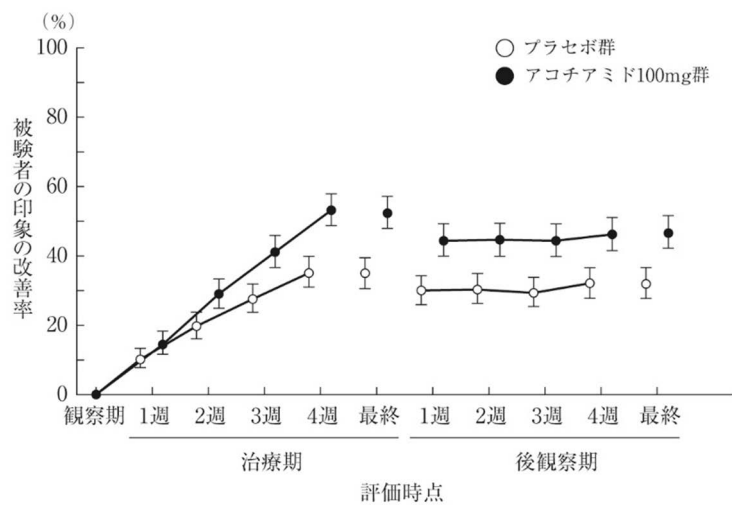
結果

[副次的評価]

①被験者の印象（各調査時点）

各調査時点の被験者の印象の改善率は、両群とも治療期 4 週まで経時的に上昇し、後観察期 1~4 週でも、一定の群間差を保ったまま、治療期 4 週時の改善効果が維持された。治療期 2 週以降、後観察期 4 週まで、両群間に有意差が認められた。

<被験者の印象の改善率 (%) [95%信頼区間] の推移>

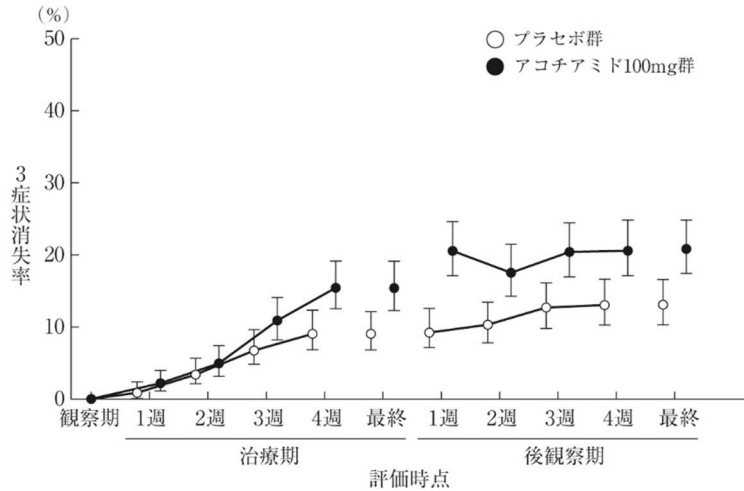


評価時点	観察期	治療期					後観察期				
		1週	2週	3週	4週	最終	1週	2週	3週	4週	最終
症例数 (例)	アコチアミド 100mg群	450	446	441	439	450	438	434	433	432	439
	プラセボ群	442	440	430	428	442	430	429	427	424	430

②自覚症状の程度スコアによる検討

(i) 3症状（食後膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感）すべての消失（治療期の各調査時点）
 治療期の各調査時点の3症状すべての消失率は、両群とも治療期4週まで経時的に上昇し、後観察期1～4週でも一定の群間差を保ったまま、治療期4週時の消失効果が維持された。治療期3週以降では、両群間に有意差が認められた。

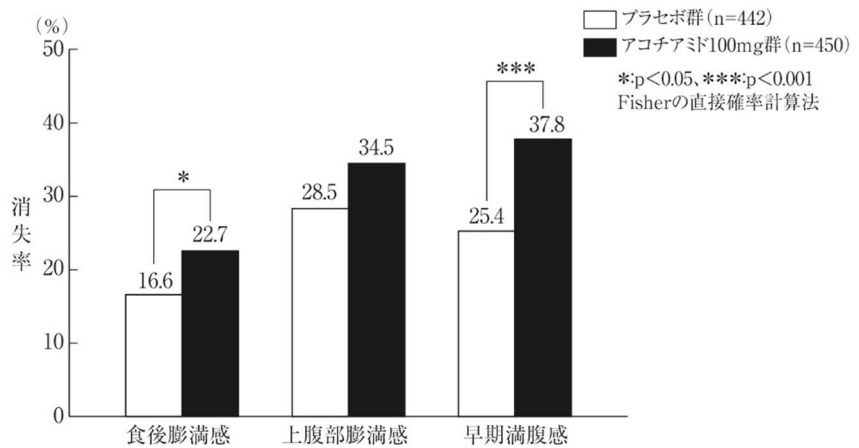
<3症状消失率(%) [95%信頼区間] の推移>



評価時点	観察期	治療期					後観察期				
		1週	2週	3週	4週	最終	1週	2週	3週	4週	最終
症例数 (例)	アコチアミド 100mg群	450	448	443	441	450	439	435	434	433	439
	プラセボ群	442	441	430	428	442	431	429	428	424	431

結 果

(ii) 自覚症状（食後膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感）の消失（治療期最終調査時点）
 治療期最終調査時点の各自覚症状（食後膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感）の消失率については、食後膨満感及び早期満腹感において、両群間に有意差が認められた。
 また、上腹部膨満感の消失率はプラセボ群に対して有意な消失率を示さなかったものの本剤100mg群で6.0%高い値を示した。



	投与群	例数	消失率(%) [95%信頼区間]	消失率の差(%) [95%信頼区間]
食後膨満感	プラセボ群	442	16.6 [13.3-20.4]	—
	アコチアミド 100mg 群	450	22.7 [19.0-26.8]	6.2 [0.9-11.4]
上腹部膨満感	プラセボ群	442	28.5 [24.1-33.2]	—
	アコチアミド 100mg 群	450	34.5 [29.8-39.3]	6.0 [-0.5-12.6]
早期満腹感	プラセボ群	442	25.4 [21.2-30.1]	—
	アコチアミド 100mg 群	450	37.8 [33.0-42.7]	12.4 [5.8-18.9]

V. 治療に関する項目

結 果	[安全性] 副作用発現率は、本剤 100mg 群 16.9% (76/450 例)、プラセボ群 18.1% (80/442 例) であり、本剤群の発現率はプラセボ群とほぼ同様であった。 主な副作用は、本剤 100mg 群では血中プロラクチン増加 3.6% (16 例 16 件)、ALT 増加 1.8% (8 例 8 件)、下痢 1.6% (7 例 7 件)、血中トリグリセリド増加 1.6% (7 例 7 件) など、プラセボ群では血中プロラクチン増加 4.8% (21 例 21 件)、下痢 2.3% (10 例 10 件)、ALT 増加 1.8% (8 例 8 件)、 γ -GTP 増加 1.6% (7 例 7 件) などであった。	
	副作用発現率	18.1% (80/442 例)

※：上腹部痛、上腹部不快感、食後膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感、悪心、嘔吐、過度のげっぷ

2) 安全性試験

長期投与臨床試験¹⁵⁾

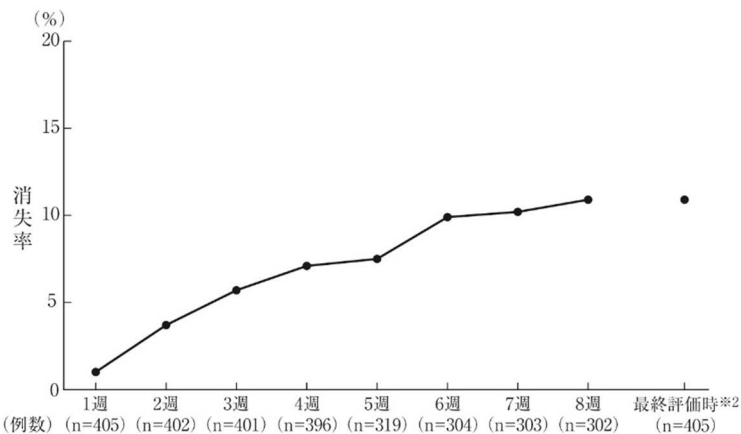
機能性ディスぺプシア患者 409 例（有効性評価対象例：405 例、安全性評価対象例：408 例）を対象に、本剤 1 回 100mg を 1 日 3 回 24 週間（最長 48 週間）毎食前に経口投与し、本剤を長期投与したときの有効性、安全性及び服薬パターンを調査した。その結果、本剤は投与早期から改善効果を認め、休薬後も改善効果が維持されることが示唆された。休薬後、症状消失を認めた症例も多く、本剤休薬後に症状の再燃が認められた場合においても、服薬を再開することで再び改善効果が得られると考えられた。安全性については、長期投与に伴う有害事象、副作用の発現率の著しい上昇は認められなかった。臨床検査値、体重、12 誘導心電図においても特に問題となる所見は認められず、長期投与時の安全性が確認された。以上より、本剤は機能性ディスぺプシアに有用な薬剤であることが示唆された。

試験の目的	機能性ディスぺプシア患者を対象に、本剤を長期投与した際の安全性及び有効性を検討すると共に、長期投与時の服薬パターンを調査する
試験デザイン	多施設共同非盲検非対照試験
対 象	RomeIIIに適合する機能性ディスぺプシア患者
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 同意取得 6 ヶ月以上前より食後膨満感、早期満腹感、上腹部痛、上腹部不快感のうち 1 症状以上を認める患者 同意取得 3 ヶ月前より、8 症状*のうち 2 症状以上（ただし、食後膨満感、早期満腹感のいずれか 1 症状以上を含む）を繰り返し認める患者 同意取得時に確認した主訴が 8 症状*のうち、食後膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感のいずれかである患者 症状観察期 7 日間に、食後膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感のうち、中等度又は高度を 2 日（2 回）以上発現した患者 症例本登録時の主訴が 8 症状*のうち、食後膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感のいずれかである患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 同意取得前 12 週間以内に胸やけを認める患者 過敏性腸症候群を合併している患者 症状観察期開始予定日前 3 週間以内にプロトンポンプ阻害薬を服薬していた患者 同意取得前 24 週間以内に <i>Helicobacter pylori</i> の除菌療法を受けた、又は治験期間中に除菌療法を必要とする患者
試験方法	<p>本剤 1 回 100mg を 1 日 3 回毎食前、24 週間（最長 48 週間）経口投与</p> <p>■休薬・再服薬基準</p> <p>4 週ごとの来院時に休薬の判断を行い、休薬を行った場合は再服薬の判断をすることとした。それぞれの判断基準は下記の通りとする。</p> <ul style="list-style-type: none"> 休薬基準： <ul style="list-style-type: none"> 4 週ごとの来院時（4 週来院時～44 週来院時）に以下の基準を満たす被験者 <ul style="list-style-type: none"> 「被験者の印象」が 4 週のうち後ろ 3 週で「非常に良くなった」、'良くなった' の評価であった被験者 再服薬基準： <ul style="list-style-type: none"> 4 週ごとの来院時（8 週来院時～44 週来院時）に以下の基準をすべて満たす被験者 <ul style="list-style-type: none"> 休薬基準による休薬を行った被験者 休薬基準による休薬後に、4 週のうち後ろ 2 週で「被験者の印象」が '少し良くなった' 以下の評価であった被験者 治験責任医師等が安全性に問題がないと判断した被験者

<p>試験方法</p>	<p>■25週以降継続基準</p> <p>24週来院時に以下の基準をすべて満たす被験者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験の継続を希望する被験者 ・ 「個々の被験者の中止基準」に該当しない被験者 ・ 治験責任医師等が安全性に問題がないと判断した被験者 <p>■個々の被験者の中止基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 4週ごとの来院時（4週来院時～44週来院時）に以下の基準を満たす被験者 <ul style="list-style-type: none"> ・ アコチアミド服薬中に、4週のうち後ろ2週で「被験者の印象」が「変わらない」以下の評価であった被験者（アコチアミド無効による中止） ・ 休薬基準による休薬が12週間継続し、再服薬基準に該当しない被験者（症状消失による中止） 2) 症状日誌を紛失した場合 3) 選択基準を満たさなかった場合、もしくは除外基準に抵触したことが治験開始後に判明した場合 4) 有害事象が出現し、継続投与が不可能と判断される場合 5) 被験者の病態が著しく悪化した場合 6) 同意の撤回 7) 被験者が中止を希望した場合 8) 治験期間中に妊娠が判明した場合 9) 被験者の追跡調査不能 10) 治験実施計画書からの重大な逸脱 11) 治験依頼者から、当該被験者における安全性上の問題により、本剤投与中止の要請があった場合 12) その他、治験責任医師等がアコチアミドの投与継続を不相当と判断した場合 																																				
<p>主要評価項目</p>	<p>被験者の印象、3症状（食後膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感）すべての消失</p>																																				
<p>副次的評価項目</p>	<p>自覚症状（食後膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感）の程度スコア平均値ほか</p>																																				
<p>結果</p>	<p>[主要評価]</p> <p>①被験者の印象</p> <p>被験者の印象の改善率（95%信頼区間）は、投与後早期から改善効果が認められ、治療期4週時では48.9%（43.8-53.9）であった。治療期5週以降は、休薬基準（被験者の印象が改善）に基づく休薬により症例数は減少しているが、治療期24週時の改善率48.9%（40.4-57.5）は治療期4週時と同程度であった。治療期48週時の改善率は66.7%（50.5-80.4）、最終評価時の改善率は73.2%（68.6-77.5）であった。</p> <table border="1"> <caption>改善率の推移</caption> <thead> <tr> <th>時間点</th> <th>改善率 (%)</th> <th>95%信頼区間 (%)</th> <th>例数 (n)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1週</td> <td>~25</td> <td></td> <td>403</td> </tr> <tr> <td>4週</td> <td>48.9</td> <td>43.8-53.9</td> <td>395</td> </tr> <tr> <td>8週</td> <td>~55</td> <td></td> <td>302</td> </tr> <tr> <td>12週</td> <td>~50</td> <td></td> <td>239</td> </tr> <tr> <td>24週</td> <td>48.9</td> <td>40.4-57.5</td> <td>141</td> </tr> <tr> <td>36週</td> <td>~45</td> <td></td> <td>81</td> </tr> <tr> <td>48週</td> <td>66.7</td> <td>50.5-80.4</td> <td>42</td> </tr> <tr> <td>最終評価時</td> <td>73.2</td> <td>68.6-77.5</td> <td>403</td> </tr> </tbody> </table> <p>※1:最終評価時=治験終了時</p>	時間点	改善率 (%)	95%信頼区間 (%)	例数 (n)	1週	~25		403	4週	48.9	43.8-53.9	395	8週	~55		302	12週	~50		239	24週	48.9	40.4-57.5	141	36週	~45		81	48週	66.7	50.5-80.4	42	最終評価時	73.2	68.6-77.5	403
時間点	改善率 (%)	95%信頼区間 (%)	例数 (n)																																		
1週	~25		403																																		
4週	48.9	43.8-53.9	395																																		
8週	~55		302																																		
12週	~50		239																																		
24週	48.9	40.4-57.5	141																																		
36週	~45		81																																		
48週	66.7	50.5-80.4	42																																		
最終評価時	73.2	68.6-77.5	403																																		

②3 症状（食後膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感）すべての消失

3 症状すべての消失率（95%信頼区間）は経時的に上昇し、治療期 4 週時では 7.1%（4.7-10.1）であった。治療期 5 週以降は、休薬基準に基づき休薬期間中の症例が含まれているにもかかわらず消失率はさらに増加し、治療期 8 週時の消失率は 10.9%（7.6-15.0）、最終評価時の消失率は 10.9%（8.0-14.3）であった。



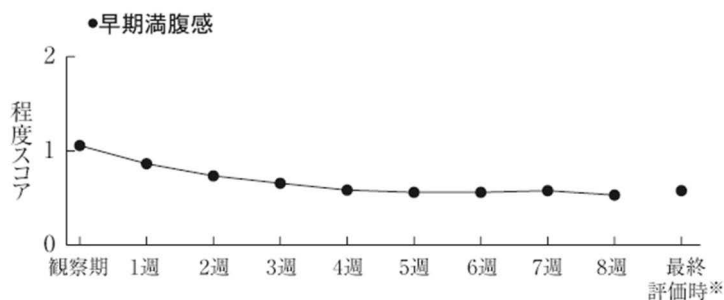
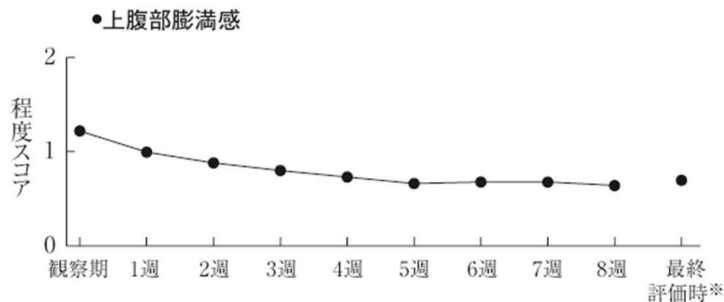
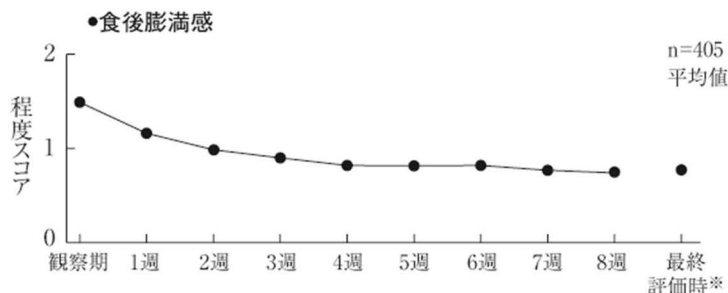
※2：最終評価時＝治療期 8 週時もしくは治験終了時（治療期 8 週時点より前に治験終了した場合）

[副次的評価]

① 自覚症状の程度スコア平均値

各自覚症状の程度スコア平均値は、治療期 4 週時ではそれぞれ、食後膨満感 0.82、上腹部膨満感 0.72、早期満腹感 0.58 と、観察期からの減少が認められた。治療期 5 週以降は、休薬基準に基づき休薬期間中の症例が含まれているにもかかわらず改善効果が持続し、最終評価時ではそれぞれ、食後膨満感 0.77、上腹部膨満感 0.70、早期満腹感 0.57 であった。

結 果



※：最終評価時＝治療期 8 週時もしくは治験終了時（治療期 8 週時点より前に治験終了した場合）

[休薬・中止に関する検討]

休薬基準を設け、4週ごとの来院時に、後ろ3週で「被験者の印象」が「非常に良くなった」、「良くなった」の評価であった被験者を休薬させた。その結果、405例中304例（75.1%）が休薬を経験し、初回休薬までの日数の平均は60.4日であった。

評価例数	休薬あり	初回休薬までの日数（日）
	例数（%）	平均値（SD）
405	304（75.1）	60.4（36.96）

休薬から再服薬までの期間は、29.0～58.1日間であった。

休薬回数	1回目 (n=304)	2回目 (n=128)	3回目 (n=55)	4回目 (n=13)	5回目 (n=6)	6回目 (n=3)
休薬期間 (日)	58.1 (25.95)	54.7 (24.22)	51.5 (24.25)	35.2 (16.73)	29.3 (0.82)	29.0 (0.00)

平均値（SD）

また、一旦症状改善により休薬した患者304例のうち154例（50.7%）は症状の改善が12週間継続し、症状消失による中止に至った。一方、休薬した患者のうち本剤の効果が無効であるため中止に至った割合は3.3%（10例）であった。

中止理由	例数（%）
症状消失による中止	154（50.7）
アコチアミド無効による中止	10（3.3）
その他の中止*	59（19.4）

※：“その他の中止”とは、個々の被験者の中止基準2）～12）に該当する中止例

注）上記表に含まれない症例（81例）は休薬と再服薬を継続して治験完了に至った症例。

結 果

[服薬パターン]

休薬せずに、本剤を試験終了まで継続服用した被験者は10例であった。その内訳は、24週で試験を終了した被験者が5例で、48週まで本剤を継続服用した被験者が5例であった。

なお、24週時まで本剤が継続投与された患者は405例中22例であり、本剤の長期投与が必要となる患者は限られていた。



*休薬せずに、アコチアミドを長期投与臨床試験終了まで継続服用した例数

V. 治療に関する項目

結 果	<p>[安全性]</p> <p>副作用発現率は 11.5% (47/408 例)、主な副作用は、下痢 2.2% (9 例 11 件)、便秘 2.2% (9 例 10 件)、ALT 増加 1.5% (6 例 6 件)、血中プロラクチン増加 1.2% (5 例 6 件)、γ-GTP 増加 1.0% (4 例 4 件) などであった。</p> <p>重篤な有害事象は 1.0% (4/408 例) に認められ、このうち、ALT 増加 (1 例 1 件) は、本剤との因果関係が「関連あるかもしれない」と判断された。</p>
-----	---

※：上腹部痛、上腹部不快感、食後膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感、悪心、嘔吐、過度のげっぷ

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

使用成績調査の概要（終了）

目的	承認申請時までに得られていない安全性及び有効性のデータを幅広い患者から収集する必要があると判断し、次の事項を把握することを目的とした。 (1) 未知の副作用（特に重篤な副作用について） (2) 使用実態下での副作用発生状況 (3) 安全性、有効性に影響を与えると考えられる要因
重点調査項目	(1) 高齢者、腎機能障害のある患者、肝機能障害のある患者における安全性 (2) <i>Helicobacter pylori</i> (HP) 感染例、非感染例、除菌例別による安全性及び有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤が投与された「機能性ディスペプシアにおける食後膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感」を愁訴とする患者
実施期間	平成 26 年 4 月～平成 29 年 10 月
目標症例数	3,000 例
観察期間	本剤の投与開始から 8 週間。なお、本剤投与 8 週後において、本剤の投与状況が「継続」若しくは「症状改善」により中止した場合は、可能な限り、本剤投与 12 ヶ月後を目処に追跡調査を行う。
実施施設数	675 施設
収集症例数	4,312 例
安全性解析対象症例数	3,507 例
有効性解析対象症例数	3,229 例

<結果>

安全性

8 週時までの安全性解析対象症例 3,507 例のデータに、本剤投与 8 週後以降の追跡調査期間内に本剤が投与された 1,988 例のデータを含めて解析を行った。本調査（追跡調査を含む）における副作用発現割合は 2.5% (88/3,507 例) であり、追跡調査期間における副作用発現割合は 0.8% (16/1,988 例) であった。本調査（追跡調査を含む）における主な副作用（基本語別で 3 例以上）は表 1 のとおりであった。重篤な副作用は 6 例に 6 件（肺炎、腎細胞癌、うつ病、浮動性めまい、うつ血性心不全及びイレウスが各 1 例）認められたが、転帰はいずれも回復又は軽快であった。また、コリン作動薬、抗コリン薬、酸分泌抑制薬が併用された症例において問題となる副作用の発現は認められなかった。承認時の国内臨床試験¹⁾における副作用発現割合の 16.3% (183/1,125 例) と比較して、本調査における副作用発現割合は高くなく、また発現した副作用の種類に大きな違いはなかった。

1) 前期第Ⅱ相臨床試験、後期第Ⅱ相臨床試験、第Ⅲ相比較臨床試験、第Ⅲ相試験（長期投与試験）、臨床薬理試験の統合（「Ⅷ. 8. 副作用」の項、◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 参照）

表 1. 使用成績調査（追跡調査を含む）における主な副作用

安全性解析対象症例数	3,507 例
副作用発現症例数	88 例
副作用発現割合	2.5%
副作用等の種類	副作用発現症例数（発現割合%）
神経系障害	4 (0.1)
浮動性めまい	3 (0.1)
胃腸障害	63 (1.8)
腹痛	3 (0.1)
上腹部痛	7 (0.2)
便秘	7 (0.2)
下痢	17 (0.5)
消化不良	4 (0.1)
悪心	13 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	7 (0.2)
発疹	5 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (0.2)
口渇	3 (0.1)

MedDRA/J version (25.0)

重点調査項目

重点調査項目とした各項目における副作用の発現状況は表 2 のとおりであった。

表 2. 重点調査項目における副作用の発現状況（追跡調査を含む）

重点調査項目	層別区分	症例数	副作用発現症例数（発現割合%）
高齢者	非高齢者（65歳未満）	1,887	40 (2.1)
	高齢者（65歳以上）	1,620	48 (3.0)
腎機能障害の有無	なし	2,697	60 (2.2)
	あり	121	12 (9.9)
	不明	689	16 (2.3)
肝機能障害の有無	なし	2,742	71 (2.6)
	あり	84	3 (3.6)
	不明	681	14 (2.1)
HP 感染状況	陽性	234	7 (3.0)
	陰性	2,152	48 (2.2)
	不明	1,121	33 (2.9)
HP 陽性	未除菌	191	6 (3.1)
	除菌失敗	43	1 (2.3)
HP 陰性	非感染	1,504	31 (2.1)
	除菌済み	648	17 (2.6)

高齢者と非高齢者、肝機能障害の有無別において、副作用発現割合に大きな違いはなかった。

腎機能障害あり群では腎機能障害なし群に比べて副作用発現割合が高かったが、腎機能障害あり群に特有の副作用の発現傾向は認められなかった。また、HP 感染例、非感染例、除菌例別において、副作用発現割合に大きな違いはなく、HP の感染状況は本剤の安全性に影響はないものと考えられた。

有効性

本調査における有効性の観察期間は本剤投与後 8 週時又は本剤投与中止時までとした。また、8 週後以降本剤が投与された症例については本剤投与後 12 ヶ月後までを目途に追跡調査を行った。有効性については、全般改善度による有効率²⁾、及び機能性ディスぺプシア（Functional Dyspepsia、以下、「FD」）に係る自覚症状のうち、食後膨満感、上腹部膨満感及び早期満腹感の 3 つの症状（以下、「FD3 症状」）の消失率³⁾を検討した。

V. 治療に関する項目

本剤投与後 8 週時までの有効性解析対象症例 3,229 例における有効率は 85.9% (有効症例 2,774 例、2,774/3,229 例) であった。また、追跡調査における有効率は、本剤 12 ヶ月継続投与 (休薬なし) の症例 (1,012 例) において 94.9% (有効症例 960 例、960/1,012 例) であった。

FD3 症状の消失率は、本剤投与後 8 週時まで経時的に上昇した (表 3)。また、追跡調査における FD3 症状の消失率 [95%信頼区間] は、本剤 12 ヶ月継続投与 (休薬なし) において 54.7% [51.6%, 57.8%] (消失例 554 例、554/1,012 例) であった。

- 2) 調査担当医師が本剤投与開始前の FD の自覚症状 (食後膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感、上腹部痛、上腹部不快感、悪心、嘔吐、過度のげっぷ) と比較し、各時点での全般改善度を改善、不変、悪化の 3 段階で判定した。改善と判定された症例を有効、不変又は悪化と判定された症例を無効として有効率を算出した。
- 3) FD3 症状の消失率は、各評価時点において FD3 症状の評価が行われた症例に対する FD3 症状が全て「なし」の症例の割合を検討した。

表 3. FD3 症状の消失率 (本剤投与後 8 週時まで)

	2 週後 (投与後 2 日～21 日目)	4 週後 (投与後 22 日目～42 日目)	8 週後 (投与後 43 日目～63 日目)
症例数	1,894	1,993	1,741
消失例数	621	829	926
消失率 [95%信頼区間]	32.8% [30.7%, 35.0%]	41.6% [39.4%, 43.8%]	53.2% [50.8%, 55.6%]

有効性について承認時の国内第Ⅲ相臨床試験の結果⁴⁾と本調査の結果⁵⁾を比較するため、本剤投与後 4 週時の FD3 症状の消失率を検討した (表 4)。承認時までの試験と本調査では患者背景等が異なるため厳密な比較は困難であるが、本調査における FD3 症状の消失率は国内第Ⅲ相臨床試験の FD3 症状の消失率を下回らなかった。

表 4. 承認時までの臨床試験における FD3 症状消失率との比較 (本剤投与後 4 週時点)

	症例数	消失例数	FD3 症状消失率 (%)
国内第Ⅲ相臨床試験	441	68	15.4
使用成績調査	898	355	39.5

重点調査項目として設定された HP 感染例、非感染例、除菌例別による有効性について、有効率による解析を行った。その結果、本剤投与後 8 週時までの有効性解析対象症例については、HP 陽性例 (206 例) 及び陰性例 (2,017 例) の有効率はそれぞれ 84.0% (有効症例 173 例、173/206 例) 及び 86.9% (有効症例 1,752 例、1,752/2,017 例)⁶⁾、また、HP 陰性症例のうち除菌済み症例 (604 例) では 85.1% (有効症例 514 例、514/604 例) であり、有効率に大きな差は認められなかった。追跡調査においても同様の結果であり、本剤の有効性に HP 感染の状況は影響しないものと考えられた。

- 4) 国内第Ⅲ相試験における治療期 4 週時点の食後膨満感、上腹部膨満感及び早期満腹感の 3 つの自覚症状全ての消失を FD3 症状の消失とし、消失例の解析対象集団に対する割合を FD3 症状消失率とした。なお、当該試験で対象とした FD 患者の主な選択基準は以下のとおり。
 - ・同意取得時の主訴が食後膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感、上腹部不快感のいずれかを有す。
 - ・観察期間中の 7 日間において食後膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感のいずれかについて中等度又は高度の症状を 2 日 (2 回) 以上発現している。
- 5) 表 4 に示した使用成績調査における FD3 消失率は、有効性解析対象症例 3,229 例のうち、投与開始前に FD3 症状のいずれかが軽度以上であり、本剤投与後 4 週時点の観察がある症例を対象に、投与 4 週時点の FD3 症状が全てなし症例の割合とした。なお、国内第Ⅲ相試験に合わせて投与後 4 週時は本剤投与開始後 29 日～32 日目とした。
- 6) HP 陽性・陰性不明例 (1,006 例) の有効率は 84.4% (有効症例 849 例、849/1,006 例)。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

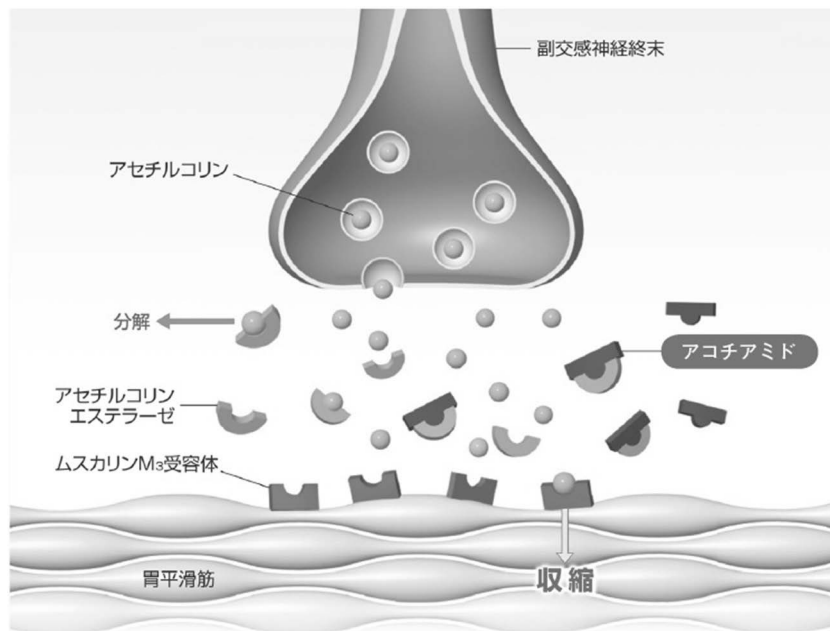
モサプリドクエン酸塩水和物、イトプリド塩酸塩、ドンペリドン、メトクロプラミド、トリメブチンマレイン酸塩
 注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

消化管は、副交感神経（コリン作動性神経）終末から遊離されたAChが胃平滑筋のムスカリン（主にムスカリンM₃）受容体に結合することで収縮する。一方で、AChはAChEにより分解され、これらの反応により、消化管運動が調節されると考えられている。

本剤は、AChEを阻害する。その結果、副交感神経終末から遊離されるAChの分解を抑制することで、シナプス間隙におけるACh量を増加させると考えられ、機能性ディスぺプシアの原因となる低下した胃運動および胃排出能を改善する。



1. アセチルコリンエステラーゼ阻害作用 (*in vitro*)¹⁶⁾

アコチアミドは、イヌ胃組織由来AChE活性及びヒトリコンビナントAChE活性を阻害し、そのIC₅₀値はそれぞれ $1.2 \times 10^{-6} \text{ mol/L}$ 及び $3.0 \times 10^{-6} \text{ mol/L}$ であった。

被験物質	IC ₅₀ (mol/L)	
	イヌ胃組織由来AChE	ヒトリコンビナントAChE
アコチアミド	1.2×10^{-6}	3.0×10^{-6}
イトプリド	1.2×10^{-6}	1.2×10^{-6}
ネオスチグミン	3.6×10^{-7}	2.1×10^{-7}

1 試料あたり 3 回測定し、その平均値を 1 標本とした。表中の各値は 4 標本の平均値を用いて算出した。

VI. 薬効薬理に関する項目

2. アセチルコリンエステラーゼ阻害作用の可逆性 (*in vitro*)¹⁶⁾

アコチアミドの AChE 阻害作用は、透析によってほとんど消失し、可逆的であることが示された。

被験物質	濃度 (mol/L)	ヒトリコンビナント AChE 活性の阻害率 (%)	
		非透析試料	透析試料
アコチアミド	1×10^{-4}	75.1±1.4	1.0±1.0

1 試料あたり 3 回測定し、その平均値を 1 標本とした。4 標本の平均値±SE を表示した。

3. 各種受容体に対する親和性 (*in vitro*)¹⁷⁾⁻²⁰⁾

アコチアミドは、消化管運動の調節に関与するムスカリン M₁、M₂、M₃、ドパミン D_{2S} 受容体及び、セロトニン 5-HT₄ 受容体 (セロトニン 5-HT_{4c}、5-HT_{4d}、5-HT_{4e} 受容体を含む) に対して高い親和性を示さなかった。

受容体リガンド/標本	Ki 値 (×10 ⁻⁶ mol/L)		
	アコチアミド	イトプリド	モサプリド
ムスカリン M ₁ /[³ H]ピレンゼピン/ ヒト組換え型	27	67	14
ムスカリン M ₂ /[³ H]AF-DX384/ ヒト組換え型	31	33	(96%) [※]
ムスカリン M ₃ /[³ H]4-DAMP/ ヒト組換え型	270	(69%) [※]	(75%) [※]
ドパミン D _{2S} /[³ H]スピペロン/ ヒト組換え型	>100	3.7	14
セロトニン 5-HT ₄ /[³ H]GR113808/ モルモット線条体	>100	(57±2%) [※]	0.067
セロトニン 5-HT _{4d} /[³ H]GR113808/ ヒト組換え型	>100	>100	0.18
セロトニン 5-HT _{4d} /[³ H]GR113808/ ヒト組換え型	>100	>100	0.13
セロトニン 5-HT _{4e} /[³ H]GR113808/ ヒト組換え型	>100	>100	0.14

※: 1×10^{-4} mol/L における阻害率を示す。

Ki 値: 阻害定数。値が小さいほど阻害作用が強い。

表中の各値は 1 例の数値又は 3 例の平均値を表示した。

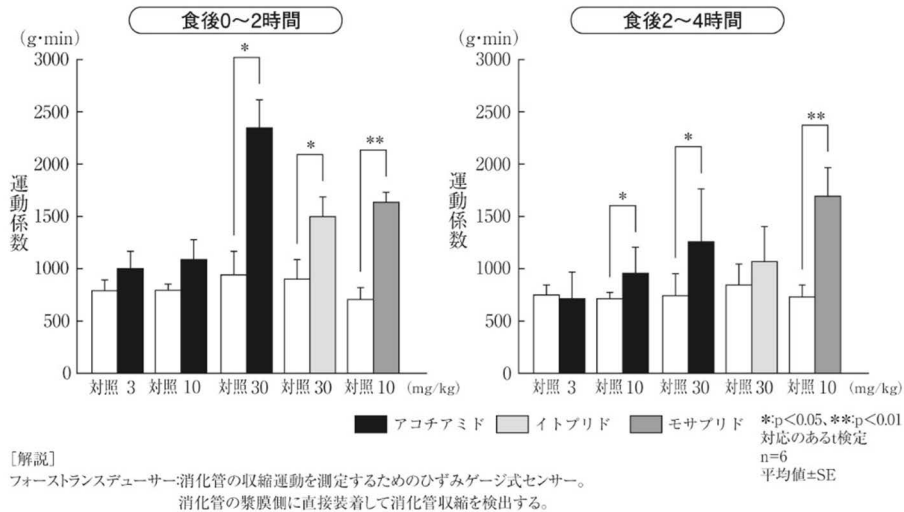
受容体の標本はヒト組換え型を用いた (セロトニン 5-HT₄ のみモルモット線条体を用いた)。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. 消化管運動亢進作用

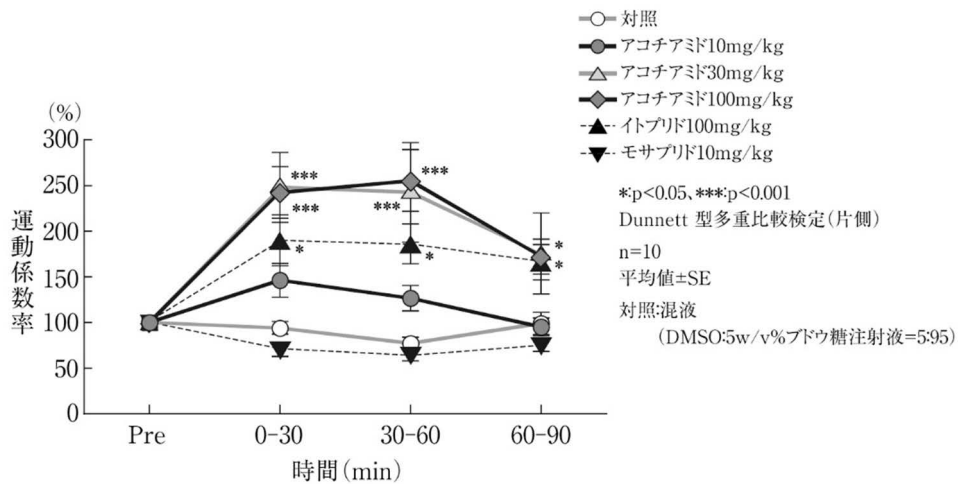
(1) イヌの食後期胃前庭部運動に対する作用²¹⁾

胃前庭部にフォーストランスデューサーを縫着したイヌにおいて、アコチアミド (30mg/kg) は、食餌30分前単回経口投与により食後 0~2 時間及び 2~4 時間のいずれでも食後期胃前庭部運動を対照と比べて有意に亢進させた。



(2) ラットの胃前庭部運動に対する作用²²⁾

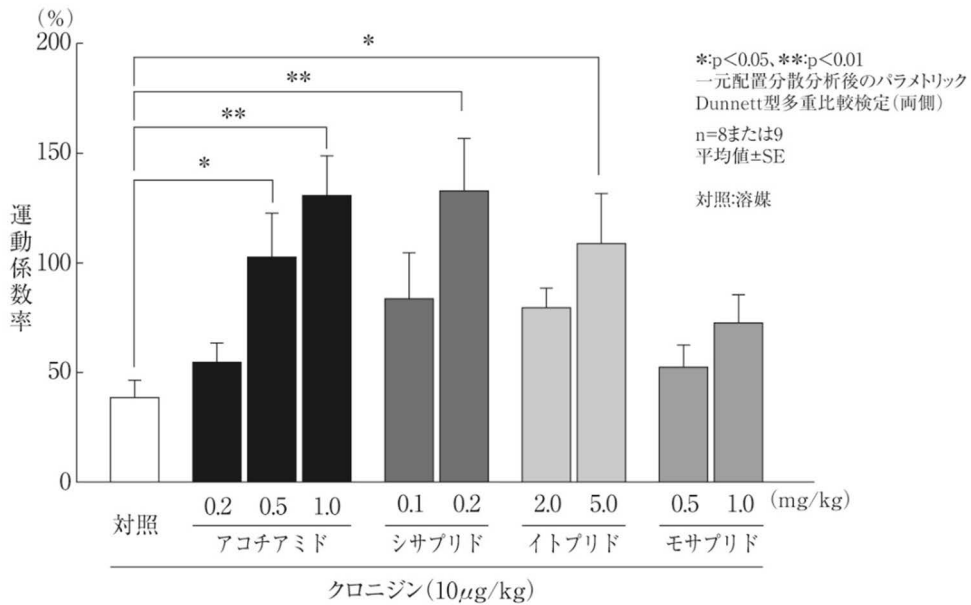
胃前庭部にフォーストランスデューサーを縫着したラットにおいて、アコチアミド (30 及び 100mg/kg) は、皮下投与により運動係数率を有意に増加させ、投与後 90 分まで胃前庭部運動を亢進させた。



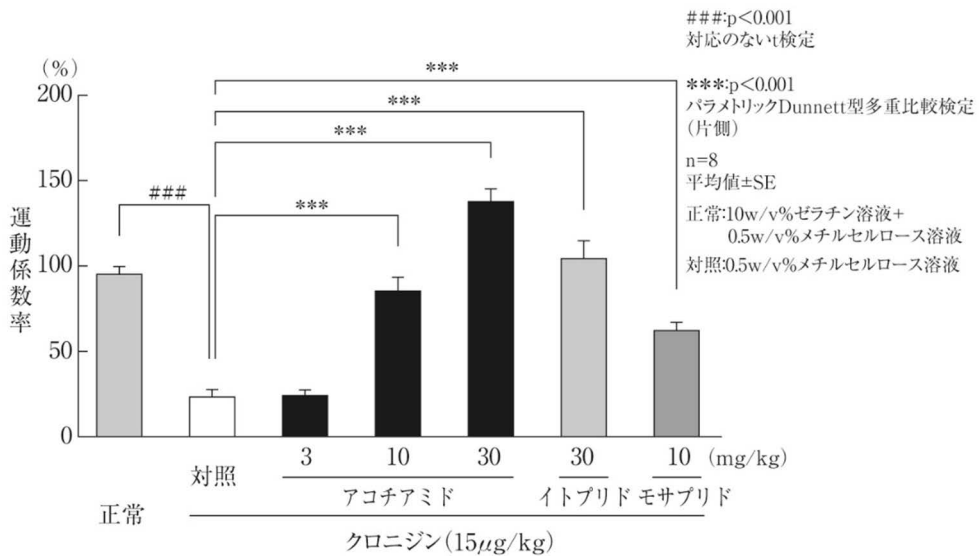
VI. 薬効薬理に関する項目

(3) イヌのクロニジン誘発胃前庭部運動低下に対する作用^{16),21)}

胃前庭部にフォーストランスデューサーを縫着したイヌにおいて、アコチアミド (0.5 及び 1.0mg/kg) は、静脈内投与によりクロニジン (10 μ g/kg、皮下投与) により誘発した胃前庭部運動低下を有意に改善させた。

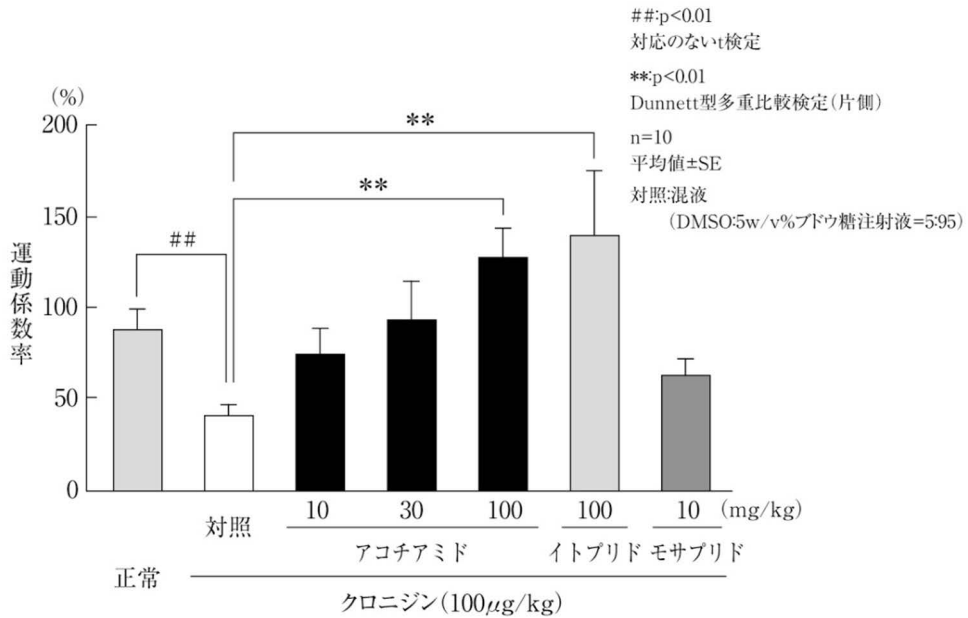


また、アコチアミド (10 及び 30mg/kg) は、十二指腸内投与によりクロニジン (15 μ g/kg、皮下投与) により誘発した胃前庭部運動低下を有意に改善させた。



(4) ラットのクロニジン誘発胃前庭部運動低下に対する作用²²⁾

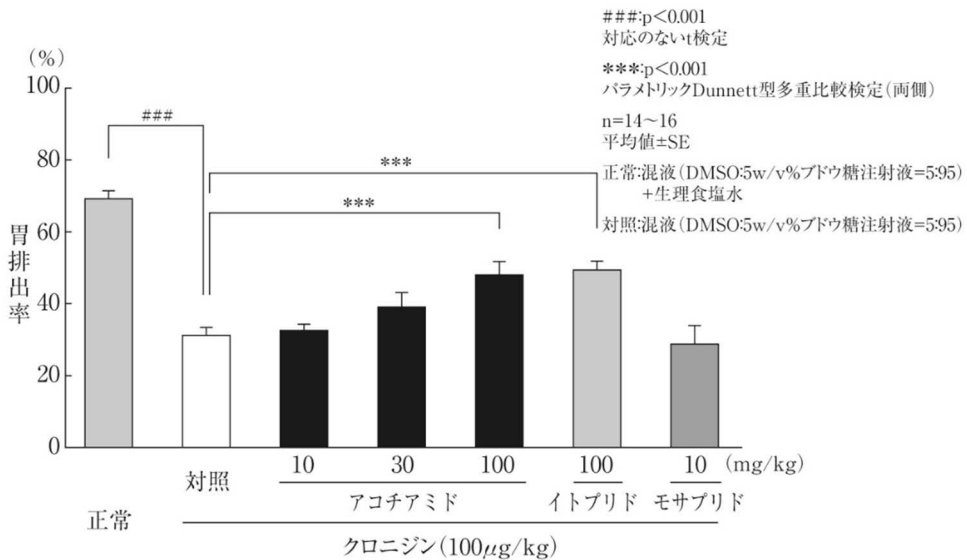
胃前庭部にフォーストランスデューサーを縫着したラットにおいて、アコチアミド (100mg/kg) は、皮下投与によりクロニジン (100 μ g/kg、皮下投与) で誘発した運動係数率の減少を有意に増加させ、胃前庭部運動低下を改善した。



2. 胃排出遅延改善作用

ラットのクロニジン誘発胃排出遅延に対する作用²²⁾

絶食ラットにおいて、アコチアミド (100mg/kg) は、皮下投与によりクロニジン (100mg/kg、皮下投与) で誘発した胃排出遅延を有意に改善させた。

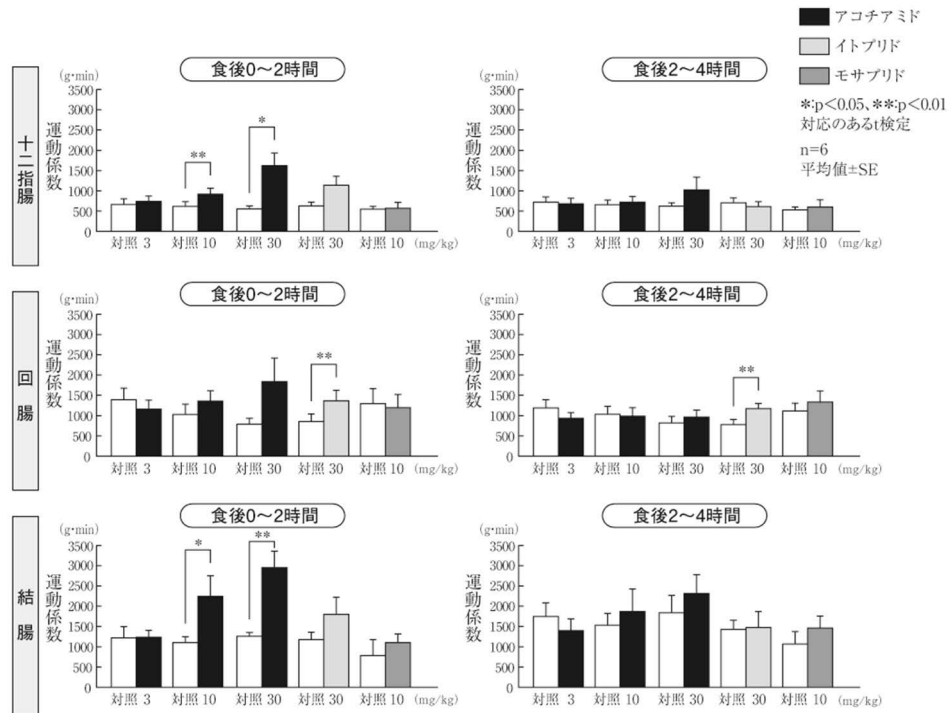


VI. 薬効薬理に関する項目

3. その他の作用

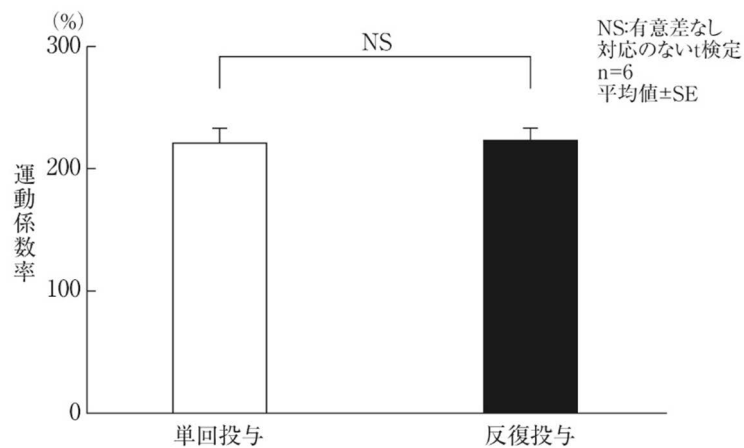
(1) イヌの食後期消化管運動に対する作用²¹⁾

十二指腸、回腸、結腸にフォーストランスデューサーを縫着したイヌにおいて、アコチアミド（10 及び 30mg/kg）は、食餌 30 分前単回経口投与により食後 0～2 時間の十二指腸及び結腸運動を対照と比べて有意に亢進させた。



(2) イヌの食後期胃前庭部運動に及ぼすアコチアミド反復投与の影響²¹⁾

胃前庭部にフォーストランスデューサーを縫着したイヌにおいて、アコチアミドの 30mg/kg 又は溶媒を 1 日 1 回 6 日間、十二指腸内に反復投与した。最終投与の翌日にアコチアミド 30mg/kg を十二指腸内投与したとき、単回投与（溶媒群）と同程度の食後期胃前庭部運動亢進作用を示し、反復投与による作用の減弱は認められなかった。



(3) 作用発現時間・持続時間

「(2) 薬効を裏付ける試験成績」のうち、下記を参照。

1. 消化管運動亢進作用

(1) イヌの食後期胃前庭部運動の増強作用

(29 ページ)

(2) ラットの胃前庭部運動亢進作用

(29 ページ)

3. その他の作用

(1) イヌの食後期消化管運動に対する作用

(32 ページ)

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

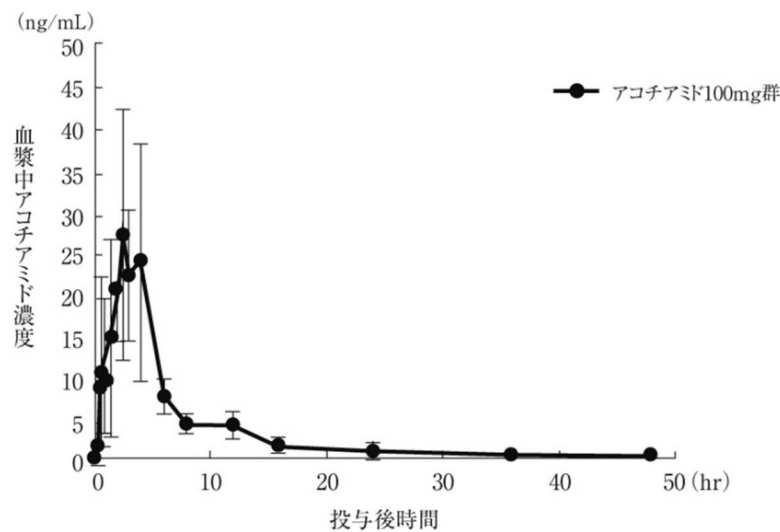
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与⁹⁾

健康成人男性に、本剤 1 錠（アコチアミド塩酸塩水和物として 100mg）を空腹時に単回経口投与したとき、最高血漿中濃度（ C_{max} ）は $30.82 \pm 13.33 \text{ ng/mL}$ 、最高血漿中濃度到達時間（ T_{max} ）は 2.42 ± 0.97 時間、血漿中濃度時間曲線下面積（ AUC_{inf} ）は $171.3 \pm 59.43 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ および消失半減期（ $T_{1/2}$ ）は 13.31 ± 6.91 時間であった。



T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng · hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
2.42 ± 0.97	30.82 ± 13.33	171.3 ± 59.43	13.31 ± 6.91

n=6

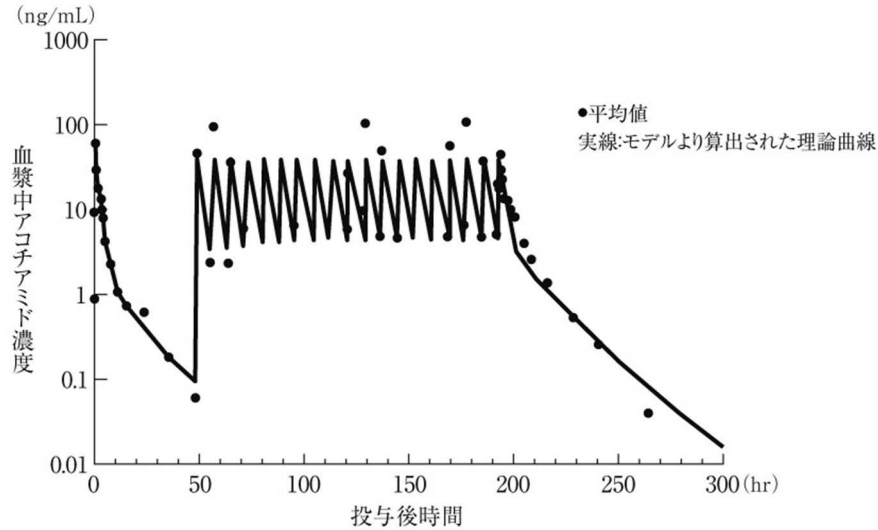
平均値±SD

AUC_{inf} ：最終測定時点から無限大まで外挿して算出したAUC

注意) 本剤の承認された用法及び用量：通常、成人にはアコチアミド塩酸塩水和物として 1 回 100mg を 1 日 3 回、食前に経口投与する。（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

2) 反復投与¹⁰⁾

健康成人男性 6 例に本剤 1 回 1 錠（アコチアミド塩酸塩水和物として 100mg）1 日 3 回、9 日間（1 日目は単回、3～8 日目は毎食前、9 日目は単回）、食前に反復経口投与したとき、 T_{max} は投与 1 日目が 1.00 時間、9 日目が 1.54 時間、 C_{max} は投与 1 日目が 56.69 ng/mL 、9 日目が 45.94 ng/mL であった。血漿中濃度は、反復投与開始日（3 日目）の 3 回目の投与よりほぼ定常状態に到達しており、反復投与により、薬物動態はほとんど変化しなかった。



	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	CL/F (L/hr)
1日目	1.00±0.00	56.69±44.03	125.3±36.60	10.45±3.91	126.7±36.25	698.6±179.5
9日目	1.54±1.72	45.94±20.07	207.3±43.50	8.03±1.64	208.3±43.84	417.4±102.9

n=6

平均値±SD

AUC_{last}: 最終測定時点までのAUC

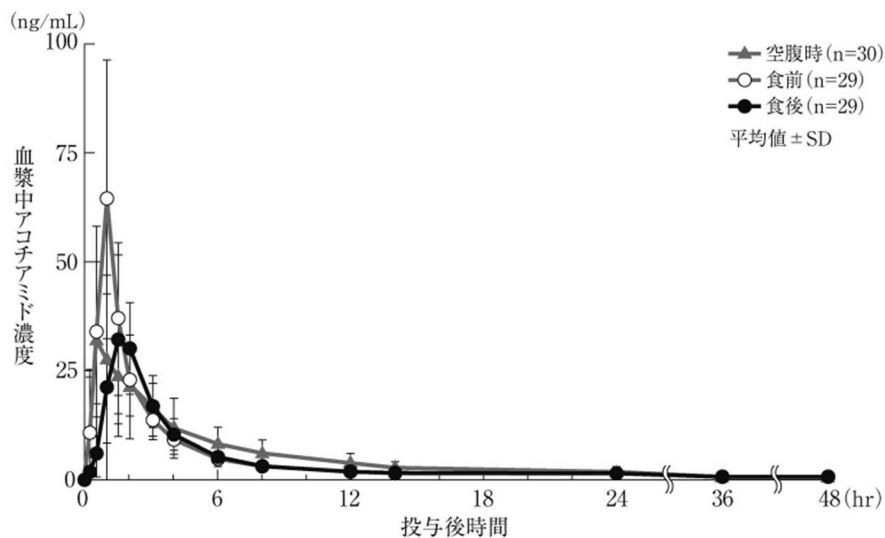
(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響²³⁾

健康成人男性に本剤1回1錠（アコチアミド塩酸塩水和物として100mg）を空腹時、食前又は食後に経口投与したとき、C_{max}は食前投与で最も高く、空腹時投与に比べ62.7%上昇した。また、食後投与のC_{max}は食前投与の59.6%であった。AUC_{last}は、食後投与で最も低く、空腹時及び食前投与に比べそれぞれ76.8%及び80.0%に減少した。



VII. 薬物動態に関する項目

	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·hr/mL)	T _{1/2} ^{※1} (hr)	AUC _{inf} ^{※1} (ng·hr/mL)	CL/F ^{※1} (L/hr)
空腹時 (n=29) ^{※2}	1.20±0.92	42.20±18.08	143.51±49.69	16.9± 9.6	209.07±53.70	421.51±100.85
食前 (n=29)	0.96±0.34	69.24±30.56	133.36±30.67	36.5±21.2	216.26±37.67	394.35± 64.32
食後 (n=29)	1.67±0.72	41.37±20.57	107.99±31.29	34.2± 8.9	207.39±60.97	429.84±129.20

※1：空腹時：n=15、食前：n=6、食後：n=4 平均値±SD
 ※2：本試験は、3 時期のクロスオーバー法で実施しており、第 1 期（空腹時投与）の試験終了時に有害事象発現のため試験を中止した症例が 1 例存在する。その中止例は、第 2 期（食前投与）及び第 3 期（食後投与）の試験を実施していないことから、薬物動態パラメータの要約統計量の算出から除外し、血中濃度推移のデータのみ採用した。

注意）本剤の承認された用法及び用量：通常、成人にはアコチアミド塩酸塩水和物として 1 回 100mg を 1 日 3 回、食前に経口投与する。（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

- 2) 併用薬の影響
 該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

機能性ディスぺプシア患者 319 例を対象に、本剤 100mg を 1 日 3 回毎食前、24 週間経口投与したときの血漿中濃度データ 526 点を収集した。1 次吸収過程を含む 2-コンパートメントモデルを薬物動態モデルとして解析した²⁴⁾。

健康成人男性 19 例を対象に、本剤 50、100、200、400 及び 800mg を単回経口投与したときの血漿中濃度データを収集し、non-compartment モデル解析によって評価した⁹⁾。

(2) 吸収速度定数

機能性ディスぺプシア患者²⁴⁾

Ka=0.463 1/hr（本剤 100mg を 1 日 3 回毎食前、24 週間経口投与、PPK 解析による推定値）

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

機能性ディスぺプシア患者²⁴⁾

CL/F=505L/hr（本剤 100mg を 1 日 3 回毎食前、24 週間経口投与、PPK 解析による推定値）

健康成人⁹⁾

CL/F=537.0±181.5L/hr（平均値±SD、本剤 100mg を単回経口投与）

(5) 分布容積

機能性ディスぺプシア患者²⁴⁾

Vd/F=132L（本剤 100mg を 1 日 3 回毎食前、24 週間経口投与、PPK 解析による推定値）

健康成人⁹⁾

Vd/F=1,694±549.5L（平均値±SD、本剤 100mg を単回経口投与）

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

機能性ディスペプシア患者を対象とした国内臨床第Ⅲ相試験における長期投与試験データ²⁴⁾を基に構築した母集団薬物動態（PPK）解析モデル。

(2) パラメータ変動要因

機能性ディスペプシア患者における薬物動態²⁴⁾

機能性ディスペプシア患者 319 例（男性 118 例、女性 201 例、21～76 歳）に本剤 100mg を 1 日 3 回毎食前、24 週間経口投与したときの血漿中濃度データ 526 点を用いた母集団薬物動態（PPK）解析の結果、見かけのクリアランス（CL/F）の母集団平均は 505L/hr（個体間変動：46.8%）と推定された。また、年齢、体重、性別、ALT 値、AST 値、血清アルブミン濃度、総ビリルビン濃度、クレアチニンクリアランス、併用薬の有無を共変量候補として CL/F に影響を与える共変量を探索した結果、検討した共変量候補はいずれも共変量として選択されず、本剤の CL/F に有意に影響を与える背景因子は認められなかった。

4. 吸収

(1) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

（参考）ラット²⁵⁾、イヌ²⁶⁾

絶食下の雄性ラット及び雄性イヌにアコチアミド 3、10 及び 30mg/kg を単回経口投与したときのバイオアベイラビリティ（F）は、ラットで 13.9～19.0%、イヌで 27.8～50.4%であった。

(2) 吸収部位

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

（参考）ラット²⁷⁾

絶食下の雄性ラットに¹⁴C]アコチアミド 10mg/kg を単回経口投与したとき、大脳中放射能濃度は定量下限未満であった。（「VII. 5. (5) その他の組織への移行性」の項（38～39 ページ）参照）

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

（参考）ラット²⁸⁾

妊娠 19 日目のラットに¹⁴C]アコチアミド 10mg/kg を単回経口投与したとき、アコチアミドは胎盤を通過し胎児へ移行するが、その濃度は測定したすべての時間で 20ng eq./g 以下であり、母動物の血漿中放射能濃度と比較して胎児中放射能濃度が 3.6～51%であったことから、本剤の胎児への移行性は低いと考えられた。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

（参考）ラット²⁹⁾

分娩後 13 日目の哺育中ラットに¹⁴C]アコチアミドを 10mg/kg 経口投与したところ、投与後 2 時間以降における乳汁中放射能濃度は血漿の 4～6 倍の濃度で推移し、投与後 8 時間までの AUC_{0-8h} は血漿の約 2 倍であった。

VII. 薬物動態に関する項目

しかし、消失半減期はいずれも約 5 時間であり、投与後 24 時間における乳汁中放射能濃度は定量下限未満であった。

これらのことから、アコチアミド又はその代謝物は乳汁へ移行するものの、残留性は低いものと推察された。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(参考) ラット^{27), 30)}

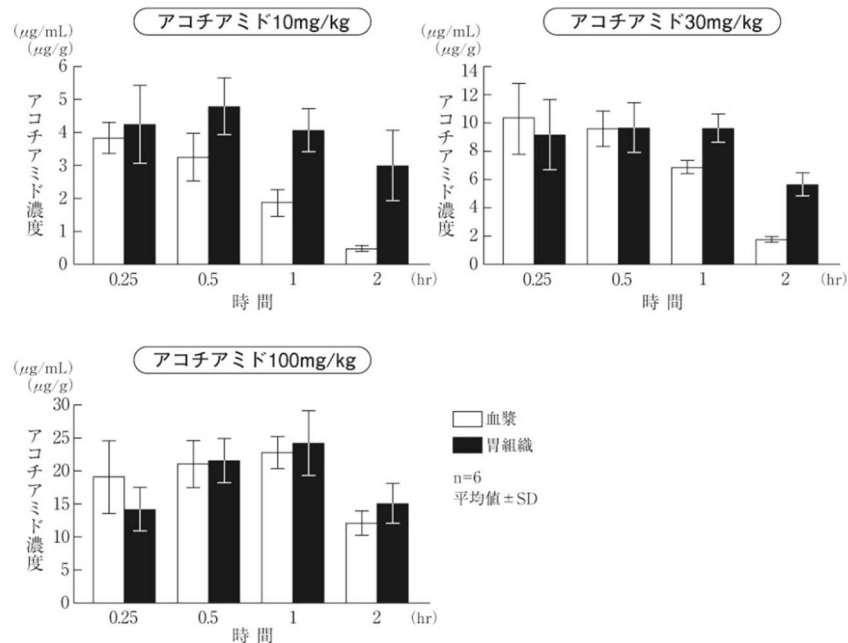
絶食下の雄性ラットに[¹⁴C]アコチアミド10mg/kgを単回経口投与したとき、組織中放射能濃度は投与後0.5時間でC_{max}に到達し、その後、速やかに消失した。胃、小腸、膀胱、腎臓、肝臓では血漿中より投与後0.5時間の放射能濃度が高く、消失臓器に良好に分布することが確認された。

一方、大脳では投与後0.5時間から定量下限未満であったことから、大脳への移行性は低いと考えられた。

組織	組織中放射能濃度 (ng eq./mL or g)				
	0.5hr	2hr	6hr	24hr	120hr
血漿	828.1±192.4	103.3±15.1	69.7±10.8	ND	ND
血液	488.3±117.6	56.2±10.0	24.0±13.4	ND	ND
皮膚	397.4±96.9	60.9±11.7	52.0±12.1	ND	ND
脂肪	91.7±20.6	21.5±1.6	11.2±5.7	ND	ND
下顎腺	459.4±100.2	98.8±10.9	95.2±23.4	ND	ND
精巣	87.0±21.5	12.5±6.4	10.1±5.3	ND	ND
膀胱	4868.5±2309.3	167.5±7.4	406.9±165.4	ND	ND
前立腺	478.6±195.3	90.7±25.7	62.3±20.6	ND	ND
脾臓	300.4±59.9	67.2±4.9	56.5±16.1	ND	ND
膵臓	601.5±104.0	246.4±44.4	158.2±33.2	ND	ND
副腎	508.8±115.0	ND	ND	ND	ND
腎臓	4426.8±655.0	543.6±55.5	653.0±172.9	ND	ND
肝臓	2347.7±314.8	330.5±35.6	303.6±96.2	ND	ND
胸腺	142.8±36.0	29.1±3.0	17.3±8.7	ND	ND
心臓	319.5±62.4	67.3±8.6	48.0±14.0	ND	ND
肺	602.6±134.1	168.1±15.0	135.3±26.5	ND	ND
動脈	1049.2±246.3	71.2±37.4	ND	ND	ND
甲状腺	627.5±289.8	ND	ND	ND	ND
褐色脂肪	510.5±66.1	194.0±35.3	181.8±27.8	ND	ND
大脳	ND	ND	ND	ND	ND
小脳	15.0±8.1	ND	ND	ND	ND
下垂体	ND	ND	ND	ND	ND
眼球	98.6±19.2	24.5±1.9	15.2±1.2	ND	ND
骨格筋	162.4±35.3	23.2±3.5	17.2±8.8	ND	ND
骨髄	242.0±53.8	ND	ND	ND	ND
胃	15519.8±883.7	917.1±444.2	263.1±54.5	ND	ND
小腸	81770.3±47998.5	482.3±31.5	465.6±348.1	ND	ND
大腸	828.1±440.6	114.3±20.6	118.4±48.5	ND	ND

ND：定量下限未満
平均値±SE (n=3)

絶食下の雄性ラットにアコチアミド 10、30 及び 100mg/kg を皮下投与し、血漿中及び胃組織中のアコチアミド濃度推移及び胃組織移行率を検討したところ、標的臓器である胃組織では血漿中に比べてアコチアミドが比較的長い時間維持されていた。



(6) 血漿蛋白結合率

In vitro 平衡透析法で得られた血漿蛋白結合率は、ヒト血漿で 84.21～85.95%、ヒト血清アルブミンで 82.64～85.10% であり、同程度の結合率を示したため、主要な結合蛋白はアルブミンと考えられた³¹⁾。

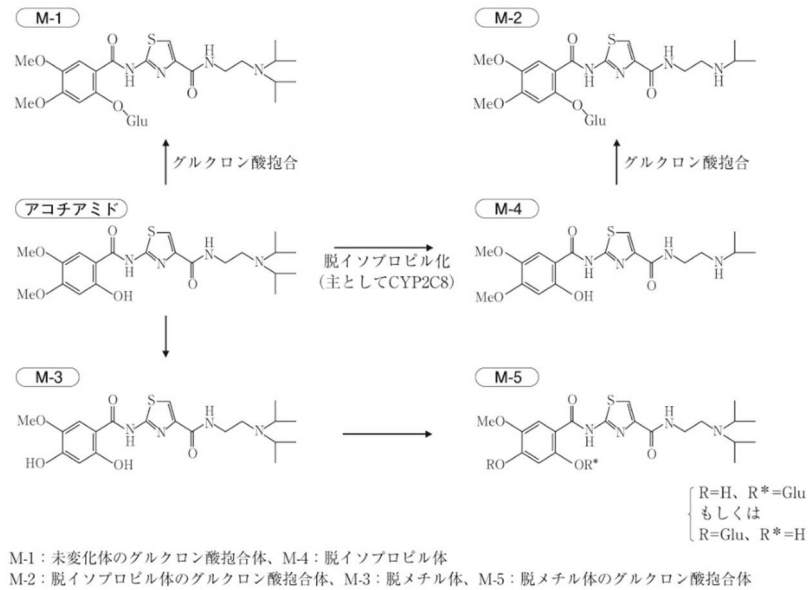
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

健康成人男性 6 例³²⁾に、¹⁴C]アコチアミド溶液 (600mg/103µCi) を空腹時に経口投与したとき、血漿中総放射能の AUC_{last} の約 60% が未変化体によるものであった。その他、血漿、尿又は糞中の主代謝物としては脱イソプロピル体 (M-4)、未変化体のグルクロン酸抱合体 (M-1) 及び脱イソプロピル体のグルクロン酸抱合体 (M-2) であった³³⁾。

アコチアミドの主代謝経路は脱イソプロピル化 (M-4) とともに未変化体のグルクロン酸抱合 (M-1) 又は脱イソプロピル体のグルクロン酸抱合 (M-2) であり、副次的な代謝経路として脱メチル体 (M-3) 及び脱メチル体のグルクロン酸抱合体 (M-5) の生成が認められたことから、以下のような代謝経路が推定された³⁴⁾。

VII. 薬物動態に関する項目



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

1) 代謝酵素 (*in vitro*)³⁵⁾⁻³⁷⁾

ヒト CYP 又は UGT 発現系ミクロソームによる *in vitro* 代謝試験において、アコチアミドは CYP2C8、CYP1A1 又は CYP3A4 によって脱イソプロピル化され、抱合反応は主に UGT1A8 及び 1A9 が関与することが示された。

2) 酵素阻害作用 (*in vitro*)^{38), 39)}

ヒト肝ミクロソーム及び CYP2C8 発現系ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、各 CYP 分子種に対するアコチアミドの影響を検討したところ、各 CYP 分子種の酵素活性に対するアコチアミドの阻害定数 (Ki 値) は、CYP2A6 では 60.7 μ mol/L、その他の CYP 分子種では 100 μ mol/L 以上もしくは阻害なしであり、各 CYP 分子種に対する強い阻害効果を示さなかった。

健康成人男性に本剤 1 回 100mg を 1 日 3 回反復経口投与したとき、投与期間中で最も高い血漿中濃度は、109.0ng/mL (0.24 μ mol/L) であることが示されており¹⁰⁾、このことから、本剤は CYP 分子種をほとんど阻害せず、臨床問題となるような CYP に関する薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。

分子種	アコチアミド	特異的阻害剤	
	Ki 値 (μ mol/L)	Ki 値 (μ mol/L)	薬剤名
CYP1A1/2	158.9	0.034	α -ナフトフラボン
CYP2A6	60.7	0.50	8-メトキシブソラレン
CYP2B6	阻害なし	2412.8	オルフェナドリン
CYP2C8 ^{**}	120.5	5.8	ケルセチン
CYP2C9	964.1	0.61	スルファフェナゾール
CYP2C19	阻害なし	3.08	オメプラゾール
CYP2D6	115.7	0.048	キニジン
CYP2E1	阻害なし	15.4	ジエチルジチオカルバマート
CYP3A4	267.6	0.16	ケトコナゾール

※: CYP2C8 は発現系ミクロソームを用いた

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

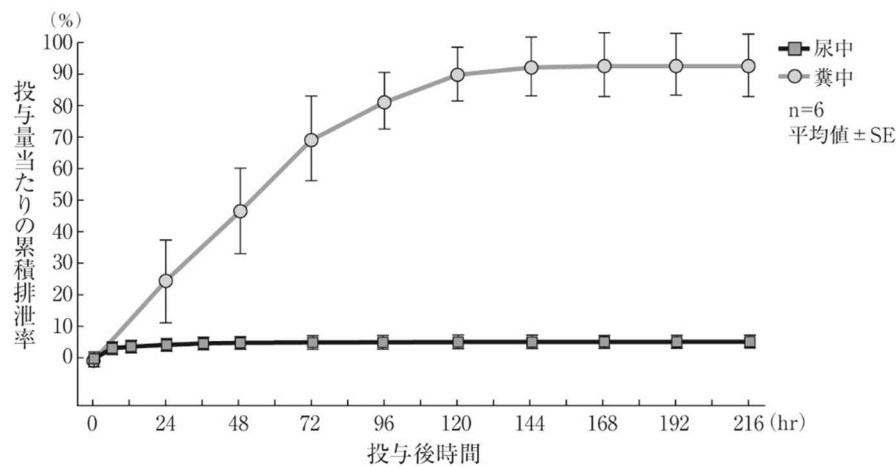
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

アコチアミドのヒト血漿中主代謝物であるグルクロン酸抱合体 (M-1) 及び脱イソプロピル体のグルクロン酸抱合体 (M-2) の各種受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素に対する親和性は低く、阻害率は 25%未満であった⁴⁰⁾。

7. 排泄

外国人データ³²⁾

外国人健康成人男性に¹⁴C]アコチアミド溶液 (600mg/103 μ Ci) を空腹時に単回経口投与したとき、投与後 216 時間までに、総放射能として投与量の 92.7%が糞中に、5.3%が尿中に排泄された。呼気への排出は微量であった。したがって、本剤は主に糞中排泄される。



8. トランスポーターに関する情報

[¹⁴C]アコチアミドの MDR1 (P-glycoprotein) 発現細胞膜透過性を検討した結果から、アコチアミドは P-glycoprotein の基質となるが、Km 値は 697 μ mol/L と、親和性は低いことが明らかとなっている⁴¹⁾。さらに、Caco-2 TC7 細胞単層膜を用いて P-glycoprotein を介する輸送に対するアコチアミドの影響を検討した結果、アコチアミド添加濃度 0.5、5 及び 50 μ mol/L において 20.1%、11.1%及び 21.1%の弱い阻害が認められたが、濃度依存性は認められなかった⁴²⁾。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当しない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し、過敏症の既往歴のある患者

[解説]

2. 一般的な注意として設定した。

本剤の成分に対して過敏症を起こしたことのある患者においては、再度、本剤を服用することで、同様な事象が発現する可能性がある。本剤の投与に際しては、問診等を十分に行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。

本剤の成分：

有効成分—アコチアミド塩酸塩水和物

添加剤—乳糖水和物、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、カルナウバロウ

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」（10～11 ページ）を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」（11～12 ページ）を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤はアセチルコリンエステラーゼ阻害剤であり、アセチルコリンの作用を増強するので、この点に留意して使用すること。

8.2 継続的に症状が改善した場合には、本剤の投与中止を検討し、長期にわたって漫然と投与しないように注意すること。 [17.1.1、17.1.2参照]

[解説]

8.1 本剤は、AChE 阻害作用により ACh の作用を増強し、胃前庭部の運動亢進作用及び胃運動低下改善作用を示している。しかし、ACh は体内にある副交感神経や運動神経などにおいて作用を示すことから、本剤の使用により消化器系のみならず、心血管系、呼吸器系及び中枢神経系においても、ACh の作用が増強される可能性は否定できない。このため、本剤を使用する際には、十分に留意すること。

また、「コリン賦活剤やコリンエステラーゼ阻害剤」など ACh の作用を増強する薬剤を併用する場合は、本剤および併用薬共に作用が増強される可能性があり、十分に注意すること。（「Ⅷ. 7. (2) 併用注意とその理由」の項（44～45 ページ）参照）

なお、本剤の一般毒性試験や安全性薬理試験にて、AChE 阻害作用に起因している可能性が考えられる事象（縮瞳、嘔吐、流涎、尿中電解質排泄増加）が認められたが、その際の血漿中濃度と、臨床用量を投与した

ときのヒトでの血漿中濃度には一定の開きがあった。

また、本剤の FD 患者を対象とした臨床試験（国内実施 6 試験、症例数 1,125 例）では、心血管系、消化器系、中枢神経系の重篤な副作用は認められなかった。

8.2 国内で実施した第Ⅲ相臨床試験（長期投与臨床試験¹⁵⁾）では、RomeⅢ基準に適合した FD 患者のうち、食後膨満感、上腹部膨満感又は早期満腹感を主症状とする 409 例を対象に、本剤 1 回 100mg を 1 日 3 回毎食前、24 週間（最長 48 週間）経口投与し、4 週毎の来院時に症状の改善の程度により休薬、再服薬、もしくは中止することを可能と設定した。その結果、休薬基準による休薬例は 75.1%（304/405 例）であり、そのうち、最終的に再服薬の必要がなく症状消失による中止と判定された症例は 50.7%（154/304 例）であった。すなわち症状改善後に休薬した症例の半数程度が、その後 3 ヶ月にわたり症状消失が継続していたことを指している。

以上の結果より、本剤を投与したことにより一定期間症状が改善した場合には、本剤の投与中止を検討し、長期にわたって漫然と投与しないよう注意すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

[解説]

9.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与に関する安全性は確立していないことから設定した。

なお、国内で実施した臨床試験において、本剤投与後に妊娠が判明した症例が 3 例（いずれも長期投与臨床試験¹⁵⁾）存在した。1 例は胎児及び母体に異常はなかったものの、本人の都合により人工中絶されたが、他の 2 例は健康女児を出産した（下記参照）。

No.	性別 年齢	本剤一日量 投与期間	経過	結果
1	女性 36 歳	100mg 28 日間	推定受胎日：投与開始 2 日前。 出産予定日：投与開始後 265 日目。 妊娠中の経過は良好。	投与開始後 273 日目に出産。 新生児：体重 2544g、身長 48cm 女児。正常。
2	女性 42 歳	100mg 226 日間	推定受胎日：投与開始後 208 日目。 出産予定日：投与開始後 474 日目。 妊娠中の経過は良好。	投与開始後 461 日目に出産。 新生児：体重 2606g、身長 46.3cm 女児。正常。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ラットで乳汁中へ移行することが報告されている²⁹⁾。

[解説]

9.6 ヒトの母乳中への本剤の成分移行に関するデータは得られておらず、授乳婦への投与に関する安全性は確立していない。ラットの授乳期経口投与において、10mg/kg の投与で乳汁中への移行が認められている²⁹⁾ことから、授乳中の婦人にやむを得ず投与する場合は、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

[解説]

9.7 小児等に対する使用経験がないことから設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

異常が認められた場合には、休薬するなど適切な処置を行うこと。一般に生理機能（腎機能・肝機能等）が低下している。

[解説]

9.8 一般に高齢者では生理機能（腎機能、肝機能等）が低下していることから、設定した。異常が認められた場合には、休薬も考慮した適切な処置を行うこと。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗コリン作用を有する薬剤 アトロピン硫酸塩水和物 ブチルスコポラミン臭化物等	本剤の作用が減弱する可能性がある。	本剤はアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有するため、抗コリン剤の併用により本剤の作用が抑制される。

[解説]

臨床試験において、抗コリン作用を有する薬剤との併用によるデータは得られていないが、本剤は AChE 阻害作用によるコリン作動性神経終末の ACh 量を増加させることにより効果を発現する。そのため、抗コリン作用（ACh が ACh 受容体に結合するのを阻害する等により、ACh の働きを抑える）を有する薬剤と併用することにより、本剤の作用が減弱する可能性があると考え、設定した。

なお、覚醒イヌを用いた実験で、抗コリン剤であるアトロピン硫酸塩水和物の存在下では、アコチアミドは胃運動を促進しないことが示されている¹⁶⁾。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
コリン賦活剤やコリンエステラーゼ阻害剤 アセチルコリン塩化物等 ネオスチグミン臭化物等	本剤及び併用薬共に作用が増強される可能性がある。	本剤と共にアセチルコリン受容体刺激作用を有する。

[解説]

臨床試験において、コリン賦活剤やコリンエステラーゼ阻害剤との併用によるデータは得られていないが、本剤はAChE阻害作用によるコリン作動性神経終末のACh量を増加させる。

そのため、他のコリン賦活剤やコリンエステラーゼ阻害剤と併用することにより、本剤と併用薬の両者の作用を増強する可能性があると考え、設定した。

なお、覚醒イヌを用いた実験で、本剤の前処置によりACh投与で誘発される胃前庭部運動を増強することが示されている²¹⁾。

これらの薬剤を投与する場合には相互作用に注意すること。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	1%以上	0.5~1%未満	0.5%未満	頻度不明
過敏症			発疹、蕁麻疹	
血液		白血球数増加		
精神神経系			めまい	
消化器	下痢、便秘	悪心、嘔吐	腹痛	口内炎
肝臓	ALT増加、AST増加、 γ -GTP増加	血中ビリルビン増加、血中ALP増加		
代謝・内分泌	血中プロラクチン増加、血中トリグリセリド増加			

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内臨床試験において安全性の評価対象1,125例中183例(16.3%)に副作用(臨床検査値異常を含む)がみられた。主な副作用は下痢(2.1%)、便秘(1.6%)、悪心(0.8%)、嘔吐(0.5%)であった。

臨床検査値異常は血中プロラクチン増加(3.6%)、ALT増加(1.8%)、 γ -GTP増加(1.2%)、血中トリグリセリド増加(1.0%)、AST増加(1.0%)、血中ビリルビン増加(0.7%)、白血球数増加(0.5%)、血中ALP増加(0.5%)であった(承認時)。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

時 期	承認時
解 析 対 象 症 例 数	1125
副 作 用 等 の 発 現 症 例 数	183
副 作 用 等 の 発 現 件 数	260
副 作 用 等 の 発 現 症 例 率（％）	16.3

副作用等の種類	例数/件数	率（％）	副作用等の種類	例数/件数	率（％）
心臓障害	2例	(0.2)	筋骨格系および結合組織障害	1例	(0.1)
第一度房室ブロック	1件	(0.1)	筋骨格硬直	1件	(0.1)
動悸	1件	(0.1)	精神障害	1例	(0.1)
内分泌障害	1例	(0.1)	不安障害	1件	(0.1)
甲状腺機能亢進症	1件	(0.1)	皮膚および皮下組織障害	6例	(0.5)
胃腸障害	65例	(5.8)	ざ瘡	1件	(0.1)
腹部不快感	2件	(0.2)	皮膚炎	1件	(0.1)
腹部膨満	5件	(0.4)	湿疹	1件	(0.1)
腹痛	1件	(0.1)	そう痒症	1件	(0.1)
上腹部痛	1件	(0.1)	丘疹	1件	(0.1)
異常便	1件	(0.1)	蕁麻疹	1件	(0.1)
便秘	18件	(1.6)	臨床検査	111例	(9.9)
下痢	24件	(2.1)	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	20件	(1.8)
口内乾燥	1件	(0.1)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11件	(1.0)
消化不良	4件	(0.4)	血中ビリルビン増加	8件	(0.7)
おくび	4件	(0.4)	血中コレステロール増加	1件	(0.1)
硬便	1件	(0.1)	血中乳酸脱水素酵素増加	4件	(0.4)
鼓腸	1件	(0.1)	血中カリウム減少	3件	(0.3)
排便回数増加	1件	(0.1)	血中カリウム増加	2件	(0.2)
歯肉痛	1件	(0.1)	血中プロラクチン減少	1件	(0.1)
歯肉腫脹	1件	(0.1)	血中プロラクチン増加	40件	(3.6)
悪心	9件	(0.8)	血中トリグリセリド増加	11件	(1.0)
嘔吐	6件	(0.5)	血中尿酸増加	3件	(0.3)
消化管運動障害	1件	(0.1)	心電図 ST 部分下降	1件	(0.1)
全身障害および投与局所様態	7例	(0.6)	心電図 T 波逆転	1件	(0.1)
顔面浮腫	2件	(0.2)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	14件	(1.2)
倦怠感	2件	(0.2)	尿中ブドウ糖陽性	1件	(0.1)
口渇	3件	(0.3)	ヘマトクリット減少	1件	(0.1)
感染症および寄生虫症	2例	(0.2)	ヘモグロビン減少	1件	(0.1)
鼻咽頭炎	1件	(0.1)	血小板数減少	1件	(0.1)
咽頭炎	1件	(0.1)	赤血球数減少	1件	(0.1)
神経系障害	10例	(0.9)	体重減少	1件	(0.1)
浮動性めまい	3件	(0.3)	白血球数減少	2件	(0.2)
体位性めまい	1件	(0.1)	白血球数増加	6件	(0.5)
顔面神経麻痺	1件	(0.1)	血小板数増加	4件	(0.4)
頭痛	4件	(0.4)	尿中蛋白陽性	3件	(0.3)
傾眠	2件	(0.2)	血中アルカリホスファターゼ増加	6件	(0.5)

MedDRA/J Ver.13.0_PT

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

[解説]

14.1 PTP包装の医療用医薬品の共通の注意事項である。

日薬連発第240号（平成8年3月27日付）の申し合わせ事項により設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラットの24ヵ月間がん原性試験において、子宮内膜腺癌が200mg/kg/日、600mg/kg/日、2,000mg/kg/日群でそれぞれ5/50例、8/50例、5/50例に認められ、600mg/kg/日（投与量換算で臨床用量の約100倍）群で有意に増加した。一方、本剤では遺伝毒性やエストロゲン様作用は認められなかった。また、マウスの24ヵ月間がん原性試験では2,000mg/kg/日（投与量換算で臨床用量の約330倍）まで、遺伝子改変動物を用いた子宮二段階発がん試験においても2,000mg/kg/日で本剤の影響は認められなかった⁴³⁾⁻⁴⁵⁾。

[解説]

15.2 アコチアミドの発がん性について、ヒトでの報告はないが、ラットの24ヵ月間がん原性試験⁴³⁾が報告されている。すなわち、アコチアミド200、600及び2,000mg/kg/日を各群雌雄50例に24ヵ月間反復強制経口投与したところ、病理組織学的検査において、中間用量の600mg/kg/日（ヒトに対する投与量換算で臨床用量の約100倍）群の雌において、子宮内膜腺癌の有意な増加が認められた（下表参照）。

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	200	600	2000
動物数/性	50/雌	50/雌	50/雌	50/雌
ラットがん原性試験 子宮内膜腺癌	1 (2)	5 (10)	8* (16)	5 (10)

* : $p \leq 0.05$ (Fisherの直接検定)

() : 発現率 (%)

しかし同所見に用量依存性は認められず、腺腫や前がん病変である内膜過形成の発生数も対照群と差は認められていない。

一般的にラットの生殖器系病変の多くは、血中エストロゲンレベルの変動が要因で発症することが知られている。アコチアミドのがん原性試験において、子宮内膜腺癌のみられた動物は子宮以外の生殖器系器官並びに内分泌系器官に病理組織学的変化を示していない。また、他の毒性試験においても細胞増殖及び性ホルモンへの影響を示唆する所見は認められていない。さらに、子宮に対する直接的な増殖活性化作用や視床下部-下垂体-性腺軸における内分泌異常誘発作用を確認する子宮肥大試験⁴⁶⁾においても、

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

エストロゲン様作用は認められなかった。以上の結果よりアコチアミドはエストロゲン様作用を持たないと考えられる。

アコチアミドに遺伝毒性は認められず、マウスの24ヵ月間がん原性試験⁴⁴⁾においても最高用量の2,000mg/kg/日（投与量換算で臨床用量の約330倍）まで影響は認められていない。さらに、高頻度に子宮内膜腺癌を誘発することが可能な遺伝子改変動物を用いた子宮二段階発がん試験⁴⁵⁾において、アコチアミドの2,000mg/kg/日を26週間投与しても子宮内膜への影響は認められなかった。

以上の結果より、ラットの24ヵ月間がん原性試験において認められた所見は自然発生性によるものと考えている。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」(27 ページ) 参照

(2) 安全性薬理試験

	試験項目	動物種など (性別・動物数)	投与量	投与方法 投与経路	試験成績	文献
中枢神経系	ホームケージ及びオープンフィールド内での観察、ハンドリングによる評価、感覚・運動機能検査、体温測定	ラット (雄 8)	10、100、 1,000mg/kg	経口単回	100mg/kg 以上で縮瞳が認められた。	47)
呼吸器系	呼吸数、1 回換気量、 分時換気量、 enhanced pause	ラット (雄 8)	10、100、 1,000mg/kg	経口単回	影響なし。	48)
循環器系	hERG カリウムチャンネル	HEK293 細胞 (5)	1×10^{-7} 、 1×10^{-6} 、 1×10^{-5} 、 1×10^{-4} mol/L	<i>in vitro</i>	1×10^{-4} mol/L で hERG カリウム電流を有意に抑制した。	49)
	急速活性型遅延整流カリウム電流	ウサギ 心室筋細胞 (雌雄 4 又は 5)	3×10^{-6} 、 1×10^{-5} 、 3×10^{-5} 、 1×10^{-4} mol/L	<i>in vitro</i>	急速活性型遅延整流カリウム電流を抑制した (IC_{50} : 5.4×10^{-5} mol/L)。	50)
	心筋活動電位パラメータ [静止膜電位、活動電位高、最大立ち上がり速度及び活動電位持続時間 (APD)]	モルモット 摘出乳頭筋 (雄 5)	1×10^{-7} 、 1×10^{-6} 、 1×10^{-5} 、 1×10^{-4} mol/L	<i>in vitro</i>	1×10^{-4} mol/L で活動電位持続時間 (APD ₅₀) を有意に延長した。	51)
	一般症状、血圧、心拍数、心電図、不整脈の誘発	イヌ (雄 4)	10、100、 1,000mg/kg	経口単回	10mg/kg で QT 間隔を有意に延長させたが、それ以外の心電図 (QTc 間隔を含む) には影響を及ぼさなかった。また 100mg/kg 及び 1,000mg/kg ではいずれも QT 間隔及び QTc 間隔に影響を及ぼさなかった。 100mg/kg で嘔吐を認め、拡張期血圧を一過性かつ有意に低下させ、心拍数を有意に減少させた (軽度)。1,000mg/kg では嘔吐、流涎を認め、RR 間隔を有意に短縮させた。	52)
	心外膜単相活動電位持続時間 (MAPD)、 血圧、心拍数、心電図	モルモット (雄 6)	0.1、0.3、1、 3、10mg/kg	累積 静脈内、 6 分間隔	10mg/kg で平均血圧、収縮期血圧、拡張期血圧を有意に上昇させた。また、10mg/kg で心外膜単相活動電位持続時間 (MAPD ₇₀ ・MAPD ₉₀)、QT 間隔、QTcB 間隔、QTcF 間隔を有意に延長させたが、MAPD ₇₀ ・MAPD ₉₀ 及び QT 間隔のベースライン値からの変化率には影響を及ぼさなかった。	53)
	心室性不整脈の誘発作用、 血圧、心拍数、心電図	ウサギ (雄 6)	30mg/kg	静脈内 持続	影響なし。	54)

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

	試験項目	動物種など (性別・動物数)	投与量	投与方法 投与経路	試験成績	文献
腎・ 泌尿器系	腎機能〔尿量、浸透圧、尿中電解質〕	ラット (雄6)	10、100、 1,000mg/kg	経口単回	100mg/kg で尿中 Na ⁺ 排泄量を有意に増加させた。 1,000mg/kg では、尿中 Cl ⁻ 排泄量を有意に増加させた。	55)
自律神経系	本剤及びヒスタミン収縮反応による気管平滑筋への影響	モルモット 摘出気管 (雄6)	1×10 ⁻⁷ 、 1×10 ⁻⁶ 、 1×10 ⁻⁵ 、 1×10 ⁻⁴ mol/L	<i>in vitro</i>	影響なし。	56)
	坐骨神経刺激による腓腹筋収縮反応	ラット (雄6)	10、100、 1,000mg/kg	十二指腸内 単回	影響なし。	57)

(3) その他の薬理試験

1) 酸分泌抑制薬の胃酸分泌抑制作用に対する影響 (ラット)⁵⁸⁾

アコチアミド 1、10 及び 100mg/kg の皮下投与で、酸分泌抑制薬 (ファモチジン及びランソプラゾール) のヒスタミン刺激胃酸分泌抑制効果に対して影響を及ぼさなかった。

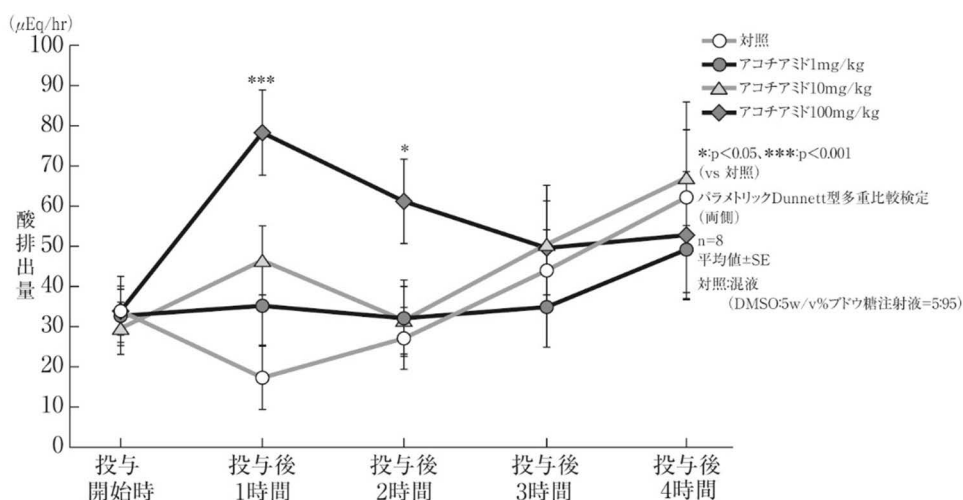
2) アコチアミドの胃前庭部運動亢進作用に対する酸分泌抑制薬の影響 (ラット)⁵⁹⁾

アコチアミド 30mg/kg の皮下投与における胃前庭部運動亢進作用に対して、酸分泌抑制薬 (ファモチジン及びランソプラゾール) は影響を及ぼさなかった。

3) その他の作用 (参考情報)

ラットの基礎胃酸分泌に対する影響⁶⁰⁾

前胃に胃瘻管を装着した絶食ラットにおいて、アコチアミド (1 及び 10mg/kg) は、皮下投与により基礎胃酸分泌に影響を及ぼさなかった。一方、アコチアミド (100mg/kg) の皮下投与は、投与後 1 及び 2 時間で基礎胃酸分泌を有意に増加させたが、投与後 3 及び 4 時間ではその作用は認められなかった。



2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

動物種	投与期間	投与量 (mg/kg)	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)	結果
ラット ⁶¹⁾	単回	500、1,000、2,000	経口	>2,000	・用量の増加に伴う縮瞳の発現頻度の増加又は継続時間の延長
イヌ ⁶²⁾	単回	60、200、600、2,000	経口	>2,000	・用量の増加に伴う縮瞳の発現頻度の増加又は継続時間の延長 ・600mg/kg 以上で嘔吐又は嘔吐様動作 ・2,000mg/kg で軟便、自発運動低下、攣縮

(2) 反復投与毒性試験

動物種	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	投与経路	無毒性量 (mg/kg/日)	結果
ラット ⁶³⁾	4週間	100、300、1,000	経口	100	・300mg/kg 以上で縮瞳
ラット ⁶⁴⁾	6ヵ月間	10、30、100、300	経口	300	・影響なし
イヌ ⁶⁵⁾	4週間	100、300、1,000	経口	100	・300mg/kg 以上で軟便又は水様便、嘔吐又は嘔吐様動作の発現頻度が用量に伴い増加、加えて縮瞳、流涙、眼球結膜・上強膜の充血、総コレステロールの高値 ・1,000mg/kg で瞬膜露出、眼瞼浮腫、振戦、自発運動低下、異常歩行、リン脂質の高値
イヌ ⁶⁶⁾	3ヵ月間	30、100、300	経口	100	・300mg/kg で流涙、流涎、瞬膜露出、眼球結膜・上強膜の充血
イヌ ⁶⁷⁾	9ヵ月間	30、100、300	経口	雄 30 雌 100	・100mg/kg 以上の雄及び 300mg/kg の雌で流涎、300mg/kg の雄で流涙

(3) 遺伝毒性試験

アコチアミドは、細菌を用いる復帰突然変異試験 (Ames 試験)⁶⁸⁾において陰性であり、遺伝子突然変異誘発性を有しないと判断された。また、ラットを用いる小核試験⁶⁹⁾において陰性であり、小核誘発性を有しないと判断された。一方、哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験⁷⁰⁾において、アコチアミドは高濃度 (4mg/mL) かつ細胞毒性発現濃度 (細胞生存率 50%以下) では非常に弱いながらも染色体異常を誘起するものと判断されたが、ヒト末梢血リンパ球を用いる *in vitro* 染色体異常試験⁷¹⁾及びラット肝細胞を用いる *in vivo/in vitro* 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験⁷²⁾を実施した結果、両追加試験においてともに陰性であり、ヒトにおいて問題となる遺伝毒性を有する可能性はないものと判断された。

(4) がん原性試験⁴³⁾⁻⁴⁵⁾

ラットの 24 ヶ月間がん原性試験において、子宮内膜腺癌が 200mg/kg/日、600mg/kg/日、2,000mg/kg/日群でそれぞれ 5/50 例、8/50 例、5/50 例に認められ、600mg/kg/日 (投与量換算で臨床用量の約 100 倍) 群で有意に増加した。一方、本剤では遺伝毒性やエストロゲン様作用は認められなかった。また、マウスの 24 ヶ月間がん原性試験では 2,000mg/kg/日 (投与量換算で臨床用量の約 330 倍) まで、遺伝子改変動物を用いた子宮二段階発がん試験においても 2,000mg/kg/日で本剤の影響は認められなかった。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

(5) 生殖発生毒性試験

試験項目	動物種	投与量 (mg/kg/日)	投与 経路	投与期間	無毒性量など (mg/kg/日)	結果
受胎能及び 着床までの 初期胚発生	ラット ⁷³⁾	100、300、 1,000	経口	雄：交配28日前 から交配期 間終了時まで 雌：交配14日前 から妊娠7 日目まで	親動物（雌雄）： 一般毒性 100 生殖機能 1,000 胚発生：1,000	<ul style="list-style-type: none"> 300mg/kg 以上で縮腫 生殖関連臓器の病理組織学的検査、雌の性周期、雄の精子検査、黄体数、着床数、生存胚数及び死亡胚数には影響なし
胚及び胎児 発生	ラット ⁷⁴⁾	100、300、 1,000	経口	雌：妊娠7日目 から17日目 まで	母動物：300 胎児：1,000	<ul style="list-style-type: none"> 1,000mg/kg で母動物の縮腫、肝臓の絶対及び相対重量の低下 生存胎児数及び胚胎児死亡率、生存胎児の外表、内臓及び骨格検査には影響なし
	ウサギ ⁷⁵⁾	100、300、 1,000	経口	雌：妊娠6日目 から18日目 まで	母動物：100 胎児：300	<ul style="list-style-type: none"> 300mg/kg で母動物の体重増加抑制及び摂餌量低下 1,000mg/kg で母動物の体重低下、摂餌量低下及び卵巣の絶対重量の低下 300mg/kg 以上で流産あるいは早産などの妊娠機能の低下 1,000mg/kg で胎児体重の低下及び矮小児の発現例数の増加 生存胎児数、胚胎児死亡率、生存胎児の内臓及び骨格検査には影響なし
出生前及び 出生後の発 生並びに母 体機能	ラット ⁷⁶⁾	100、300、 1,000	経口	雌：妊娠7日目 から分娩後 21日目まで	母動物： 一般毒性 1,000 生殖機能 1,000 出生児：1,000	<ul style="list-style-type: none"> 妊娠及び哺育期間を通じて母動物の死亡例、流産例、全胚吸収なし 母動物の一般状態、体重、摂餌量、離乳時剖検、器官重量、分娩及び哺育行動には影響なし 出生児（F1、F2）に影響なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

抗原性⁷⁷⁾

アコチアミドは、モルモットを用いた能動的全身性アナフィラキシー（ASA）反応試験及び受身皮膚アナフィラキシー（PCA）反応試験、並びにマウス-ラット系 PCA 反応試験のいずれにおいても陽性反応は認められず、抗原性を示さないと判断された。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：アコファイド錠 100mg 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

有効成分：アコチアミド塩酸塩水和物 該当しない

2. 有効期間

4年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

PTP包装開封後は湿気を避けて保存すること。

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり（日本語・英語）

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：モサプリドクエン酸塩水和物、イトブリド塩酸塩、ドンペリドン

7. 国際誕生年月日

2013年3月25日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2013年3月25日

承認番号：22500AMX00868000

薬価基準収載年月日：2013年5月24日

販売開始年月日：2013年6月6日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2025年9月16日

医薬薬審発 0916 第 1 号

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

10 年間：2013 年 3 月 25 日～2023 年 3 月 24 日

12. 投薬期間制限に関する情報

「療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等」（厚生労働省告示第 107 号：平成 18 年 3 月 6 日付）とその一部改正（厚生労働省告示第 97 号：平成 20 年 3 月 19 日付）により「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
アコファイド錠100mg	2399015F1020	2399015F1020	122441201	622244101

14. 保険給付上の注意

薬価基準の一部改正に伴う留意事項について

「薬価基準等の一部改正について」等の一部改正等について（平成 30 年 3 月 26 日 保医発 0326 第 8 号）抜粋

- ①本剤は、「機能性ディスぺプシアにおける食後膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感」と診断された場合に限り算定できること。また、その場合には、診療報酬明細書の傷病名に「機能性ディスぺプシア」を用いること。
- ②本剤の効能・効果に関連する使用上の注意において「上部消化管内視鏡検査等により、胃癌等の悪性疾患を含む器質的疾患を除外すること」とされているので、器質的疾患を有する場合には算定できないものであること。また、診療報酬明細書の記載に当たっては、上部消化管内視鏡検査等の実施年月日を摘要欄に記入すること。

なお、当該検査を実施した月のみ実施年月日を記載すること。ただし、本剤の初回投与に当たっては、必ず実施年月日を記載すること。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) El-Serag HB. et al. : Aliment Pharmacol Ther. 2004 ; 19(6) : 643-654 (PMID: 15023166)
- 2) Enck P. et al. : Scand J Gastroenterol Suppl. 1999 ; 231 : 48-54 (PMID: 10565623)
- 3) Kawamura A. et al. : J Gastroenterol Hepatol. 2001 ; 16(4) : 384-388 (PMID: 11354275)
- 4) Stanghellini V : Scand J Gastroenterol Suppl. 1999 ; 231 : 20-28 (PMID: 10565620)
- 5) Tack J. et al. : Gastroenterology. 2006 ; 130(5) : 1466-1479 (PMID: 16678560)
- 6) Matsueda K. et al. : Gut. 2012 ; 61(6) : 821-828 (PMID: 22157329)
- 7) 社内資料：第Ⅲ相臨床試験（承認年月日：2013年3月25日、CTD2.7.6.3）
- 8) Hongo M. et al. : J Gastroenterol Hepatol. 2012 ; 27(1) : 62-68 (PMID: 22004457)
- 9) 社内資料：第Ⅰ相臨床試験（単回投与試験）（承認年月日：2013年3月25日、CTD2.7.6.1）
- 10) 社内資料：第Ⅰ相臨床試験（反復投与試験）（承認年月日：2013年3月25日、CTD2.7.6.1）
- 11) 社内資料：前期第Ⅱ相臨床試験
- 12) 社内資料：後期第Ⅱ相臨床試験
- 13) Matsueda K. et al. : Neurogastroenterol Motil. 2010 ; 22(6) : 618-e173 (PMID: 20059698)
- 14) 社内資料：程度スコア最悪値（承認年月日：2013年3月25日、CTD2.7.6.2）
- 15) 社内資料：長期投与試験（承認年月日：2013年3月25日、CTD2.7.6.3）
- 16) Matsunaga Y. et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2011 ; 336(3) : 791-800 (PMID: 21123674)
- 17) 社内資料：ムスカリン M₁ 受容体に対する親和性
- 18) 社内資料：ムスカリン M₂ 受容体に対する親和性
- 19) 社内資料：ムスカリン M₃ 受容体に対する親和性
- 20) 社内資料：5-HT₄ 受容体及びドパミン D_{2S} 受容体に対する親和性
- 21) Nagahama K. et al. : Neurogastroenterol Motil. 2012 ; 24(6) : 566-574, e256 (PMID: 22429221)
- 22) Kawachi M. et al. : Eur J Pharmacol. 2011 ; 666(1-3) : 218-225 (PMID: 21651906)
- 23) 社内資料：薬物動態試験（食事の影響）（承認年月日：2013年3月25日、CTD2.7.6.4）
- 24) 社内資料：FD患者における薬物動態（長期試験）（承認年月日：2013年3月25日、CTD2.7.2.2）
- 25) 社内資料：用量相関試験（ラット）
- 26) 社内資料：用量相関試験（イヌ）
- 27) 社内資料：動態試験（単回投与後の体内動態）
- 28) 社内資料：胎盤通過性（承認年月日：2013年3月25日、CTD2.6.4.4）
- 29) 社内資料：妊娠動物および胎仔での生体内動態（ラット）（承認年月日：2013年3月25日、CTD2.6.4.6）
- 30) 社内資料：胃組織移行率（皮下投与、ラット）
- 31) 社内資料：動態試験（単回投与後の体内動態；追加）（承認年月日：2013年3月25日、CTD2.6.4.4）
- 32) 社内資料：Mass Balance and Metabolism Study（第Ⅰ相臨床試験）
- 33) 社内資料：Metabolite Profiling of Acotiamide（Human Mass Balance Study）（承認年月日：2013年3月25日、CTD2.7.2.2）
- 34) 社内資料：Metabolic Patterns（*in vitro*）
- 35) Furuta S. et al. : Eur J Pharmacol. 2004 ; 497(2) : 223-31 (PMID: 15306208)
- 36) 社内資料：Reaction Phenotyping Identification of P450 enzymes
- 37) 社内資料：代謝学的パラメータの検討
- 38) 社内資料：MS薬物相互作用の検討
- 39) 社内資料：Effect on CYP2C8
- 40) 社内資料：Affinity of on Various Receptors, Ion Channels, Transporters and Enzymes
- 41) 社内資料：ヒトMDR1（P-glycoprotein）発現細胞を用いた *in vitro* 経細胞輸送試験（承認年月日：2013年3月25日、CTD2.6.4.3）

- 42) 社内資料：ヒト *in vitro* P-glycoprotein を介した輸送への影響（承認年月日：2013年3月25日、CTD2.6.4.7）
- 43) 社内資料：24ヵ月間がん原性試験（ラット）（承認年月日：2013年3月25日、CTD2.6.6.5）
- 44) 社内資料：24ヵ月間がん原性試験（マウス）（承認年月日：2013年3月25日、CTD2.6.6.5）
- 45) 社内資料：ENU誘発子宮がんおよび影響（rasH2マウス）（承認年月日：2013年3月25日、CTD2.6.6.5）
- 46) 社内資料：幼若雌ラットを用いた子宮肥大試験（ラット）
- 47) 社内資料：Effects on the Central Nervous System（rats）
- 48) 社内資料：Effects on respiratory functions（conscious rats）
- 49) 社内資料：Safety Pharmacology Study of Z-338（HERG-transfected HEK293 cells）
- 50) 社内資料：Effect on the Native Cardiac Potassium Current（rabbit cardiomyocytes）
- 51) 社内資料：心筋細胞活動電位に及ぼす影響（モルモット摘出心筋）
- 52) 社内資料：Effects on cardiovascular system（conscious dogs）
- 53) 社内資料：Effects on Epicardial Monophasic Action Potential Duration（anaesthetised guinea-pigs）
- 54) 社内資料：Effects in an Anaesthetised Rabbit Model of Torsade de Pointes
- 55) 社内資料：腎機能に対する作用
- 56) 社内資料：摘出気管に対する作用
- 57) 社内資料：坐骨神経刺激による腓腹筋収縮に及ぼす影響（ラット）
- 58) 社内資料：酸分泌抑制薬による酸分泌抑制作用に及ぼす影響
- 59) 社内資料：酸分泌抑制薬処置下における胃前庭部運動亢進作用（ラット）
- 60) 社内資料：基礎胃酸分泌に対する作用（ラット）
- 61) 社内資料：単回経口投与毒性試験（ラット）
- 62) 社内資料：単回経口投与毒性試験（イヌ）
- 63) 社内資料：28日間反復投与毒性試験（経口投与、ラット）
- 64) 社内資料：6ヵ月間反復投与毒性試験及び1ヵ月間回復試験（経口投与、ラット）
- 65) 社内資料：4週間反復投与毒性試験（経口投与、イヌ）
- 66) 社内資料：3ヵ月間反復投与毒性試験及び1ヵ月間回復性試験（経口投与、イヌ）
- 67) 社内資料：9ヵ月間反復投与毒性試験（経口投与、イヌ）
- 68) 社内資料：復帰突然変異試験
- 69) 社内資料：小核試験（ラット）
- 70) 社内資料：染色体異常試験（哺乳類培養細胞）
- 71) 社内資料：*In vitro* mammalian chromosome aberration test
- 72) 社内資料：*In vivo/in vitro* 不定期 DNA 合成（UDS）試験（ラット肝細胞）
- 73) 社内資料：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（経口投与、ラット）
- 74) 社内資料：胚・胎児発生への影響に関する試験（経口投与、ラット）
- 75) 社内資料：胚・胎児発生への影響に関する試験（経口投与、ウサギ）
- 76) 社内資料：出生前および出生後の発生ならびに母動物の機能に関する試験（経口投与、ラット）
- 77) 社内資料：抗原性試験（マウス、ラットおよびモルモット）

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない（外国では発売されていない）

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

個別に照会すること

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること

2. その他の関連資料

該当資料なし