

審議結果報告書

平成 25 年 2 月 15 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] アコファイド錠100mg
[一 般 名] アコチアミド塩酸塩水和物
[申 請 者] ゼリア新薬工業株式会社
[申請年月日] 平成22年9月29日

[審 議 結 果]

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

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤はいずれも該当しないとされた。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。
この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正後	訂正前
4	15~16	原薬は、 、 及び を出発物質とし、	原薬は、 及び を出発物質とし、

審査報告書

平成 25 年 1 月 25 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販売名] アコファイド錠 100mg
[一般名] アコチアミド塩酸塩水和物
[申請者名] ゼリア新薬工業株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 9 月 29 日
[剤形・含量] 1 錠中にアコチアミド塩酸塩水和物を 100mg 含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造式]

分子式 $C_{21}H_{30}N_4O_5S \cdot HCl \cdot 3H_2O$

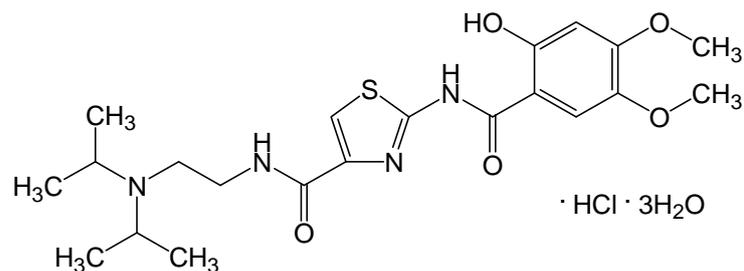
分子量 541.06

化学名

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

日本名: *N*-{2-[ビス(1-メチルエチル)アミノ]エチル}-2-[(2-ヒドロキシ-4,5-ジメトキシベンゾイル)アミノ]チアゾール-4-カルボキサミド一塩酸塩三水和物

構造式



[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 25 年 1 月 25 日

[販 売 名] アコファイド錠 100mg
[一 般 名] アコチアミド塩酸塩水和物
[申 請 者 名] ゼリア新薬工業株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 9 月 29 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、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、早期満腹感に対する本薬の有効性は示され、安全性は許容可能と判断する。

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

[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
[用法・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。

審査報告 (1)

平成 24 年 12 月 10 日

I. 申請品目

[販 売 名]	アコファイド錠 100mg
[一 般 名]	アコチアミド塩酸塩水和物
[申 請 者 名]	ゼリア新薬工業株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 9 月 29 日
[剤形・含量]	1 錠中にアコチアミド塩酸塩水和物 100mg を含有する錠剤
[申請時効能・効果]	機能性ディスぺプシア（食後の膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感等の消化器症状）
[申請時用法・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。

II. 提出された資料の概略及び審査の概要

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

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

機能性ディスぺプシア（Functional Dyspepsia、以下、「FD」）は、上腹部症状を有するものの症状を説明しうる器質的疾患が無い状態とされ、国際的な診断基準である RomeIII 基準では、「6 ヶ月以上前から症状があり、最近 3 ヶ月間は、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場合」とされている。

FD の病因は未だ十分に解明されておらず、現時点では、胃内容物排出能異常、胃運動リズム障害、胃の知覚過敏、小腸の知覚過敏及び運動障害、食後の胃底部弛緩不全、迷走神経障害、酸感受性の亢進、心理的要因、中枢神経の障害等、様々な要因が存在し、これらが複合的に関与して症状発現に至っていると考えられている（Frontiers in Gastroenterology 12: 8-30, 2007）。FD は致命的な疾患ではないものの、患者の QOL に対して大きな影響を及ぼすとされており（Am J Gastroenterol. 104: 1483-1488, 2009、Aliment Pharmacol Ther. 27: 1148-1155, 2008）、また、症状が一度改善しても再発を繰り返すことで病悩期間が長期に及ぶ可能性がある（Gastroenterology 92: 1060-1066, 1987）。

現在、本邦において、FD に対しては患者の症状に応じてヒスタミン H₂ 受容体遮断薬、プロトンポンプ阻害薬、消化管運動改善薬等の単独又は併用による治療が行われている。しかしながら、これらの薬剤で Rome 基準に適合した FD 患者に対して明確な有効性を示した報告はない。

アコチアミド塩酸塩水和物（以下、「本薬」）は、申請者により創製されたアセチルコリンエステラーゼ（以下、「AChE」）阻害薬である。本薬は、AChE を阻害することによりコリン作動性神経終末から遊離されるアセチルコリン（以下、「ACh」）の分解を抑制し、胃前庭部及

び胃体部における ACh による収縮や運動を増強することで、FD 患者における胃前庭部の運動亢進作用、胃運動低下改善作用等が期待され、開発に至った。

なお、本薬は、2012 年 11 月現在、海外において承認を取得している国はない。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

原薬は白色～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、pH、解離定数 (pKa)、分配係数、熱的特性 (TG-DTA 曲線) 及び結晶多形について検討されている。原薬は三水和物の化合物である。結晶形は 1 種類であり、結晶多形は確認されていない。

原薬の化学構造は、元素分析、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル (以下、「IR」)、水分、塩酸、核磁気共鳴スペクトル (^1H -及び ^{13}C -NMR)、質量分析及び単結晶 X 線構造解析により確認されている。

2) 製造方法

原薬は、XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX を出発物質とし、XXXX つの XXXX 工程及び XXXX つの XXXX 工程を経て製造される。重要工程として、XXXXXXXXXX の製造工程及び XXXXXXXXXX の製造工程が設定されている。また、最終中間体である XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX は、アコチアミド塩酸塩水和物の品質へ直接影響する可能性があることから、重要中間体として管理されている。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状 (外観)、確認試験 (IR、塩化物の定性反応)、純度試験 (重金属、類縁物質 (液体クロマトグラフィー [以下、「HPLC」]))、残留溶媒 (ガスクロマトグラフィー)、水分、強熱残分、熱分析及び定量法 (HPLC) が設定されている。

4) 原薬の安定性

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

<表 1 原薬の安定性試験>

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット	30°C±2°C	65%RH±5%RH	ポリエチレン袋	60 ヶ月
加速試験	4 ロット	40°C±2°C	75%RH±5%RH		6 ヶ月

以上より、原薬のリテスト期間は、低密度ポリエチレン袋で室温保存するとき 60 ヶ月と設定された。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方

製剤は1錠中に原薬であるアコチアミド塩酸塩水和物を100mg含有する白色のフィルムコーティング錠である。製剤には、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が添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤の製造工程は、 、 、混合、打錠、コーティング、包装・表示からなり、 、 、 工程が重要工程とされている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（IR）、製剤均一性（含量均一性試験〈紫外可視吸光度測定法〉）、溶出性（紫外可視吸光度測定法）、定量法（HPLC）が設定されている。

4) 製剤の安定性

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

＜表2 製剤の安定性試験＞

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産予定 ^{a)}	30℃	65%RH	PTP包装、	36ヵ月
加速試験	3ロット	40℃	75%RH	ポリエチレンボトル包装	6ヵ月

a) 実生産予定スケール： 錠、実生産スケール： 錠

以上より、製剤の有効期間は、PTP包装又はポリエチレンボトル包装で室温保存するとき36ヵ月と設定された。

＜審査の概略＞

(1) 原薬の性状（外観）について

機構は、原薬の性状の規格を「白色～淡黄白色の結晶又は結晶性の粉末」としていることについて、旧製法では淡黄白色等の着色が認められているものの、現行の製造方法で製造された原薬はすべて白色であったことから、現行の製造方法で得られている結果に基づいて規定するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

現行の製造方法においても、アコチアミド塩酸塩水和物が着色する要因として、出発物質の色及び粗アコチアミド塩酸塩水和物の製造工程に起因することが判明しており、今後の製品においても着色する可能性がある。また、非臨床試験及び臨床試験の評価では、淡黄白色の原薬も用いられており、安全性は確認されている。さらに、この原薬の性状以外の品質は、現行の製造方法におけるパイロットスケールで製造した原薬と同等であることから、原薬の色調が白色であることと、白色～淡黄白色であることとの違いは、外観以外の品質に大きな影響を与え

ない。なお、淡黄白色の原薬であれば、製剤の外観にも影響しないことを確認している。
以上より、原薬の性状の色の規格を白色～淡黄白色とすることは問題ないとする。

機構は、承認申請時に提示された方法と同等以上の製造管理を行うことにより、品質の恒常性を担保することが重要であるが、淡黄白色の原薬についても各非臨床試験及び臨床試験に用いられ、安全性に関する特段の問題は認められていないことを踏まえると、白色～淡黄白色とすることは受入れ可能と考える。

その他、機構は、提出された資料を確認し、主に製造方法並びに規格及び試験方法に関して、不明確な点についての説明及び不適切な点についての修正を求め、申請者は対応したことから、機構はこれを了承した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として、消化管運動及び胃排出能に対する作用並びにその作用機序が検討された。副次的薬理試験として、基礎胃液分泌に対する作用が検討された。安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系、呼吸器系等に及ぼす影響が GLP 適合試験（一部を除く）で検討された。薬力学的相互作用試験として、酸分泌抑制薬との相互作用が検討された。

なお、特に言及しない限り、*in vivo* 試験では雄性動物が用いられた。また、いずれの試験においてもアコチアミド塩酸塩水和物（以下、「本薬」）を含む各被験薬の投与量は塩としての投与量を記載し、本薬の血漿中薬物濃度はアコチアミドとしての濃度を記載した。

(1) 効力を裏付ける試験

1) 消化管運動に対する作用

① イヌの食後期胃前庭部運動に対する作用（4.2.1.1-21：試験番号 611-035）

胃前庭部にストレインゲージフォーストランスデューサー（以下、「SGT」）を縫着したイヌに、媒体（空カプセル）、本薬 3、10、30mg/kg、イトプリド塩酸塩（以下、「イトプリド」）30mg/kg 又はモサプリドクエン酸塩水和物（以下、「モサプリド」）10mg/kg が単回経口投与¹され、その 30 分後に給餌された。給餌後 4 時間までの運動波形から算出された 2 時間毎の運動波形の積分値（以下、「運動係数」）は表 3 のとおりであった。本薬は 10mg/kg 以上で食後期の胃前庭部運動を有意に増強した。同様にイトプリド及びモサプリドも食後期の胃前庭部運動を有意に増強した。

¹ 同一個体に各用量の本薬、イトプリド及びモサプリドが少なくとも 5 日間の休薬期間をあけて投与され、各投与前 1～2 日前に媒体（空カプセル）が投与された

＜表3 イヌの食後期胃前庭部運動に対する作用＞

投与群	運動係数 (g・min)		投与群	運動係数 (g・min)	
	0-2h	2-4h		0-2h	2-4h
対照群 (媒体)	796.0±96.8	748.0±137.7	対照群 (媒体)	886.8±193.5	825.6±100.4
本薬 3mg/kg 群	995.2±235.1	728.9±176.3	イトプリド 30mg/kg 群	1,494.7±316.2*	1,057.9±198.3
対照群 (媒体)	787.3±67.1	684.8±154.5	対照群 (媒体)	698.8±112.0	709.0±142.1
本薬 10mg/kg 群	1,085.7±238.5	934.8±180.0*	モサプリド 10mg/kg 群	1,618.5±269.3**	1,648.4±110.8**
対照群 (媒体)	932.9±222.6	715.5±186.4			
本薬 30mg/kg 群	2,340.5±473.4*	1,233.8±270.4*			

n=6、平均値±標準誤差

* : p<0.05、** : p<0.01 (v.s それぞれの対照群 : 対応のある t 検定)

② イヌの食後期消化管運動に対する作用 (4.2.1.1-21 : 試験番号 611-035)

①の検討時に十二指腸、回腸及び結腸にも SGT が縫着され、胃前庭部と同様に各部位の食後期運動に対する各薬剤の効果が検討された。本薬は 10mg/kg 以上の群で対照群と比較して十二指腸 (0-2h) 及び結腸 (0-2h) の食後期運動が有意に増強した。またイトプリドは回腸 (0-2h 及び 2-4h) の食後期運動を有意に増強したが、モサプリドはいずれの部位においても有意な影響を示さなかった。

申請者は、本薬で認められた十二指腸及び結腸の運動増強作用と臨床効果の関連性は明確ではないと説明している。

③ イヌの食後期胃前庭部運動に及ぼす本薬反復投与の影響 (4.2.1.1-22 : 試験番号 620-203)

胃前庭部に SGT を縫着したイヌに、溶媒 (0.5w/v%メチルセルロース (以下、「MC」) 溶液) 又は本薬 30mg/kg が 1 日 1 回 6 日間十二指腸内投与された。最終投与日の翌日の給餌 2～4 時間後に、本薬群及び溶媒群の両群に本薬 30mg/kg が単回十二指腸内投与され、本薬投与後 60 分までの運動波形から運動係数率²が算出された。溶媒群及び本薬群の運動係数率 (平均値±標準誤差) は、それぞれ 220.4±14.5 及び 223.7±8.3% であり、各群間に有意な差は認められなかった。

申請者は、本薬を反復投与しても、その食後期胃前庭部運動に対する作用が増強又は減弱する可能性は低いことが推察されると説明している。

④ イヌのクロニジン誘発胃前庭部運動低下に対する作用 (4.2.1.1-23 : 試験番号 620-205)

胃前庭部に SGT を縫着したイヌに、溶媒 (10w/v%ゼラチン溶液) 又はクロニジン塩酸塩 (以下、「クロニジン」) 15µg/kg を単回皮下投与した 15 分後に、溶媒 (0.5w/v%MC 溶液)、本薬 3、10、30mg/kg、イトプリド 30mg/kg 又はモサプリド 10mg/kg が単回十二指腸内投与³されたときの、十二指腸内投与後 60 分までの運動波形から運動係数率⁴が算出された。正常群 (溶媒 (10w/v%ゼラチン溶液) + 溶媒 (0.5w/v%MC 溶液))、対照群 (クロニジン + 溶媒 (0.5w/v%MC 溶液))、本薬 3、10、30mg/kg 群、イトプリド群及びモサプリド群の運動係数

² 本薬投与前 30 分間の運動係数を 100%としたときの、本薬投与後 30 分間あたりの運動係数の百分率の平均

³ 同一個体に溶媒のみ (溶媒+溶媒)、クロニジンのみ (クロニジン+溶媒)、クロニジンと各用量の本薬、イトプリド又はモサプリドの同時投与が少なくとも 5 日間の休薬期間をあけて投与された

⁴ クロニジン又は溶媒を皮下投与前 30 分間の運動係数を 100%としたときの、被験薬投与後 60 分までの 30 分間あたりの運動係数の百分率の平均

率(平均値±標準誤差)は、それぞれ 96.0±4.3、23.8±4.2、24.9±3.1、86.8±7.6、138.7±6.9、105.1±10.5 及び 63.1±5.1%であり、本薬 10mg/kg 以上、イトプリド及びモサプリド投与により、対照群で認められた胃前庭部運動の低下が有意に改善した。

⑤ ラットの胃前庭部運動に対する作用 (4.2.1.1-24 : 試験番号 620-219)

胃前庭部に SGT を縫着したラットに、溶媒 (ジメチルスルホキシドと 5w/v%ブドウ糖注射液を 5 : 95 の割合で混合した溶液 (以下、「混合溶液」))、本薬 10、30、100mg/kg、イトプリド 100mg/kg 又はモサプリド 10mg/kg が絶食下で単回皮下投与された。投与後 90 分までの運動波形から算出された 30 分毎の運動係数率⁵は表 4 のとおりであった。本薬 30mg/kg 以上及びイトプリド投与により、胃前庭部運動の有意な増強が認められたが、モサプリド投与では有意な影響は認められなかった。

<表 4 ラットの胃前庭部運動に対する作用>

投与群	運動係数率 (%)		
	0-30min	30-60min	60-90min
対照群 (溶媒)	94.0±7.0	77.3±6.8	98.9±12.1
本薬 10mg/kg 群	146.3±18.6	126.5±13.7	95.0±9.8
本薬 30mg/kg 群	248.0±38.3***	242.5±54.9***	175.6±44.3*
本薬 100mg/kg 群	242.4±28.3***	255.4±33.7***	172.0±19.1*
イトプリド 100mg/kg 群	190.0±28.0*	186.1±22.0*	166.1±19.3
モサプリド 10mg/kg 群	69.9±6.9	64.6±6.8	75.1±6.6

n=10、平均値±標準誤差

* : p<0.05、*** : p<0.001 (v.s.対照群 : Dunnett 検定)

⑥ 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 (4.2.1.1-25 : 試験番号 620-203)

胃前庭部に SGT を縫着したラットに、溶媒 (生理食塩液) 又はクロニジン 100µg/kg を単回皮下投与した 30 分後に、溶媒 (混合溶液)、本薬 10、30、100mg/kg、イトプリド 100mg/kg 又はモサプリド 10mg/kg を単回皮下投与したときの、投与後 30 分までの運動波形から運動係数率⁶が算出された。正常群 (溶媒 (生理食塩液) +溶媒 (混合溶液))、対照群 (クロニジン+溶媒 (混合溶液))、本薬 10、30、100mg/kg 群、イトプリド群及びモサプリド群の運動係数率 (平均値±標準誤差) は、それぞれ 87.7±11.5、40.9±6.0、74.4±14.2、93.3±21.2、127.5±16.0、139.2±35.7 及び 62.9±9.0%であり、本薬 100mg/kg 及びイトプリド投与により、対照群で認められた胃前庭部運動の低下が有意に改善したが、モサプリドは有意な影響を及ぼさなかった。

2) 胃排出能に対する作用

① ラットの正常胃排出に対する作用 (4.2.1.1-26 : 試験番号 620-203)

絶食下のラットに、溶媒 (混合溶液)、本薬 10、30、100mg/kg、イトプリド 100mg/kg 又はモサプリド 10mg/kg を単回皮下投与した 10 分後に、0.05w/v%フェノールレッド (以下、「PR」) 含有液体試験食を単回経口負荷したときの、液体試験食負荷 15 分後の胃内に残存

⁵ 被験薬投与前 30 分間の運動係数を 100%としたときの、被験薬投与後の各期間 (30 分間) の運動係数の百分率

⁶ 溶媒又はクロニジン投与前 30 分間の運動係数を 100%としたときの、被験薬投与後 30 分間の運動係数の百分率

する PR 量を指標に胃排出率⁷が算出された。溶媒群、本薬 10、30、100mg/kg 群、イトプリド群及びモサプリド群の胃排出率（平均値±標準誤差）は、それぞれ 39.7±3.0、45.1±2.9、42.2±3.1、37.3±4.9、36.2±3.5 及び 70.0±3.1%であり、本薬及びイトプリド投与により溶媒群と比較して胃排出率に有意な影響を及ぼさなかったが、モサプリドは胃排出率を有意に増加させた。

② ラットのクロニジン誘発胃排出遅延に対する作用（4.2.1.1-27：試験番号 620-204）

絶食下のラットに、溶媒（生理食塩液）又はクロニジン 100µg/kg を単回皮下投与した 5 分後に、溶媒（混合溶液）、本薬 10、30、100mg/kg、イトプリド 100mg/kg 又はモサプリド 10mg/kg が単回皮下投与された。その 10 分後に、0.05%PR 含有液体試験食を単回経口負荷したときの、液体試験食投与 30 分後の胃内に残存する PR 量を指標に胃排出率⁷が算出された。正常群（溶媒〈生理食塩液〉+溶媒〈混合溶液〉）、対照群（クロニジン+溶媒〈混合溶液〉）、本薬 10、30、100mg/kg 群、イトプリド群及びモサプリド群の胃排出率（平均値±標準誤差）は、それぞれ 68.7±2.2、30.8±2.5、32.1±2.3、39.1±2.5、47.8±3.0、48.9±1.8 及び 28.4±2.4%であり、本薬 100mg/kg 及びイトプリド投与により対照群で認められた胃排出率の低下作用は有意に改善したが、モサプリドは対照群と比較して有意な影響を及ぼさなかった。

なお、申請者は、本薬はクロニジン誘発胃排出遅延を改善した一方で、正常胃排出能には影響を及ぼさなかった理由について、正常状態では胃運動が維持され胃内容物が排出されているため、さらに胃運動を増強させても胃排出促進に繋がりにくかった可能性等が考えられると考察している。

3) 作用機序の検討

① AChE 阻害作用及び阻害様式（4.2.1.1-1～4.2.1.1-4：試験番号 620-210、620-213、620-214 及び 620-202）

本薬はヒト組換えアセチルコリンエステラーゼ（以下、「AChE」）の酵素活性を阻害し、その阻害様式は競合型（ K_{i1} 値⁸〈平均値±標準誤差、以下同様〉：0.61±0.03µmol/L）及び非競合型（ K_{i2} 値⁹：2.7±0.2µmol/L）を有する混合型であった。また、イトプリド及びネオスチグミン臭化物（以下、「ネオスチグミン」）も同様に AChE 阻害活性を示し、その阻害様式はそれぞれ非競合型（ K_i 値：1.1±0.0µmol/L）及び混合型（ K_{i1} 値：0.094±0.004µmol/L 及び K_{i2} 値：0.26±0.01µmol/L）であった。

また、ラット、モルモット及びイヌ胃組織由来の AChE 活性に対して、本薬、イトプリド及びネオスチグミンは阻害作用を示し、その IC_{50} 値はそれぞれ 1.2～3.6、1.2～1.6 及び 0.092～0.36µmol/L であった。一方、モサプリドはイヌ胃組織由来の AChE 活性に対して、最大濃度である 50µmol/L においても、8.3±1.3%（平均値±標準誤差）の阻害を示したのみであった。

⁷ 幽門部を結紮したラットに、0.05%PR 含有液体試験食を経口負荷したときの、液体試験食負荷直後に胃内に残存していた PR 量を 100%としたときの百分率

⁸ 競合型阻害における阻害定数

⁹ 非競合型阻害における阻害定数

② AChE 阻害作用の選択性及び可逆性 (4.2.1.1-5 : 試験番号 620-226)

本薬、イトプリド、モサプリド、ネオスチグミン及びフィズスチグミンヘミ硫酸塩 (以下、「フィズスチグミン」) のヒト組換え AChE 及びヒト Globulins Cohn fraction IV-4 由来ブチリルコリンエステラーゼ (以下、「BuChE」) に対する阻害活性が検討され、各 IC₅₀ 値は表 5 のとおりであった。

<表 5 AChE 及び BuChE 活性に対する IC₅₀ 値とその阻害比>

被験物質	IC ₅₀ 値 ^{a)} (μmol/L)		阻害比 ^{b)}
	ヒト組換え AChE	ヒト Globulins Cohn fraction IV-4 由来 BuChE	
本薬	3.0	>1,000	>330
イトプリド	1.2	430	360
モサプリド	>50	21	<0.42
ネオスチグミン	0.21	2.4	11
フィズスチグミン	0.24	0.21	0.88

a) 各濃度における活性阻害率 (4 標本の平均値) から非線形最小二乗法によるロジスティック曲線にあてはめ、算出

b) ヒト Globulins Cohn fraction IV-4 由来 BuChE に対する IC₅₀ 値/ヒト組換え AChE に対する IC₅₀ 値

また、本薬の AChE 阻害作用の可逆性を検討するために、本薬の AChE 阻害作用に対する透析の影響が検討され、非透析試料及び透析試料における本薬 100μmol/L のヒト組換え AChE に対する阻害率 (平均値±標準誤差) は、それぞれ 75.1±1.4 及び 1.0±1.0% であり、透析により本薬の AChE 阻害作用はほぼ消失した。

申請者は、以上の検討結果から、本薬は BuChE と比較して AChE に選択的な阻害作用を示し、またその作用は可逆的であることが示されたと説明している。

③ モルモット摘出胃前庭部標本のアセチルコリン及びカルバコール収縮に対する作用 (4.2.1.1-6 及び 4.2.1.1-8 : 試験番号 611-034 及び 620-214)

モルモット摘出胃前庭部標本に、溶媒、本薬 0.3~3μmol/L、イトプリド 3μmol/L 又はモサプリド 10μmol/L を添加した 5 分後に、アセチルコリン塩化物 (以下、「ACh」¹⁰⁾ 0.01~100μmol/L を累積添加したときの、ACh による収縮に対する効果が検討された。本薬は 1μmol/L で ACh (3、30μmol/L) による収縮を、3μmol/L で ACh (0.1~100μmol/L) による収縮をそれぞれ有意に増強した。またイトプリドも ACh (1~100μmol/L) による収縮を有意に増強したが、モサプリドは有意な影響を及ぼさなかった。

モルモット摘出胃前庭部標本に、溶媒、本薬 3μmol/L、イトプリド 3μmol/L 又はモサプリド 10μmol/L を添加した 10 分後に、カルバコール (以下、「CCh」) 3~300nmol/L を累積添加したときの、CCh による収縮に対する効果が検討された。本薬、イトプリド及びモサプリドは、いずれも CCh 100nmol/L までの CCh 収縮に影響を及ぼさなかったが、CCh 300nmol/L による収縮を有意に減弱した。

¹⁰⁾ 以降、添加濃度 (又は投与量) とともに記載している「ACh」とはアセチルコリン塩化物を、単独で記載している「ACh」とはアセチルコリンを指す

④ モルモット摘出胃体部標本のアセチルコリン及びカルバコール収縮に対する作用
(4.2.1.1-7 及び 4.2.1.1-9 : 試験番号 620-201 及び 620-202)

モルモット摘出胃体部標本に、溶媒、本薬 0.3~3 μ mol/L、イトプリド 0.3~3 μ mol/L 又はネオスチグミン 3~30nmol/L を添加した 10 分後に、ACh 0.01~100 μ mol/L を累積添加したときの、ACh による収縮に及ぼす効果が検討された。本薬は 0.3 μ mol/L で ACh (30、100 μ mol/L) による収縮を、1 及び 3 μ mol/L で ACh (1~100 μ mol/L) による収縮をそれぞれ有意に増強した。また、イトプリドは 1 μ mol/L で ACh (30、100 μ mol/L) による収縮を、3 μ mol/L で ACh (10~100 μ mol/L) による収縮を有意に増強した。ネオスチグミンは 10nmol/L で ACh (3~100 μ mol/L) による収縮を、30nmol/L で ACh (0.01~100 μ mol/L) による収縮を有意に増強した。

モルモット摘出胃体部標本に、溶媒、本薬 3 μ mol/L、イトプリド 3 μ mol/L 又はネオスチグミン 30nmol/L を添加した 10 分後に、CCh 3~1,000nmol/L を累積添加したときの、CCh による収縮に及ぼす効果が検討された結果、いずれの被験薬も CCh による収縮に有意な影響を及ぼさなかった。

申請者は、③及び④の検討結果において、本薬は胃前庭部及び胃体部における ACh による収縮を増強した一方で、コリンエステラーゼによる分解を受けにくい CCh による収縮を増強しなかったことから、本薬による胃前庭部及び胃体部における ACh 誘発収縮の増強作用には AChE 阻害作用が関与していることが薬理的に示されたと考察している。

なお、申請者は、胃前庭部において本薬により CCh 300nmol/L 誘発収縮の減弱が認められた理由は不明であるが、その程度はわずか(約 8.7%)であること、ACh による収縮は減弱させなかったことから、その生理的な意義は低いと考察している。

⑤ イヌのアセチルコリン誘発胃前庭部運動に対する作用 (4.2.1.1-10 : 試験番号 620-201)

胃前庭部に SGT を縫着したイヌに、胃前庭部の空腹期強収縮運動を確認した 5 分後(静止期)に、溶媒 (0.5w/v%MC 溶液)、本薬 3、10mg/kg、イトプリド 30mg/kg 又はネオスチグミン 1.5mg/kg が単回十二指腸内投与¹¹された。その 15 分後から ACh 0.05mg/kg/min を静脈内に 5 分間持続投与したときの、算出されたその間の運動係数は表 6 のとおりであった。本薬はいずれの用量でも運動係数の有意な増加が認められ、また、イトプリド及びネオスチグミンも同様に運動係数の有意な増加が認められた。

<表 6 イヌの ACh 誘発胃前庭部運動に対する作用>

投与群	運動係数 (V·s)	投与群	運動係数 (V·s)
対照群 (溶媒)	20.8±6.1	対照群 (溶媒)	20.3±5.8
本薬 3mg/kg 群	65.3±15.5*	イトプリド 30mg/kg 群	66.8±12.8**
対照群 (溶媒)	20.4±5.9	対照群 (溶媒)	22.0±6.0
本薬 10mg/kg 群	106.8±19.7**	ネオスチグミン 1.5mg/kg 群	115.8±27.2**

n=6、平均値±標準誤差

* : p<0.05、** : p<0.01 (v.s.それぞれの対照群 : 対応のある t 検定)

¹¹ 同一個体に各用量の本薬、イトプリド及びネオスチグミンが少なくとも 5 日間の休薬期間をあけて投与され、各投与前 1~2 日前に溶媒が投与された

申請者は、以上の検討結果から、③の *in vitro* 試験での検討で認められた ACh 誘発胃前庭部運動の増強作用が *in vivo* 試験でも確認されたと考察している。

⑥ モルモット摘出胃体部標本の電気刺激誘発収縮に対する作用 (4.2.1.1-11 : 試験番号 620-204)

モルモット摘出胃体部標本に、溶媒、本薬 0.1~1 μ mol/L、イトプリド 0.3~3 μ mol/L 又はモサプリド 1~10 μ mol/L を添加した 10 分後に、経壁的電気刺激¹² (条件：頻度 1Hz、パルス幅 1msec、電圧 10V、時間 2min) をしたときの、電気刺激により誘発される収縮に及ぼす効果は表 7 のとおりであった。本薬は 0.3 μ mol/L 以上で電気刺激による収縮を有意に増強した。一方、イトプリドも 1 μ mol/L 以上で有意な増強作用を示したが、モサプリドは有意な影響を及ぼさなかった。

<表 7 モルモット摘出胃体部標本における電気刺激誘発収縮に対する作用>

投与群	収縮比 ^{a)}	投与群	収縮比 ^{a)}	投与群	収縮比 ^{a)}
対照群 (溶媒)	0.96±0.04	対照群 (溶媒)	0.94±0.04	対照群 (溶媒)	0.94±0.03
本薬 0.1 μ mol/L 群	1.16±0.05	イトプリド 0.3 μ mol/L 群	1.23±0.04	モサプリド 1 μ mol/L 群	1.08±0.06
本薬 0.3 μ mol/L 群	1.62±0.12**	イトプリド 1 μ mol/L 群	1.62±0.14**	モサプリド 10 μ mol/L 群	1.11±0.10
本薬 1 μ mol/L 群	2.29±0.19***	イトプリド 3 μ mol/L 群	2.60±0.30***		

n=8、平均値±標準誤差

a) 被験薬又は溶媒添加前の電気刺激による最大収縮力に対する被験薬又は溶媒添加後の電気刺激による最大収縮力の比率

** : p<0.01、*** : p<0.001 (v.s.それぞれの対照群 : ノンパラメトリック *Dunnnett* 検定)

⑦ ラットにおける迷走神経電気刺激による胃体部収縮に対する作用 (4.2.1.1-12 及び 4.2.1.1-13 : 試験番号 620-210 及び 620-203)

胃体部に SGT を縫着した麻酔下のラットの胃枝迷走神経に、電気刺激¹³ (条件：頻度 5Hz、パルス幅 1msec、電圧 20V、時間 10sec) を 1 分間隔で連続的に行った後に、溶媒 (混合溶液)、本薬 3、10 又は 30mg/kg を単回皮下投与したときの、投与前 15 分から投与後 60 分までの運動波形から算出された 15 分毎の運動係数率¹⁴は表 8 のとおりであった。本薬はいずれの期間においても、本薬 10mg/kg 以上で運動係数率を有意に増加させた。

<表 8 ラット迷走神経電気刺激による胃体部収縮に対する作用>

投与群	運動係数率 (%)			
	0-15min	15-30min	30-45min	45-60min
対照群 (溶媒)	89.1±3.6	78.4±5.7	71.2±5.5	56.9±3.6
本薬 3mg/kg 群	96.7±5.1	83.5±8.5	75.0±9.3	70.6±9.6
本薬 10mg/kg 群	115.7±6.1**	137.2±11.4**	133.8±10.9**	113.9±10.0**
本薬 30mg/kg 群	125.0±7.8***	188.2±16.4***	194.5±21.7***	172.4±22.9***

n=10、平均値±標準誤差

** : p<0.01、*** : p<0.001 (v.s.対照群 : ノンパラメトリック *Dunnnett* 検定)

¹² モルモット摘出胃体部標本に対する経壁的電気刺激 (条件：頻度 2、4、8 及び 16Hz、パルス幅 0.5msec、電圧 100V、時間 60sec) による収縮は、内因性 ACh によるムスカリン受容体を介した反応であることが報告されている (Neurogastroenterol Motil. 16: 143-153, 2004)

¹³ ラットにおける迷走神経電気刺激による胃体部収縮は、内因性 ACh によるムスカリン受容体を介した反応であることが報告されている (J Physiol. 484: 481-492, 1995)

¹⁴ 投与前 15 分間の運動係数を 100%としたときの、投与後の各期間 (15 分間) の運動係数の百分率

また、胃体部に SGT を縫着した麻酔下のラットの胃枝迷走神経に電気刺激（条件：頻度 5Hz、パルス幅 1msec、電圧 20V、時間 10sec）を 1 分間隔で連続的に行った後に、溶媒（混合溶液）、本薬 30mg/kg、イトプリド 10、30mg/kg、モサプリド 3 又は 10mg/kg が単回皮下投与された。投与前 15 分から投与後 60 分までの運動波形から 15 分あたりの平均運動係数¹⁵が算出された。対照群（溶媒）及び本薬群の平均運動係数率（平均値±標準誤差）はそれぞれ 76.2±3.9 及び 160.6±10%であり、本薬投与により有意に増加した。また、イトプリド 10 及び 30mg/kg 群はそれぞれ 96.1±6.4 及び 128.4±7.6%であり、30mg/kg 群では対照群（溶媒）と比較して有意な増加が認められた。一方、モサプリド 3 及び 10mg/kg 群はそれぞれ 79.7±7.5 及び 85.9±6.4%であり、対照群（溶媒）と比較して有意な影響は認められなかった。

⑧ 本薬のイヌ食後期胃前庭部運動増強作用に及ぼすアトロピンの影響（4.2.1.1-14：試験番号 620-211）

胃前庭部に SGT を縫着したイヌに給餌を行った後に、溶媒（0.5w/v%MC 溶液）又は本薬 30mg/kg を単回十二指腸内投与した。その 30 分後に溶媒（生理食塩液）又はアトロピン硫酸塩（以下、「アトロピン」）0.05mg/kg を単回静脈内投与し、その直後からアトロピン 0.05mg/kg/hr 又は溶媒（生理食塩液）の静脈内への持続投与が開始された。静脈内投与開始後 30 分までの運動波形から運動係数¹⁶が算出された。正常群（溶媒〈0.5w/v%MC 溶液〉+溶媒〈生理食塩液〉）、対照群（本薬+溶媒〈生理食塩液〉）及びアトロピン群（本薬+アトロピン）の運動係数率（平均値±標準誤差）は、それぞれ 99.6±8.3、209.7±15.8 及び 15.9±2.7%であり、アトロピン投与により、対照群で認められた本薬の胃前庭部運動増強作用は有意に抑制された。

申請者は、⑥～⑧の検討結果において、ムスカリン受容体を介した内因性 ACh による収縮と考えられる胃体部における電気刺激及び迷走神経刺激誘発収縮を本薬が増強したこと、本薬の食後期胃前庭部運動増強作用がムスカリン受容体拮抗薬であるアトロピンにより抑制されたことから、本薬の胃体部収縮増強作用及び食後期胃前庭部運動増強作用はムスカリン受容体を介することが推察されると説明している。

⑨ ムスカリン、ドパミン及びセロトニン受容体に対する親和性（4.2.1.1-15～4.2.1.1-19：試験番号 611-001、611-002、611-003、611-036 及び 620-223）

ヒト組換えムスカリン M₁、M₂、M₃ 受容体、ドパミン D_{2S} 受容体、モルモット線条体由来セロトニン 5-HT₄ 受容体、ヒト組換えセロトニン 5-HT_{4c}、5-HT_{4d} 及び 5-HT_{4e} 受容体の標識リガンド結合に対する本薬、イトプリド及びモサプリドの阻害作用が検討され、各 K_i 値は表 9 のとおりであった。

¹⁵ 投与前 15 分間の運動係数を 100%としたときの、投与後 60 分までの 15 分間あたりの運動係数の百分率の平均

¹⁶ 本薬又は溶媒投与前 30 分間の運動係数を 100%としたときの、アトロピン又は溶媒投与後 30 分間の運動係数の百分率

<表9 ムスカリン受容体、ドパミン受容体及びセロトニン受容体に対する K_i 値>

検討対象受容体	K_i 値 ($\mu\text{mol/L}$)		
	本薬	イトブリド	モサブリド
ヒト組換えムスカリン M_1	27 ^{a)}	67 ^{a)}	14 ^{a)}
ヒト組換えムスカリン M_2	31 ^{a)}	33 ^{a)}	96% ^{a) b)}
ヒト組換えムスカリン M_3	270 ^{a)}	69% ^{a) b)}	75% ^{a) b)}
ヒト組換えドパミン D_{2S}	>100	3.7	14
モルモット線条体由来セロトニン 5-HT_4	>100	57% ^{b)}	0.067
ヒト組換えセロトニン 5-HT_{4c}	>100	>100	0.18
ヒト組換えセロトニン 5-HT_{4d}	>100	>100	0.13
ヒト組換えセロトニン 5-HT_{4e}	>100	>100	0.14

n=3、平均値

a) n=1

b) 100 $\mu\text{mol/L}$ における阻害率

申請者は、以上の検討結果から、消化管運動の調節に関与することが知られている各受容体に対する本薬の親和性は低かったことから、本薬による胃前庭部及び胃体部の収縮・運動増強作用は、主に AChE 阻害作用によるものと考察している。

⑩ その他の受容体等に対する作用 (4.2.1.1-20 及び 4.2.1.1-28 : 試験番号 620-202 及び 620-202)

各種受容体 (41 種類) に対する本薬 1、10 又は 100 $\mu\text{mol/L}$ の阻害作用が検討され、50%以上の結合阻害率を示した受容体は、本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ でモルモット由来アドレナリン β_2 受容体 (阻害率: 51%、以下同様)、本薬 100 $\mu\text{mol/L}$ でアデノシン A_{2A} (83%)、ドパミン D_2 (86%)、ドパミン D_3 (59%)、 $GABA_A$ (66%)、ムスカリン M_1 (97%)、ムスカリン M_2 受容体 (93%) (以上、ラット由来)、モルモット由来アドレナリン β_2 受容体 (92%) 及びヒト組換えムスカリン M_4 (79%) 受容体であった。

また、本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ における各種受容体 (47 種類)、イオンチャネル (5 種類)、トランスポーター (3 種) 及び酵素 (3 種) に対する阻害作用が検討され、20%以上の阻害率を示した受容体等は、アデノシン A_1 (40.34%)、アドレナリン β (37.34%)、ナトリウムチャネル Site2 (53.09%) (以上、ラット由来)、 5-HT_{2B} 受容体 (42.06%) 及び AChE (27.83%) (以上、ヒト組換え) であった。

4) 代謝物の薬理作用

① 代謝物の各種受容体等に対する作用 (4.2.1.1-28 : 試験番号 620-202)

本薬のヒト血漿中主代謝物 (「(ii) 薬物動態試験成績の概要 <提出された資料の概略> (3) 代謝 5) ヒトにおける血漿中、尿中及び糞便中代謝物の検討」の項参照) であるグルクロン酸抱合体 (M-1) 10 $\mu\text{mol/L}$ 及び脱イソプロピル体のグルクロン酸抱合体 (M-2) 10 $\mu\text{mol/L}$ の各種受容体 (47 種類)、イオンチャネル (5 種類)、トランスポーター (3 種) 及び酵素 (3 種) に対する阻害作用が検討され、M-1 及び M-2 共に、いずれの受容体等に対しても 25% 以上の阻害活性を示さなかった。

申請者は、以上の検討結果から、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) が薬理作用を示す可能性は低いと考察している。

(2) 副次的薬理試験

1) ラットの基礎胃液分泌に対する作用 (4.2.1.2-1 : 試験番号 620-211)

胃瘻管を留置した絶食下のラットに、生理食塩液が 5 時間持続的に静脈内投与された。生理食塩液投与開始 1 時間後に、溶媒 (混合溶液)、本薬 1、10 又は 100mg/kg を単回皮下投与したときの、胃液を 1 時間毎に採取し算出された酸排出量は表 10 のとおりであった。本薬 100mg/kg で投与 1 及び 2 時間後で有意な酸排出量の増加が認められたが、投与後 3 及び 4 時間では有意な影響を及ぼさなかった。

<表 10 基礎胃液分泌に対する作用>

投与群	酸排出量 (μEq/h)				
	皮下投与前	皮下投与後			
		1h	2h	3h	4h
対照群 (溶媒)	33.9±8.6	17.3±7.9	27.1±7.7	44.0±10.1	62.2±23.7
本薬 1mg/kg 群	32.7±6.6	35.2±9.8	32.1±9.5	34.9±10.0	49.2±12.5
本薬 10mg/kg 群	29.6±6.5	46.5±8.6	31.6±8.4	50.5±14.7	67.1±11.9
本薬 100mg/kg 群	34.0±6.1	78.3±10.6***	61.2±10.5*	49.6±11.7	52.8±15.8

n=8、平均値±標準誤差

* : p<0.05、*** : p<0.001 (v.s.対照群 : Dunnett 検定)

申請者は、以上の検討結果について、本薬による酸排出量の増加は AChE 阻害作用により増加した内因性 ACh の作用と考えられると考察している。また、反復投与毒性試験において胃及び食道に病理組織学的変化が認められていないことから (「(iii) 毒性試験成績の概要 <提出された資料の概略> (2) 反復投与毒性試験」の項参照)、本薬の酸排出量の増加に伴ってヒトで重篤な安全性上の問題を引き起こす可能性は低いと推察されると考察している。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響 (4.2.1.3-1 : 試験番号 611-509)

ラットに溶媒 (0.5w/v%MC 溶液)、本薬 10、100 又は 1,000mg/kg を単回経口投与したときの、一般症状及び行動に及ぼす影響が機能観察総合評価法により検討された。本薬 100mg/kg 以上の群で投与 4 時間以内に縮腫が認められたが、他の観察項目に影響は認められなかった。

なお、ラットに本薬 10mg/kg を経口投与したときの推定血漿中本薬非結合型濃度は 63.4~70.1ng/mL であり¹⁷、ヒトに臨床用量を投与したときの推定血漿中本薬非結合型濃度¹⁸の 3.7~4.6 倍である。

申請者は、縮腫が認められた機序について、本薬は脳にほとんど分布しないことから、AChE 阻害作用に基づく末梢性の作用であると考察している。

2) 呼吸器系に及ぼす影響 (4.2.1.3-2 : 試験番号 611-508)

¹⁷ ラットに本薬 10mg/kg を単回経口投与したときの血漿中本薬濃度 (282.1ng/mL) 及び *in vitro* 試験におけるラット血漿中蛋白結合率 (75.16~77.52%) から算出

¹⁸ 健康成人男性に本薬 100mg を 1 日 3 回反復経口投与した第 I 相反復投与試験 () (反復投与期 : 7 日間) における反復投与期間中の最大血漿中本薬濃度 (109.0ng/mL) 及び *in vitro* 試験におけるヒト血漿中タンパク結合率 (84.21~85.95%) から算出

無麻酔下のラットに溶媒 (0.5w/v%MC 溶液)、本薬 10、100 又は 1,000mg/kg を単回経口投与したときの、呼吸機能 (呼吸数、一回換気量、分時換気量及び enhanced pause (気管支収縮の指標)) に及ぼす影響が検討され、本薬投与による影響は認められなかった。

3) 心血管系に及ぼす影響

① *in vitro* 試験

i) hERG チャンネルに対する作用 (4.2.1.3-3 : 試験番号 621-075)

hERG (ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子) チャンネルを安定発現させた HEK293 細胞に、溶媒又は本薬 0.1~100 μ mol/L を添加したときの、hERG 電流に及ぼす影響がホールセルパッチクランプ法により検討された。本薬 100 μ mol/L 群で溶媒群と比較して有意な hERG 電流抑制作用が認められ、溶媒群及び本薬 100 μ mol/L 群の relative tail current (添加前値比、平均値 \pm 標準誤差) はそれぞれ 0.95 \pm 0.02 及び 0.57 \pm 0.04 であった。

一方、陽性対照とされたシサプリド (3~100nmol/L) は濃度依存的に hERG 電流を抑制し、その IC₅₀ 値は 29.3nmol/L であった。なお、本薬 100 μ mol/L は、ヒトに臨床用量を投与したときの推定血漿中本薬非結合型濃度¹⁸ の 2,500 倍以上である。

ii) ウサギ心室筋細胞の急速活性型遅延整流カリウム電流に対する作用 (非 GLP 試験) (4.2.1.3-4 : 試験番号 611-025)

ウサギ単離心室筋細胞に本薬 3~100 μ mol/L を添加し、急速活性型遅延整流カリウム電流 (以下、「I_{Kr}」) に及ぼす影響がホールセルパッチクランプ法により検討され、本薬は濃度依存的に I_{Kr} を抑制し、その IC₅₀ 値は 54 μ mol/L であった。一方、陽性対照とされたシサプリド (3~300nmol/L) は濃度依存的に I_{Kr} を抑制し、その IC₅₀ 値は 42nmol/L であった。

なお、本薬 54 μ mol/L は、ヒトに臨床用量を投与したときの推定血漿中本薬非結合型濃度¹⁸ の 1,400 倍以上であった。

iii) モルモット摘出乳頭筋の心筋活動電位に対する作用 (4.2.1.3-5 : 試験番号 620-217)

モルモット摘出乳頭筋標本に本薬 0.1~100 μ mol/L を添加したときの、心筋活動電位パラメータ (静止膜電位、活動電位振幅、最大立ち上がり速度並びに、50 及び 90%再分極時までの活動電位持続時間 (APD₅₀ 及び APD₉₀)) に及ぼす影響が検討された。本薬 100 μ mol/L で溶媒群と比較して APD₅₀ を有意に延長させ (添加前値比 111.1%)、APD₉₀ も延長させる傾向が認められた (添加前値比 110.2%)。一方、陽性対照とされたシサプリド (1 μ mol/L) は溶媒群と比較して APD₅₀ (添加前値比 115.0%) 及び APD₉₀ (添加前値比 117.7%) を有意に延長させた。

② *in vivo* 試験

i) 無麻酔イヌにおける心血管系に対する作用 (4.2.1.3-6 : 試験番号 621-082)

無麻酔下のイヌに媒体（空カプセル）、本薬 10、100 又は 1,000mg/kg を単回経口投与¹⁹したときの、一般症状並びに血圧、心拍数及び心電図（PR、QRS、QT、RR 及び QTc 間隔）に及ぼす影響がテレメトリー法により検討された。一般症状の変化として、本薬 100mg/kg 以上で嘔吐が認められ、本薬 1,000mg/kg では嘔吐と同時に流涎が認められた。本薬 10mg/kg 投与により投与前値からの QT 間隔の変化率が媒体群と比較して有意に上昇したが、QTc 間隔（Fridericia の補正式）を含むその他の心電図パラメータに有意な影響は認められなかった。本薬 100mg/kg 投与により拡張期血圧及び心拍数の投与前値からの変化率が有意に減少した。本薬 1,000mg/kg 投与により RR 間隔の投与前値からの変化率が有意に減少した。なお、イヌに本薬 10mg/kg を経口投与したときの推定血漿中本薬非結合型濃度は 327.2～391.2 μ mol/L であり²⁰、ヒトに臨床用量を投与したときの推定血漿中本薬非結合型濃度¹⁸の 19.0～25.5 倍である。

申請者は、流涎、嘔吐、拡張期血圧の低下及び心拍数の減少は、本薬の AChE 阻害作用に起因している可能性があると考えしている。また、RR 間隔の短縮作用が認められた時点と嘔吐（3/4 例）が認められた時点が近接していることから、RR 間隔の短縮は嘔吐に起因した頻脈に起因している可能性があると考えしている。

ii) 麻酔モルモットにおける心外膜単相活動電位持続時間に対する作用（4.2.1.3-7：試験番号 611-551）

麻酔下のモルモットに、本薬 0.1～10mg/kg を累積的に静脈内投与したときの、各用量の投与後に洞調律における 70 及び 90%再分極時までの心外膜単相活動電位持続時間（MAPD₇₀ 及び MAPD₉₀）、血圧、心拍数並びに心電図（RR、QT、QTcB 及び QTcF 間隔）が測定され、また各用量の投与後に心臓ペースング下における MAPD₇₀ 及び MAPD₉₀ 並びに QT 間隔のベースライン値からの変化率が測定された。対照群として溶媒（5w/v%ブドウ糖溶液）を反復静脈内投与した群が設定された。洞調律での測定において、本薬 10mg/kg 投与後に対照群と比較して有意な MAPD₇₀ 及び MAPD₉₀ 並びに QT、QTcB 及び QTcF 間隔の延長、有意な血圧の上昇、並びに心拍数の減少傾向が認められたが、心臓ペースング下での測定では、MAPD₇₀ 及び MAPD₉₀ 並びに QT 間隔のベースライン値からの変化率に有意な影響は及ぼさなかった。一方、シサプリド（0.01～1mg/kg）は心臓ペースング下での測定で用量依存的に MAPD₇₀ 及び MAPD₉₀ の延長、並びに QT 間隔のベースライン値からの変化率を上昇させた。なお、別個体のモルモットに本薬 10mg/kg を静脈内投与したときの、投与後 2 分における血漿中本薬濃度（6 例の平均値）は 36,181ng/mL であり、ヒトに臨床用量を投与したときの血漿中本薬濃度²¹の約 332 倍であった。

iii) ウサギ催不整脈モデルにおける Torsade de Pointes 誘発作用（4.2.1.3-8：試験番号

¹⁹ 同一固体に媒体、本薬 10、100 又は 1,000mg/kg が少なくとも 6 日間の休薬期間をあけて投与された

²⁰ イヌに本薬 10mg/kg を単回経口投与したときの血漿中本薬濃度（839.4ng/mL）及び *in vitro* 試験におけるイヌ血漿中蛋白結合率（53.39～61.02%）から算出

²¹ 健康成人男性に本薬 100mg を 1 日 3 回反復経口投与した第 1 相反復投与試験（XXXXXXXXXX）（反復投与期：7 日間）における反復投与期間中の最大血漿中本薬濃度（109.0ng/mL）

611-550)

麻酔下のウサギを用いた催不整脈モデル²²に、本薬 30mg/kg、クロフィリウムトシル酸塩（陽性対照）1.9 μ mol/kg 又はシサプリド 9 μ mol/kg を 30 分かけて単回静脈内投与したとき、本薬は RR、QT 及び QTc 間隔²³に影響を及ぼさず、心室性期外収縮（VPC）、心室性頻脈（VT）及び Torsade de Pointes（TdP）を誘発しなかった。一方、クロフィリウムトシル酸塩は QT 及び QTc 間隔を延長し、VPC（6/6 例）、VT（2/6 例）及び TdP（2/6 例）を誘発した。またシサプリドは RR 間隔を短縮し、QT 及び QTc 間隔を延長させ、VPC を誘発したが（3/6 例）、VT 及び TdP は誘発しなかった。なお、別個体（2 例）のウサギに本薬 30mg/kg を静脈内投与したときの、本薬の最大血漿中濃度は 50,609 及び 67,039ng/mL（2 例の個別値）であり、ヒトに臨床用量を投与したときの血漿中本薬濃度²¹の 464 及び 615 倍である。

4) 腎機能に及ぼす影響（4.2.1.3-9：試験番号 620-218）

無麻酔下のラットを強制排尿させた後に、溶媒（0.5w/v%MC 溶液）、本薬 10、100 又は 1,000mg/kg を単回経口投与し、その直後に生理食塩液を経口負荷し、その後 6 時間まで尿が採取された。本薬は 1,000mg/kg まで尿量、尿中カリウム排泄量及び浸透圧に影響を及ぼさなかったが、100mg/kg 群で尿中ナトリウム排泄量の有意な増加及びナトリウムとカリウム濃度の比の増加傾向が認められ、1,000mg/kg 群で尿中ナトリウム排泄量の増加傾向及び尿中クロライド排泄量の有意な増加が認められた。

申請者は、尿中ナトリウム及びクロライド排泄量の増加作用は明確な機序は不明であるが、AChE 阻害作用に起因する可能性があると考えしている。

5) 気管平滑筋に及ぼす影響（4.2.1.3-10：試験番号 620-219）

モルモット摘出気管標本に、溶媒、本薬 0.1～100 μ mol/L を累積添加したとき、本薬は単独で作用を示さず、また、ヒスタミン二塩酸塩（以下、「ヒスタミン」）30 μ mol/L による収縮反応に対しても影響を及ぼさなかった。

6) 骨格筋に及ぼす影響（4.2.1.3-11：試験番号 620-220）

麻酔下のラットに、溶媒、本薬 10、100 又は 1,000mg/kg を単回十二指腸内投与したとき、坐骨神経刺激による腓腹筋の収縮反応に影響を及ぼさなかった。

(4) 薬力学的薬物相互作用試験

1) 酸分泌抑制薬の酸分泌抑制作用に対する本薬の作用（4.2.1.4-1：試験番号 620-207）

胃瘻管を留置した絶食下のラットに、ヒスタミン 8mg/kg/hr が 5 時間持続的に静脈内投与された。ヒスタミン投与開始 1 時間後に、溶媒（混合溶液）、本薬 1、10 又は 100mg/kg を単回

²² 麻酔下のウサギにメトキサミン（ α_1 アドレナリン受容体作動薬）を静脈内持続投与することで作成した催不整脈モデルであり、QT 延長をきたす一部の薬物により Torsade de Pointes が誘発されることが報告されている（J Cardiovasc Pharmacol. 16: 276-285, 1990）

²³ メトキサミン投与後のベースライン値から作成した QT-RR 間隔関係の傾きを補正式（QTc = QT - 〈傾き〉 × 〈RR-500〉）に代入し、心拍数の影響を補正した値

皮下投与すると同時にファモチジン 10mg/kg、ランソプラゾール 3mg/kg 又は溶媒 (0.5w/v%MC 溶液) を単回十二指腸内投与したときの、胃液を 1 時間毎に採取し併用投与 1 時間から 4 時間までの総酸排出量を表 11 に示した。本薬はいずれの用量でも各胃酸分泌抑制薬のヒスタミン誘発胃酸分泌に対する抑制作用に有意な影響を及ぼさなかった。

＜表 11 胃酸分泌抑制薬の胃酸分泌抑制作用に及ぼす影響＞

投与群	例数	総酸排出量 (μEq/3h)	抑制率 ^{a)} (%)
正常群 (溶媒+溶媒)	9	1,060.2±103.8	–
対照群 (溶媒+ファモチジン)	9	86.0±21.9***	91.9
本薬 1mg/kg+ファモチジン群	8	101.9±24.6	90.4
本薬 10mg/kg+ファモチジン群	8	84.6±24.3	92.0
本薬 100mg/kg+ファモチジン群	8	102.8±15.0	90.3
正常群 (溶媒+溶媒)	8	806.7±82.1	–
対照群 (溶媒+ランソプラゾール)	7	96.4±32.1***	88.1
本薬 1mg/kg+ランソプラゾール群	8	60.4±13.5	92.5
本薬 10mg/kg+ランソプラゾール群	7	74.2±31.7	90.8
本薬 100mg/kg+ランソプラゾール群	7	123.9±32.3	84.6

平均値±標準誤差

*** : p<0.001 (v.s.正常群 : Welch 検定)

a) {(正常群の平均総酸排泄量－各群の平均総酸排泄量)/正常群の平均総酸排泄量}×100

2) 本薬の胃前庭部運動増強作用に対する酸分泌抑制薬の作用 (4.2.1.4-2 : 試験番号 620-204)

胃前庭部に SGT を縫着したラットに、溶媒 (生理食塩液)、ファモチジン 0.3mg/kg 又はランソプラゾール 0.3mg/kg を単回皮下投与し、その後速やかに溶媒 (混合溶液) 又は本薬 30mg/kg を単回皮下投与したときの、投与前 30 分から投与後 60 分までの運動波形から 30 分間あたりの運動係数率²⁴が算出された。溶媒群 (溶媒〈生理食塩液〉+溶媒〈混合溶液〉)、対照群 (本薬+溶媒〈生理食塩液〉)、ファモチジン併用群 (本薬+ファモチジン)、ランソプラゾール併用群 (本薬+ランソプラゾール) の運動係数率 (平均値±標準誤差) は 97.6±2.1、198.9±15.2、195.9±20.7 及び 214.0±17.7% であり、ファモチジン及びランソプラゾールはいずれも本薬の胃前庭部運動増強作用に有意な影響を及ぼさなかった。

申請者は、以上の検討結果から、臨床で本薬と酸分泌抑制薬を併用した場合、薬力学的な相互作用を示す可能性は低いと考察している。

＜審査の概略＞

(1) 有効性について

申請者は、本薬の機能性ディスペプシア (以下、「FD」) に対する有効性について以下のように説明している。

FD の発症要因として、消化管運動異常 (胃内容物の排出異常、胃の運動リズム障害、胃前庭部運動の低下、小腸の運動障害等)、消化管知覚過敏 (胃・十二指腸の知覚過敏、酸感受性過敏等)、ストレス・脳腸相関 (迷走神経障害、心理的苦痛、中枢神経系障害等)、食後の胃底部弛緩不全等が考えられているが、症状との関連性は不明な点も多い (Dig Dis. 26: 194-202,

²⁴ 投与前 30 分間の運動係数を 100%としたときの、被験薬投与後 60 分までの 30 分間あたりの運動係数の百分率の平均

2008 等)。FD 患者においては、胃前庭部運動の低下や胃排出の遅延等の消化管機能異常を認めることが知られていることから、消化管運動改善薬の投与により消化管運動を亢進させ消化管の機能異常を改善することが、FD に対する治療の 1 つとして期待される。

今般提出した効力を裏付ける試験の各検討結果から、本薬は、食後期の胃運動を増強させ、またクロニジンによる胃運動低下モデルにおいて、胃前庭部運動低下及び胃排出遅延を改善させることが示されたことから、FD 患者に対する有効性が期待できると考える。

機構は、FD の病態とクロニジンによる胃運動低下モデルとの関連性を考慮して、本薬の薬効を評価する上で当該モデルを用いた理由を説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

FD の病態には、胃前庭部運動低下及び胃排出遅延等の消化管機能異常が関連していると報告されている (Am J Gastroenterol. 99: 739-749, 2004、Neurogastroenterol Motil. 20: 618-624, 2008)。また、FD 患者では、迷走神経の機能が低下している可能性も報告されており (Psychosom Med. 56: 181-186, 1994、Psychosom Med. 55: 12-22, 1993)、神経終末からの ACh 遊離が低下していると推察される。一方、ラットにクロニジンを投与すると胃前庭部運動低下及び胃排出遅延といった FD 患者と同様な消化管機能異常が認められた。クロニジンは迷走神経終末上に存在するアドレナリン α_2 受容体を刺激し、迷走神経終末からの ACh 遊離を低下させることによって、胃運動を低下させると考えられている (J Pharmacol Exp Ther. 266: 1190-1195, 1993、J Pharmacol Exp Ther. 287: 712-719, 1998、Eur J Pharmacol. 528: 150-157, 2005)。

以上から、クロニジンによる胃運動低下モデルは、迷走神経終末からの ACh 遊離が低下した状態、すなわち FD 患者で認められる迷走神経機能の低下を模した動物モデルであり、FD 患者の胃運動低下を反映していると考えられたため、本薬の薬効評価に用いた。

機構は、以下のように考える。

現時点で FD の病態解明は十分なされておらず、FD 患者が必ずしも迷走神経機能の低下に起因した胃前庭部運動の低下や胃排出遅延を有しているとは限らないものの、本薬投与により、FD の病因の 1 つと考えられる胃前庭部運動の低下や胃排出遅延を改善したこと、また食後期の胃前庭部運動の増強作用を示したことを踏まえると、今般提出された効力を裏付ける試験成績から、FD に対する有効性は示唆されていると考える。ただし、FD は胃前庭部運動や胃排出能の低下だけでなく複数の病因が複合的に寄与している疾患と考えられていることから、現時点で病因の 1 つと考えられている胃適応性弛緩不全や消化管知覚過敏等に対する作用についても、今後検討することが望ましいと考える。

(2) 本薬の作用機序について

申請者は、本薬の作用機序とその臨床効果の関連性について以下のように説明している。

今般提出した効力を裏付ける試験における作用機序の検討から、本薬は AChE を阻害することによりコリン作動性神経終末から遊離される ACh の分解を抑制し、胃前庭部及び胃体部における ACh による収縮や運動を増強することで、食後期の胃前庭部運動を増強し、また胃前

庭部運動低下及び胃排出能遅延を改善すると考えられる。

ヒトに臨床用量投与時の血漿中本薬非結合型濃度は、0.014～0.038 $\mu\text{mol/L}$ の範囲内にあると推測される²⁵。この濃度と *in vitro* 試験におけるヒト組換え AChE に対する本薬の K_{i1} 値 (0.61 $\mu\text{mol/L}$) には乖離が認められるため、本薬の血漿中非結合型濃度のみから AChE 阻害作用と臨床試験成績との関連性は十分に説明できない。しかし、ラットにおける胃組織移行性の検討から、本薬は、能動的な取込み機構を介して循環血から胃組織へ移行することが示唆されていることを考慮すると、胃組織内非結合型濃度が AChE 阻害作用を発現する濃度に到達している可能性が考えられることから、本薬の臨床効果は AChE 阻害作用に基づいていると推察される。

機構は、以下のように考える。

臨床用量投与時の推定血漿中非結合型濃度と *in vitro* 試験におけるヒト組換え AChE に対する阻害濃度には乖離が認められること、ラットで認められた胃組織移行性のヒトへの外挿性は明確ではないこと（「(ii) 薬物動態試験の概要 <審査の概略> (1) 本薬の胃組織への移行・分布について」の項参照）を考慮すると、本薬の AChE 阻害作用と臨床効果との関連性について現時点で明確な説明はされていないと考える。しかしながら、非臨床試験成績からの本薬の作用機序に関する申請者の説明については大きな矛盾点はなく、ヒトにおいても AChE 阻害作用を介して臨床効果が発現していると推察することに一定の理解はできると考える。

(3) AChE 阻害作用に起因すると考えられる作用について

申請者は、安全性薬理試験で認められた、AChE 阻害作用に基づく ACh の増加に起因している可能性が考えられる作用（縮腫、嘔吐、流涎、拡張期血圧低下、心拍数低下、尿中電解質排泄増加）について、当該作用が認められなかった最大用量を各動物に投与したときの血漿中濃度とヒトに臨床用量を投与したときの血漿中濃度とに一定の乖離があることに加え、臨床試験においてもこれらの作用と関連する有害事象の発現が本薬投与により増加することは認められなかったこと等から、これらの作用が臨床で問題になる可能性は低いと考察している。

また、副次的薬理試験で認められた胃酸分泌促進作用についても、臨床試験において当該作用に基づく有害事象（逆流性食道炎、胃潰瘍、上腹部痛、腹部不快感等）の発現増加は認められず、毒性試験でも食道、胃及び十二指腸で病理組織学的変化は認められなかったことから、胃酸分泌促進作用が臨床で問題になる可能性は低いと考察している。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明に大きな問題はなく、現時点で本薬の AChE 阻害作用に起因する作用に関する安全性上の大きな懸念はないことは理解できる。しかし、クロニジンによる胃運動低下モデルを用いた試験での有効用量と安全性薬理試験での作用発現が認められなかった最高用量を比較すると、ラットでは投与経路が異なるため比較が困難であり、イヌでは有効用量と嘔吐及び

²⁵ 健康成人男性に本薬 100mg を 1 日 3 回反復経口投与した第 1 相反復投与試験 () (反復投与期：7 日間) における反復投与したときの血漿中未変化体濃度及びヒト血漿中タンパク結合率から算出

心血管系に対する影響が認められなかった最高用量が同一（10mg/kg）であった。また、AChEは生体内で全身性に発現していること、本薬の作用が胃に特異的であるかは明確ではないことも踏まえると、臨床使用時にAChE阻害作用を介したコリン作動作用に起因する事象が発現する可能性は否定できないと考える。コリン作動作用に起因する事象の発現や、併用注意薬とされているコリン作動薬及び抗コリン薬を併用された患者における安全性情報については、今後も情報収集していく必要があると考える（製造販売後調査等の内容については「4. 臨床に関する資料（iii）有効性及び安全性試験成績の概要 <審査の概略>（9）製造販売後調査等について」の項参照）。

（ii）薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

マウス、ラット及びイヌに本薬又は本薬の ^{14}C 標識体を経口又は静脈内投与したときの薬物動態が検討された。また、*in vitro*試験により、本薬の各動物種及びヒトにおける血球移行性及び血漿タンパク結合率、並びに本薬の経細胞輸送、代謝及び相互作用が検討された。

試料中の本薬の未変化体の濃度はアコチアミドとして測定された。ラット及びイヌにおける本薬の血漿中濃度の測定には高速液体クロマトグラフィー-紫外検出（HPLC-UV）法が用いられ、定量下限は5ng/mL（ラット）及び2.5ng/mL（イヌ）であった。また、一部の試験では、ラットにおける本薬の血漿中、胃組織中及び骨格筋組織中濃度の測定に高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（LC/MS/MS）法が用いられ、定量下限は1ng/mLであった。 ^{14}C 標識体使用時における放射能の測定には液体シンチレーション計測法又はラジオ検出器付き高速液体クロマトグラフィー（HPLC-RI）法が用いられた。

なお、特に言及しない限り、*in vivo*試験では雄性動物が用いられた。また、いずれの試験においても本薬の投与量は塩としての投与量を記載した。

（1）吸収

1) 単回投与試験（4.2.2.1-1、4.2.2.2-1～6：試験番号 604-020、611-014、516-229、604-028、604-013、604-027 及び 622-009）

絶食下のラット及びイヌに本薬3～30mg/kgを単回経口又は静脈内投与したとき、並びに絶食下又は飽食下のイヌに本薬10mg/kgを単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表12のとおりであった。また、絶食下のマウス及びイヌ、並びに絶食下又は飽食下の雌雄ラットに本薬の ^{14}C 標識体10mg/kgを単回経口投与したときの血液中及び血漿中放射能の薬物動態パラメータは表13のとおりであった。

<表 12 本薬単回静脈内又は経口投与時の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ>

	食事条件	投与経路	投与量 (mg/kg)	例数	C _{max}	AUC _{0-∞}	t _{max}	t _{1/2}	CL/F	Vd/F	BA
					(ng/mL)	(ng·h/mL)	(h)	(h)	(L/h/kg)	(L/kg)	(%)
ラット ^{a)}	絶食下	静脈内	3	5/時点	-	586.3	-	0.8	4.3	4.9	-
			3	5/時点	75.6	81.5	0.08	2.1	30.6	94.9	13.9
		経口	10	5/時点	282.1	271.5	0.08	3.7	30.7	165.6	13.9
			30	5/時点	840.9	1,115.7	0.08	3.0	22.4	97.2	19.0
イヌ	絶食下	静脈内	3	5	-	1,179.6±53.4	-	1.3±0.2	2.1±0.1	4.2±0.7	-
			3	5	138.2±15.6	335.8±68.2	0.4±0.1	2.5±0.6	8.6±1.5	28.9±6.1	27.8±4.6
		経口	10	5	839.4±139.5	1,470.5±147.8	0.5±0.1	3.0±0.4	6.0±0.8	26.5±5.5	37.5±3.6
			30	5	2,643.3±317.0	5,997.3±889.6	0.4±0.1	2.9±0.8	4.5±0.5	19.0±6.3	50.4±5.8
イヌ	絶食下 飽食下	経口	10	5	1,070.2±148.1	1,968.9±225.0 ^{b)}	0.45±0.05	-	-	-	-
			10	5	663.4±205.8	1,094.8±252.2 ^{b)}	0.08±0.12	-	-	-	-

平均値±標準誤差

a) 各パラメータは各測定時点 5 例の平均血漿中濃度から検討された

b) AUC_{last}

<表 13 本薬の [¹⁴C] 標識体単回経口投与時の薬物動態パラメータ>

	食事条件	測定検体	投与量 (mg/kg)	例数	C _{max}	AUC _{0-∞}	t _{max}	t _{1/2}
					(ng eq./mL)	(ng eq.·h/mL)	(h)	(h)
マウス ^{a)}	絶食下	血液	10	3/時点	119	-	0.25	-
		血漿	10	3/時点	199	575	0.50	4.4 ^{b)}
雄性ラット	絶食下	血液	10	3	342.2±49.1	1,112.4±199.6	0.33±0.08	7.2±2.5
雌性ラット	飽食下		10	3	78.0±12.7	725.7±186.6	4.67±1.76	2.8±0.5
雌性ラット	絶食下	血液	10	3	251.7±8.0	808.9±76.9	0.33±0.08	6.2±2.0
イヌ	絶食下	血液	10	3	1,594.6±40.7	3,813.8±32.0 ^{c)}	0.7±0.2	4.0±0.4

平均値±標準誤差

a) 各パラメータは各測定時点 3 例の平均血漿中濃度から検討された

b) 投与後 2、4 及び 6 時間のデータから算出

c) AUC_{last}

2) 反復投与試験 (4.2.3.2-3 : 試験番号 657-905)

雌雄ラットに本薬 100~1,000mg/kg を 1 日 1 回 30 日間反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 14 のとおりであった。

<表 14 本薬 30 日間反復経口投与時の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ>

動物	投与量 (mg/kg)	例数	t _{max} (h)		C _{max} (ng/mL)		AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	
			1 日目	30 日目	1 日目	30 日目	1 日目	30 日目
雄性ラット	100	3/時点	4.0	0.5	316.1	272.6	1,972	1,555
	300	3/時点	4.0	4.0	1,395	978.0	7,233	6,743
	1,000	3/時点	2.0	1.0	2,410	1,149	11,460	5,575
雌性ラット	100	3/時点	4.0	1.0	240.1	550.5	2,021	1,970
	300	3/時点	4.0	0.5	1,354	1,374	8,693	6,279
	1,000	3/時点	2.0	1.0	3,495	2,934	20,680	14,660

各パラメータは各測定時点 3 例の平均血漿中濃度から検討された

3) *in vitro* 経細胞輸送試験 (4.2.2.2-7 : 試験番号 622-001)

ヒト MDR1 発現細胞を用いて本薬 1、5、10、50、100 及び 500µmol/L における膜透過性が検討された。頂側膜側から側底膜側への見かけの透過係数 (以下、「P_{app} (A-B)」) に対して、側底膜側から頂側膜側への見かけの透過係数 (以下、「P_{app} (B-A)」) が高い値を示し、P_{app} (B-A) / P_{app} (A-B) 比は 8.1~14.4 の範囲であった。また、本薬濃度の上昇に伴って P_{app} (B-A) / P_{app} (A-B) 比が低下する傾向が認められ、K_m 値は 697µmol/L と算出された。

以上より、申請者は、アコチアミドは P 糖タンパク (以下、「P-gp」) の基質となるものの、親和性は弱いことが示唆されたと説明している。

(2) 分布

1) 単回経口投与による組織分布 (4.2.2.2-2 及び 4.2.2.3-1 : 試験番号 516-229 及び 611-003)

ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 10mg/kg を単回経口投与したときの投与 0.5、2、6、24 及び 120 時間後の組織中放射能濃度が測定された。検討された各組織において投与 0.5 時間後の時点で放射能は広く分布し、その後、血漿中放射能濃度は時間の経過とともに減少した。投与 0.5 時間後の小腸、胃、膀胱、腎臓、肝臓及び動脈、投与 2 時間後の胃、腎臓、小腸、肝臓、脾臓、褐色脂肪、肺、膀胱及び大腸、投与 6 時間後の腎臓、小腸、膀胱、肝臓、胃、褐色脂肪、脾臓、肺、大腸及び下顎腺において、各時点における血漿中放射能濃度より高い放射能濃度が認められたが、投与 24 時間後には全ての組織で定量下限未満となった。なお、脳への放射能の分布はほとんど認められなかった。

有色ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 10mg/kg を単回経口投与したときの投与 0.5、6、24、120、240 及び 360 時間後の組織中放射能濃度が測定された。検討された各組織において投与 0.5 時間後の時点で放射能は広く分布し、腎臓及び肝臓において血漿より高い放射能濃度が認められ、その後、血漿中放射能濃度は時間の経過とともに減少した。また、眼球中放射能濃度は投与 0.5 時間後に血漿中放射能濃度の 12% となり、その後も低濃度ながらも持続的に推移したことから、メラニン含有組織へ分布する可能性が示唆されたが、一方で白色の皮膚組織中放射能濃度と有色の皮膚組織中放射能濃度推移に差は認められなかった。

ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 10mg/kg を単回経口投与したときの投与 24 時間後までの臓器及び組織中濃度が全身オートラジオグラフィにより検討され、投与 0.5 時間後に特に消化管内容物、肝臓、腎臓及び胃で高い放射能が認められたが、投与 6 時間後では、消化管内容物以外にはほとんど放射能は認められなかった。

2) ラットにおける胎盤通過性 (4.2.2.3-2 : 試験番号 604-047)

妊娠 19 日目のラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 10mg/kg を単回経口投与したときの、投与 0.5、6 及び 24 時間後の胎盤通過性が検討された。母動物の組織中放射能濃度について、ほとんどの組織で投与 0.5 時間後に最も高い濃度を示し、乳腺は投与 6 時間後に最も高い濃度を示した。投与 24 時間後は乳腺及び胎盤を除く組織中で血漿中放射能濃度より低い組織中放射能濃度に低下した。胎児の組織中放射能濃度について、ほとんどの組織で投与 0.5 時間後に最も高い濃度を示し、脳では投与 6 時間後にのみ検出された。

胎児血液、胎児の各組織、羊水及び胎児全身の放射能濃度は、いずれも 20ng eq./mL 以下であった。

3) 血球移行性

① *in vivo* における検討 (4.2.2.2-1、4.2.2.2-3 及び 4.2.2.2-4 : 試験番号 611-014、604-028 及び 604-013)

マウスに本薬の [¹⁴C] 標識体 10mg/kg を単回経口投与したときの投与 0.083~72 時間後の放射能の血液/血漿中濃度比 (以下、「Rb 値」) は、投与 0.5 及び 2 時間後にそれぞれ 0.61

及び 0.66 であり、投与 6 時間後以降は血液中放射能濃度が定量下限未満であった。また、ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 10mg/kg を単回経口投与したときの投与 0.5、2 及び 6 時間後の Rb 値はそれぞれ 0.62、0.70 及び 1.02 であり、投与後の時間経過とともに上昇する傾向が認められた。

また、イヌに本薬の [¹⁴C] 標識体 10mg/kg を単回経口投与したときの投与 0.25～48 時間後の血球移行率²⁶は、投与後 0.5 時間に最高値の 52.2%を示した後、時間とともに減少し、投与後 24 時間には定量下限未満となった。

② *in vitro* における検討 (4.2.2.2-3 及び 4.2.2.3-3 : 試験番号 604-028 及び 611-001)

ラット、イヌ及びヒト全血に本薬の [¹⁴C] 標識体を 0.14、1.4 及び 13µg/mL となるように添加したときの Rb 値は、ラット、イヌ及びヒトでそれぞれ 0.84～0.95、1.21～1.29 及び 0.85～0.95 であり、濃度による顕著な違いは認められなかった。

4) 血漿タンパク結合

① *in vivo* における検討 (4.2.2.2-2 及び 4.2.2.3-5 : 試験番号 516-229 及び 604-024)

ラット及びイヌに本薬の [¹⁴C] 標識体 10mg/kg を単回経口投与したときの血漿タンパク結合率が検討された。投与 0.5、2 及び 6 時間後での血漿タンパク結合率は、ラットで 39.37～57.21%及びイヌで 50.16～56.07%であり、投与後の時間又は血液中放射能濃度によらず、ほぼ一定の値を示した。

② *in vitro* における検討 (4.2.2.2-2 及び 4.2.2.3-4 : 試験番号 516-229 及び 604-002)

ラット、イヌ及びヒト血漿に本薬の [¹⁴C] 標識体を 30～10,000ng/mL となるように添加したときの血漿タンパク結合率は、それぞれ 75.16～77.52%、53.39～61.02%及び 84.21～85.95%であった。また、ラット血清アルブミン、イヌ血清アルブミン、ヒト血清アルブミン及び α₁-酸性糖タンパクとの結合率はそれぞれ 90.48～92.00%、62.21～66.52%、82.64～85.10%及び 9.56～13.91%であった。

5) 胃組織分布

① 皮下投与後の胃組織移行率の検討 (4.2.2.3-6 : 試験番号 622-009)

ラットに本薬 10、30 及び 100mg/kg を単回皮下投与したときの、投与 0.25～2 時間後の血漿中未変化体濃度、胃組織中未変化体濃度、並びに未変化体の血漿に対する胃組織への組織移行率（以下、「Kp 値」）は表 15 のとおりであった。

²⁶ 血球移行率 (%) = {100 - (100 - ヘマトクリット値) / Rb 値} × 100

＜表 15 本薬皮下投与時の胃組織移行率＞

投与量 (mg/kg)	投与後時間 (h)	血漿中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	胃組織中濃度 ($\mu\text{g/g of tissue}$)	胃組織の Kp 値 (mL/g of tissue)
10	0.25	3.83 \pm 0.47	4.21 \pm 1.22	1.1 \pm 0.3
	0.5	3.26 \pm 0.72	4.79 \pm 0.86	1.5 \pm 0.3
	1	1.89 \pm 0.41	4.05 \pm 0.67	2.2 \pm 0.5
	2	0.506 \pm 0.109	2.98 \pm 1.07	6.0 \pm 2.0
30	0.25	10.4 \pm 2.5	9.19 \pm 2.56	0.89 \pm 0.09
	0.5	9.65 \pm 1.22	9.73 \pm 1.80	1.0 \pm 0.2
	1	6.91 \pm 0.45	9.71 \pm 1.02	1.4 \pm 0.2
	2	1.80 \pm 0.23	5.61 \pm 0.86	3.1 \pm 0.3
100	0.25	19.2 \pm 5.5	14.4 \pm 3.3	0.77 \pm 0.11
	0.5	21.2 \pm 3.5	21.6 \pm 3.4	1.0 \pm 0.1
	1	23.0 \pm 2.4	24.3 \pm 5.0	1.1 \pm 0.3
	2	12.2 \pm 1.8	15.3 \pm 2.9	1.2 \pm 0.1

n=6、平均値 \pm 標準偏差

② 皮下投与後の胃における分布の検討 (4.2.2.3-9 : 試験番号 622-002)

ラットに本薬の [^{14}C] 標識体 30mg/kg を単回皮下投与したときの、投与 0.5 及び 1 時間後の胃の放射能分布並びに胃神経細胞付近の放射能分布が検討された。本薬投与後に、放射能は速やかに胃へ分布し、腺胃の胃体部、幽門前庭部、前胃の順に放射能が認められ、同様に各部位の神経細胞付近への放射能の分布も認められた。また、本薬未投与のラットの胃を用いて、活性染色法によりアセチルコリンエステラーゼ活性の分布を検討した結果、筋層、特に神経細胞付近にアセチルコリンエステラーゼ活性が認められた。

③ 定常状態下における胃組織移行率の検討 (4.2.2.3-7 : 試験番号 622-011)

飽食下のラットに本薬 2、5、10、20、50 及び 100nmol/min/kg で定速静脈内投与したときの、血漿、胃組織及び骨格筋組織中の未変化体濃度が検討された。全身クリアランス (平均値 \pm 標準偏差) は 34.1 \pm 6.1~38.7 \pm 3.9mL/min/kg であり、この投与量の範囲ではクリアランスに変動がないことが確認された。胃組織の Kp 値 (平均値 \pm 標準偏差) は 2.4 \pm 0.3~4.1 \pm 0.3mL/g of tissue であったのに対し、骨格筋組織の Kp 値 (平均値 \pm 標準偏差) は 0.71 \pm 0.17~0.85 \pm 0.09mL/g of tissue であり、胃組織の Kp 値は骨格筋組織の Kp 値の 3.2~5.8 倍であった。また、骨格筋組織の Kp 値は血漿中濃度にかかわらず一定であったが、胃組織の Kp 値は、血漿中本薬濃度の上昇に伴い飽和性が観察された。

④ 胃組織初期取り込みクリアランスの検討 (4.2.2.3-10 : 試験番号 622-002)

ラットに本薬の [^{14}C] 標識体 0.1、0.5、1 及び 5mg/kg を単回静脈内投与したときの、胃、骨格筋、肝、腎および脳組織の初期取り込みクリアランス (以下、「 $\text{CL}_{\text{inf, app}}$ 」) が integration plot 法により検討された。

放射能の $\text{CL}_{\text{inf, app}}$ は、腎、肝、胃、骨格筋及び脳の順で高かった。胃における本薬由来の放射能の $\text{CL}_{\text{inf, app}}$ は、細胞外マーカーとして同時投与した [^3H] イヌリン由来の放射能の $\text{CL}_{\text{inf, app}}$ よりも高く、一方、骨格筋における本薬由来の放射能の $\text{CL}_{\text{inf, app}}$ はイヌリン由来の放射能と同程度、脳における本薬由来の放射能の $\text{CL}_{\text{inf, app}}$ は、イヌリン由来の放射能と同程度又は未満であった。薬剤の消失過程に関与する臓器である肝及び腎の $\text{CL}_{\text{inf, app}}$ は測定した

他の組織よりも高かった。また、胃、肝、腎における本薬由来の放射能の $CL_{inf, app}$ は投与量増加とともに低下し、飽和性を示した。

⑤ 十二指腸内投与後の胃組織分布の検討 (4.2.2.3-8 : 試験番号 622-001)

イヌに本薬の [^{14}C] 標識体 30mg/kg を単回十二指腸内投与したときの、投与 0.5、1、2 及び 4 時間後の血液、血漿及び胃組織中放射能濃度が定量的オートラジオグラフィ法により検討された。血液中放射能濃度は、投与 0.5 時間後で最高濃度 2,117ng eq./mL を示し、その後は経時的に低下し 4 時間後は 512ng eq./mL であった。血漿中放射能濃度もほぼ同様に推移した。胃組織中放射能濃度は、胃底部付近、胃体部付近及び胃前庭部付近でほぼ同程度であり、胃底部、胃体部及び胃前庭部付近の放射能濃度は、投与 0.5 時間後で最高濃度 643~835ng eq./g を示し、その後は経時的に低下し 4 時間後は 201~272ng eq./g であった。

(3) 代謝

1) *in vitro* における代謝物の検討 (4.2.2.4-7 : 試験番号 611-024)

ヒト、イヌ、ウサギ、SD ラット、Fischer ラット及びマウス肝ミクロソーム中で本薬の [^{14}C] 標識体 10 μ mol/L をインキュベートしたとき、主に本薬の未変化体が検出され、代謝物はイヌを除き全ての動物種の肝ミクロソームで検出された。構造が同定されたものは未変化体のグルクロン酸抱合体である M-1、及び未変化体の脱イソプロピル体である M-4 であった。反応開始 60 分時点の未変化体及び構造が同定された各代謝物の割合は表 16 のとおりであった。

<表 16 *in vitro* における本薬の代謝物^{a)}>

	未変化体	M-1	M-4
ヒト	42.3%	48.5%	4.0%
イヌ	100.0%	-	-
ウサギ	53.9%	33.9%	3.0%
SD ラット	90.3%	9.7%	-
Fischer ラット	95.3%	4.7%	-
マウス	61.1%	21.4%	2.8%

a) ラジオクロマトグラムにおける全ピーク面積に対する未変化体及び各代謝物のピーク面積の割合

2) マウスにおける血漿中、尿中、糞中及び胆汁中代謝物の検討 (4.2.2.2-1 : 試験番号 611-014)

マウスに本薬の [^{14}C] 標識体 10mg/kg を単回経口投与したときの、投与 0.5、2 及び 4 時間後の血漿中、投与 0~6 及び 6~24 時間の尿中、並びに投与 24 時間後までの糞中における代謝物プロファイルが検討された。

血漿中代謝物について、未変化体と主に 3 種の代謝物が認められ、このうち構造が同定されたものは M-1、及び脱イソプロピル体のグルクロン酸抱合体である M-2 であった。血漿中総放射能に対する投与 0.5 時間後の未変化体又は各代謝物の血漿中放射能の割合は、未変化体 : 13.4、M-1 : 55.9 及び M-2 : 3.9% であり、これら代謝物は未変化体と共に減少し投与 4 時間後には未変化体 : 10.5 及び M-1 : 33.7% のみ検出された。尿中代謝物について、未変化体と主に 3 種の代謝物が認められ、代謝物のうち構造が同定されたものは M-1 及び M-2 であった。投与された放射能に対する未変化体又は各代謝物の尿中放射能の割合 (平均値 \pm 標準偏差) は、

投与 0～6 時間では未変化体：0.3±0.3、M-1：1.1±0.5 及び M-2：0.1±0.1%、投与 6～24 時間では未変化体：0.6±0.9 及び M-1：1.0±0.8% であり M-2 は定量下限未満であった。糞中では代謝物はほとんど認められず、投与された放射能に対する未変化体の糞中放射能の割合（平均値±標準偏差）は 78.3±15.2% であった。

また、胆管カニューレを施したマウスに本薬の [¹⁴C] 標識体 10mg/kg を単回経口投与したときの投与 0～6 及び 6～24 時間の胆汁中における代謝物プロファイルが検討された。未変化体は認められず、主に 3 種の代謝物が認められ、このうち構造が同定されたものは M-1 及び M-2 であった。投与された放射能に対する各代謝物の胆汁中放射能の割合（平均値±標準偏差）は、投与 0～6 時間では M-1：8.1±1.2 及び M-2：0.3±0.2%、投与 6～24 時間では M-1：3.3±1.5 及び M-2：0.2±0.2% であった。

3) ラットにおける血漿中、尿中、糞中及び胆汁中代謝物の検討 (4.2.2.2-2、4.2.2.2-3 及び 4.2.2.4-1：試験番号 516-229、604-028 及び 604-017)

ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 10mg/kg を単回経口投与したとき、投与 0.5、2 及び 6 時間後の血漿中、並びに投与 24 時間後までの尿中及び糞中における代謝物プロファイルが検討された。

血漿中代謝物について、血漿中総放射能に対する投与 0.5 時間後の未変化体又は各代謝物の血漿中放射能の割合（平均値±標準偏差）は、未変化体：17.70±2.31、M-1：70.09±2.76、M-2：2.84±0.45 及び M-4：0.76±0.54% であり、投与 2 時間後の M-4、投与 6 時間後の M-2 については認められなかった。尿中代謝物について、尿中総放射能に対する未変化体又は各代謝物の尿中放射能の割合（平均値±標準偏差）は、未変化体：20.63±1.58、M-1：57.68±1.69、M-2：4.09±0.40% であり、M-4 は認められなかった。糞中代謝物について、糞中総放射能に対する未変化体又は各代謝物の糞中放射能の割合（平均値±標準偏差）は、未変化体：82.41±8.46、M-1：0.33±0.33、M-2：0.23±0.23 及び M-4：11.28±5.94% であった。

また、胆管カニューレを施したラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 10mg/kg を単回経口投与したときの投与 8 時間後までの胆汁中における代謝物プロファイルが検討された。胆汁中総放射能に対する未変化体又は各代謝物の胆汁中放射能の割合（平均値±標準偏差）は、未変化体：6.32±0.94、M-1：76.79±2.43、M-2：12.06±1.77 及び M-4：0.50±0.12% であった。

4) イヌにおける血漿中、尿中、糞中及び胆汁中代謝物の検討 (4.2.2.3-5、4.2.2.4-2～4.2.2.4-4：試験番号 604-024、604-046、604-010 及び 604-057)

イヌに本薬の [¹⁴C] 標識体 10mg/kg を単回経口投与したとき、投与 0.5、2 及び 6 時間後の血漿中、並びに投与 24 時間後までの尿中及び糞中における代謝物プロファイルが検討された。

血漿中代謝物について、血漿中総放射能に対する投与 0.5 時間後の未変化体又は各代謝物の血漿中放射能の割合（平均値±標準偏差）は、未変化体：74.22±5.13、M-1：12.75±0.66、M-2：1.54±0.98 及び M-4：0.56±0.29% であり、投与 6 時間後の M-4 については認められなかった。尿中代謝物について、尿中総放射能に対する未変化体又は各代謝物の尿中放射能の割合（平均値±標準偏差）は、未変化体：62.80±3.19、M-1：20.18±1.10、M-2：5.40±1.15 及び

M-4 : 2.67±0.40%であった。糞中代謝物について、糞中総放射能に対する未変化体又は各代謝物の糞中放射能の割合(平均値±標準偏差)は、未変化体 : 90.08±0.49、M-1 : 0.21±0.11、M-2 : 0.29±0.14 及び M-4 : 5.67±0.41%であった。

また、胆管カニューレを施したイヌに本薬の [¹⁴C] 標識体 10mg/kg を単回経口投与したときの投与 24 時間後までの胆汁中における代謝物プロファイルが検討された。胆汁中総放射能に対する未変化体又は各代謝物の胆汁中放射能の割合(平均値±標準偏差)は、未変化体 : 13.68±5.42、M-1 : 65.05±3.61、M-2 : 8.77±2.35 及び M-4 : 3.18±0.67%であった。

5) ヒトにおける血漿中、尿中及び糞便中代謝物の検討 (4.2.2.4-5 及び 4.2.2.4-6 : 試験番号 622-014 及び 611-001)

健康成人男性に本薬の [¹⁴C] 標識体及び非標識体の混合溶液 600mg を単回経口投与したときの、投与 0.5、1、1.5、2 及び 4 時間後の血漿中、投与 72 時間後までの尿中、及び投与 120 時間後までの糞便中における代謝物プロファイルが検討された。

血漿中には未変化体、代謝物 M-2 及び M-1 が認められた。また、尿中には M-2 及び M-1 がそれぞれ投与量の 0.66±0.27 及び 3.63±0.97%、糞便中には未変化体、M-1、M-4 及び M-2 がそれぞれ投与量の 66.85±17.59、4.49±6.00、3.73±1.56 及び 0.59±0.61%認められた(いずれも平均値±標準偏差)。

6) 代謝に関与する CYP 分子種の検討 (4.2.2.4-8 : 試験番号 611-004)

本薬 10 又は 100µmol/L をヒト CYP 発現系各マイクロソーム (CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C18、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4、CYP3A5 及び CYP4A11) 中でインキュベートしたところ、生成した M-4 (脱イソプロピル体) の濃度は表 17 のとおりであり、M-4 の生成量は CYP2C8 で最も高く、CYP1A1、CYP3A4、CYP2C9、CYP2C18、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A5 及び CYP4A11 でもわずかに生成が認められた。

<表 17 生成した M-4 (脱イソプロピル体) の濃度>

CYP 分子種	アコチアミド濃度 (mol/L)	
	10	100
CYP1A1	263.84±3.31	1,215.05±35.84
CYP1A2	-	-
CYP2A6	-	-
CYP2B6	-	-
CYP2C8	1,390.76±75.84	8,830.10±369.73
CYP2C9	-	163.28±4.63
CYP2C18	-	38.36±2.94
CYP2C19	-	100.13±5.33
CYP2D6	-	139.89±6.20
CYP2E1	-	-
CYP3A4	203.24±9.39	1,085.92±34.72
CYP3A5	-	139.67±3.21
CYP4A11	-	39.88±7.54

n=3、平均値±標準偏差

7) 代謝に関与する UGT 分子種の検討 (4.2.2.1-6 及び 4.2.2.4-9 : 試験番号 622-048 及び 622-017)

本薬 1 μ mol/L をヒト UGT 発現系各マイクロソーム (UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A8、UGT1A9、UGT1A10、UGT2B7 及び UGT2B15) 中でインキュベートしたところ、未変化体は主に UGT1A8 及び UGT1A9 において代謝され、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A10、UGT2B7 及び UGT2B15 による代謝はわずかであった。さらに、UGT1A8 及び UGT1A9 について K_m 値を求めたところ、それぞれ 1,426.51 及び 43.13 μ mol/L であった。

8) 本薬の酵素誘導作用の検討 (4.2.2.4-10 : 試験番号 604-055)

ラットに本薬 10、100 又は 1,000mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの、肝マイクロソーム中タンパク濃度、チトクローム P450 及びチトクローム b5 含量、アニリン水酸化活性、アミノピリン *N*-脱メチル化活性、7-エトキシクマリン *O*-脱エチル化活性、NADPH-チトクローム c 還元酵素活性、*p*-ニトロフェノールグルクロン酸抱合活性が測定された。いずれの測定値もコントロール群とほぼ同程度の値を示したことから、本薬は酵素誘導作用を起さないと考えられた。

(4) 排泄

1) 尿中、糞中及び胆汁中排泄について (4.2.2.2-1、4.2.2.2-2 及び 4.2.2.2-4 : 試験番号 611-014、516-229 及び 604-013)

マウス、ラット及びイヌに本薬の [¹⁴C] 標識体 10mg/kg を単回経口投与したときの、投与総放射能に対する尿中及び糞中の放射能排泄率は表 18 のとおりであった。

<表 18 本薬の [¹⁴C] 標識体単回経口投与時の尿中及び糞中放射能排泄率>

動物	時間 (h)	尿中排泄率 (%)	糞中排泄率 (%)
マウス ^{a)}	0~24	6.0 \pm 5.6	80.1 \pm 13.3
	0~120	9.0 \pm 7.3	89.2 \pm 10.4
ラット	0~24	7.23 \pm 1.32	68.74 \pm 10.09
	0~120	7.42 \pm 1.29	91.30 \pm 1.49
イヌ	0~24	6.6 \pm 0.6	63.9 \pm 15.9
	0~168	7.0 \pm 0.6	93.0 \pm 1.5

n=3、平均値 \pm 標準誤差

a) 平均値 \pm 標準偏差

胆管カニューレを施したマウス、ラット及びイヌに本薬の [¹⁴C] 標識体 10mg/kg を単回経口投与したときの、投与総放射能に対する尿中、糞中及び胆汁中の放射能排泄率は表 19 のとおりであった。

<表 19 本薬の [¹⁴C] 標識体単回経口投与時の尿中、糞中及び胆汁中排泄率>

動物	時間 (h)	尿中排泄率 (%)	糞中排泄率 (%)	胆汁中排泄率 (%)
マウス ^{a)}	0~24	5.2 \pm 4.9	87.6 ^{b)}	12.0 \pm 0.8
ラット	0~48	24.41 \pm 1.14	35.47 \pm 4.91	37.16 \pm 2.45
イヌ	0~48	10.3 \pm 1.9	61.6 \pm 1.5	20.2 \pm 2.7

n=3、平均値 \pm 標準誤差

a) 平均値 \pm 標準偏差

b) 1 例の測定値

2) ラットにおける腸管循環について (4.2.2.2-2 : 試験番号 516-229)

ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 10mg/kg を単回経口投与し、投与 2 時間後までの胆汁を別の

ラットに十二指腸内投与したときの投与 48 時間後までの尿中、糞中及び胆汁中の放射能排泄率（平均値±標準誤差）はそれぞれ 3.47±0.29、90.84±4.29 及び 3.82±0.13%であった。尿及び胆汁中の放射能排泄率から、胆汁中に排泄された放射能の再吸収率は約 7%であった。

3) 乳汁移行性について (4.2.2.3-2 : 試験番号 604-047)

出産 13 日後の雌性ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 10mg/kg を単回経口投与したときの、投与 0.5、2、4、8、24 及び 48 時間後の血漿中及び乳汁中放射能濃度が測定された。血漿中放射能濃度は投与 0.5 時間後に、乳汁中放射能濃度は投与 2 時間後に最高値（それぞれ 1,113.2±258.5 及び 856.4±214.9ng・eq/mL〈平均値±標準誤差〉）を示した後、減少し、投与 24 時間後はいずれも定量下限未満であった。また、血漿中放射能濃度に対する乳汁中放射能濃度の比は投与 4 時間後で最高値（6.05±1.50〈平均値±標準誤差〉）を示した。

(5) 薬物動態学的薬物相互作用

1) *in vitro* における CYP 阻害作用 (4.2.2.6-1 及び 4.2.2.6-2 : 試験番号 622-002 及び 611-037)

ヒト肝ミクロソーム及び CYP2C8 発現系ミクロソームを用いて、CYP 分子種 (CYP1A1/2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) に対する本薬の影響が検討された。各 CYP 分子種の酵素活性に対する本薬の阻害定数は CYP2A6 において 60.7µmol/L、その他は 100µmol/L 以上であり、強い阻害効果は認められなかった。

2) *in vitro* における P-gp 阻害作用 (4.2.2.6-3 : 試験番号 622-052)

Caco-2 細胞を用いて、P-gp の基質であるジゴキシンの [³H] 標識体の経細胞輸送能に対する本薬 (0.5、5 及び 50µmol/L) の影響が検討された。ジゴキシンの [³H] 標識体の P_{app} (B-A) が 11.1~21.1%低下し、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。

<審査の概略>

(1) 本薬の胃組織への移行・分布について

申請者は、本薬投与時の胃組織への移行・分布に関する各検討から、① 本薬皮下投与後の未変化体は胃組織に飽和性をもって移行すること、② 本薬の [¹⁴C] 標識体皮下投与後の放射能の分布部位に AChE 活性も分布していること、③ 本薬の未変化体は骨格筋組織よりも胃平滑筋組織に高い濃度で分布すること、④ 本薬の [¹⁴C] 標識体静脈内投与後の胃組織への初期取込みクリアランス及び本薬非標識体定速静脈内投与時の定常状態における胃組織移行率に飽和性が観察され、胃組織への取込み過程に担体が関与している可能性があること、等を考察している。

機構は、これらの検討は本薬の臨床使用時の投与経路である経口投与では検討されていないため、これらの考察内容が臨床使用時にも反映されているのか判断することは困難と考える。しかし、本薬の皮下又は静脈内投与時の胃組織移行性に関する考察や、本薬の [¹⁴C] 標識体を十二指腸内投与したときの胃組織への放射能分布等を踏まえると、作用機序は明らかではな

いものの、ラットにおける未変化体の血中から胃組織への移行は示唆されていると考える。

(2) メラニン親和性について

機構は、有色ラットにおいて、本薬由来の放射能が眼球に比較的長時間分布する傾向が認められたことから、眼球及び皮膚等のメラニン含有量の多い組織に影響を及ぼす可能性について、また、光安全性について、毒性試験及び臨床試験における安全性情報に基づいて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

眼球及び皮膚に及ぼす影響として、本薬の作用機序である AChE 阻害に基づく眼球への影響の観点、及びそれ以外の眼球及び皮膚に及ぼす影響の観点、の2点から考察した。

AChE 阻害に基づく眼球への影響に関して、各毒性試験²⁷では、検討されたいずれの種においても 100mg/kg では縮瞳は認められず、300mg/kg 以上の投与群で縮瞳が観察された（「(iii) 毒性試験成績の概略 <提出された資料の概略> (2) 反復投与毒性試験及び (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）。健康成人男性に本薬の臨床推奨用量である 1 回 100mg を 1 日 3 回反復経口投与したときの血漿中未変化体濃度 (109.0ng/mL)²⁸と比べて、ラット又はイヌで縮瞳が観察されていない 100mg/kg 投与時の血漿中未変化体濃度は約 3~37 倍であった。また、縮瞳以外に AChE 阻害に伴う毒性所見はラットでは観察されておらず、イヌの 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験の 300mg/kg で流涙、瞬膜露出、眼球結膜・上強膜の充血が、9 ヶ月間反復経口投与毒性試験の 100mg/kg で流涙が観察されているが、ヒトでの血漿中未変化体濃度と比べて、イヌで毒性所見が観察されていない 30mg/kg 投与時の血漿中未変化体濃度は約 10~33 倍であった。さらに、国内で FD 患者を対象として実施された臨床試験では、縮瞳も含めて、本薬と因果関係が疑われる AChE 阻害に起因した眼球に対する有害事象は認められなかった。

AChE 阻害以外の影響に関して、ラット 4 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-3) 及びイヌ 4 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-5) における眼科学的検査では、眼障害を示唆する所見は認められず、また、皮膚での毒性所見も認められなかった。ヒトにおいては、国内で FD 患者を対象として実施された臨床試験において、本薬との因果関係が疑われる眼球に対する有害事象は認められていないが、一方で、皮膚及び皮下組織障害に関連する有害事象の発現率は、プラセボ群 0.6% (4/714 例) に対し、本薬投与群 2.5% (38/1,530 例) と多少高かった。しかし、本薬投与群について、皮膚及び皮下組織障害に関連する有害事象を程度別に集計したところ、その多くは軽微であり、特定の事象に発現が偏ることもなかった。

以上より、安全性上、本薬投与により眼球及び皮膚等のメラニン含有量の多い組織に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

なお、本薬の紫外吸収スペクトルでは 280nm 以上に吸収の極大が認められるものの、光に対して安定であり（「2. 品質に関する資料 <提出された資料の概略> (2) 製剤 4) 製剤の安定性」の項参照）、また、本薬投与時の光毒性を示唆するような所見は臨床試験及び非臨床

²⁷ ラット 4 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-3)、ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (4.2.3.5.1-1) 及びイヌ 4 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-5)

²⁸ 第 I 相反復投与試験 () (反復投与期: 7 日間) における反復投与期間中の最大血漿中未変化体濃度

試験で認められなかった。

機構は、以下のように考える。

有色ラットにおいて本薬由来の放射能が眼球に比較的長時間分布する傾向が認められたが、臨床試験では眼球に関する有害事象は認められなかった。また、臨床試験では皮膚及び皮下組織障害に関連する有害事象の発現率が本薬群ではプラセボ群に比べて若干高いものの、多くは軽度で、特定の事象が多い傾向は認められなかった。以上の点より、機構は本薬が眼球及び皮膚等のメラニン含有量の多い組織に影響を及ぼす可能性は低いとの申請者の説明を了承した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験（抗原性試験及び子宮肥大試験）が実施された。

なお、特に言及しない限り、雌雄動物が用いられ、ラット、マウス及びウサギには、溶媒として 0.5w/v%MC 溶液が、イヌではゼラチンカプセルが用いられた。また、いずれの試験においても本薬の投与量は塩としての投与量を記載し、本薬の血漿中薬物濃度はアコチアミドとしての濃度を記載した。

(1) 単回投与毒性試験（4.2.3.1-2 及び 4.2.3.1-3 : 試験番号 657-904 及び 514-124）

ラットに媒体、本薬 500、1,000 又は 2,000mg/kg、及び雄性イヌに本薬 60、200、600 又は 2,000mg/kg をそれぞれ単回経口投与した結果、いずれの用量においても死亡例は認められず、概略の致死量はラット及び雄性イヌともに 2,000mg/kg を超えると判断されている。主な毒性所見として、ラットで縮瞳が、イヌでは縮瞳、嘔吐・嘔吐様動作、軟便、自発運動低下及び攣縮が認められ、いずれの所見も本薬の薬理作用に起因すると判断されている。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性については、ラット（4 週間及び 6 ヶ月）及びイヌ（4 週間、3 ヶ月及び 9 ヶ月）における経口投与試験が実施された。反復投与試験で認められた本薬投与による主な毒性所見として、ラットで雌雄ともに縮瞳が、イヌでは雌雄ともに縮瞳、流涙、流涎、振戦、歩行異常、自発運動低下、眼球結膜・上強膜の充血、瞬膜露出、嘔吐・嘔吐様動作及び総コレステロールの高値、雄でリン脂質の高値が認められた。なお、特に言及しない限り、所見は雌雄動物で認められたものである。

1) ラットにおける 4 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-3 : 試験番号 657-905）

ラットに媒体、本薬 100、300 又は 1,000mg/kg/日を 4 週間反復経口投与した結果、いずれの投与群でも死亡例は認められず、300mg/kg/日群以上で縮瞳が投与期間を通して認められた。その他、本薬投与に起因する明らかな影響は認められなかった。無毒性量は雌雄ともに 100mg/kg/日と判断されている。

2) ラットにおける 6 ヶ月間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-4 : 試験番号 603-067）

ラットに媒体、本薬 10、30、100 又は 300mg/kg/日を 6 ヶ月間反復経口投与し、対照群及び 300mg/kg/日群では 1 ヶ月間の休薬による回復群が設定された。いずれの投与群でも死亡例は認められず、一般状態、体重、摂餌量、病理組織学的検査等について、いずれも毒性学的に意義のある影響は認められなかった。無毒性量は雌雄ともに 300mg/kg/日と判断されている。

3) イヌにおける 4 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-5 : 試験番号 514-133)

イヌに媒体、本薬 100、300 又は 1,000mg/kg/日を 4 週間反復経口投与した結果、いずれの投与群でも死亡例は認められなかった。300mg/kg/日群以上の雄で流涎、雌で縮瞳、眼球結膜・上強膜の充血及び総コレステロールの高値、1,000mg/kg/日群で瞬膜露出、眼瞼浮腫、自発運動低下、異常歩行、振戦及び嘔吐・嘔吐様動作、雄で縮瞳、眼球結膜・上強膜の充血、総コレステロール及びリン脂質の高値、雌で流涎が認められた。無毒性量は雌雄ともに 100 mg/kg/日と判断されている。

4) イヌにおける 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-6 : 試験番号 603-059)

イヌに媒体、本薬 30、100 又は 300mg/kg/日を 3 ヶ月間反復経口投与し、対照群及び 300mg/kg/日群では 1 ヶ月間の休薬による回復群が設定された。いずれの投与群でも死亡例は認められなかった。300mg/kg/日群で流涎及び流涎、雄で瞬膜露出及び眼球結膜・上強膜の充血が認められた。無毒性量は雌雄ともに 100mg/kg/日と判断されている。

5) イヌにおける 9 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-7 : 試験番号 621-071)

イヌに媒体、本薬 30、100 又は 300mg/kg/日を 9 ヶ月間反復経口投与した結果、いずれの投与群でも死亡例は認められなかった。100mg/kg/日群以上の雄で流涎、300mg/kg/日群の雄で流涎、雌では流涎が認められた。無毒性量は雄で 30mg/kg/日、雌で 100mg/kg/日と判断されている。

(3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1-2~4、4.2.3.3.2-3 及び 4.2.3.3.2-4 : 試験番号 621-077、514-135、611-542、657-906 及び 603-069)

遺伝毒性については、*in vitro* 試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞株 (以下、「CHL」) を用いた染色体異常試験、及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験が、*in vivo* 試験として、ラットを用いた経口投与による骨髓小核試験、及びラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成 (以下、「UDS」) 試験が、それぞれ実施された。

CHL を用いた *in vitro* 染色体異常試験において、S9 mix 存在下の本薬 2,600µg/mL 以上 (50% 以上細胞増殖抑制濃度) で染色体の構造異常を有する細胞の増加傾向が認められたが、追加試験として実施されたヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及びラット肝細胞を用いた

UDS 試験では、いずれも陰性の結果が得られたこと、ラットの小核試験では、2,000mg/kg/日²⁹ 投与において小核を有する幼若細胞数の有意な増加は認められなかったことを踏まえ、本薬の遺伝毒性は陰性と判断されている。

(4) がん原性試験

がん原性試験の予備試験としてマウス及びラットの 4 週間及び 13 週間経口投与試験がそれぞれ実施された後、マウス及びラットにおける 24 ヶ月間がん原性試験が実施された。マウスでは本薬投与の影響と考えられる腫瘍性病変は認められなかった。一方、ラットでは本薬投与群で子宮内膜腺癌が試験実施施設における試験実施時期の背景値を上回る発生頻度で認められた。この結果を踏まえ、子宮内膜腺癌の発生に対する本薬の修飾作用について検討する目的で、現時点の科学水準において、比較的短時間で高頻度の子宮内膜腺癌を誘発することが可能な、rasH2 マウスに *N*-Nitroso-*N*-ethylurea (以下、「ENU」) を投与して子宮内膜腺癌を発生させる系を用いた「rasH2 マウスにおける子宮二段階発がん試験」が実施された。その結果、子宮内膜腺癌の発生頻度及び異型過形成の個体あたりの発生数等に本薬投与による影響は認められず、ENU 誘発 rasH2 マウスの子宮発がんに対して本薬は影響を及ぼさないと判断された。

1) マウスがん原性試験

① マウスにおける 4 週間がん原性予備試験 (4.2.3.4.1-1 : 試験番号 621-057)

B6C3F1 マウス (雌雄各 5 匹/群) に媒体、本薬 1,000、1,500 又は 2,000mg/kg/日を 4 週間反復経口投与した結果、死亡例は認められなかった。2,000mg/kg/日群の雌で卵巣重量の増加が認められ、相対重量においても用量に依存した増加が認められた。また、トキシコキネティクス (以下、「TK」) の検討では、最高用量である 2,000mg/kg/日群で得られた C_{max} (11,996.6 ~ 18,065.6ng/mL) 及び AUC_{0-24h} (14,698.8 ~ 20,445.6ng·h/mL) は、臨床推奨用量における C_{max} 及び AUC_{last} と比較すると、それぞれ 100 倍以上及び 23 倍以上であった。

以上より、マウス 13 週間がん原性予備試験の最高用量には 2,000mg/kg/日を設定することが妥当であると判断された。

② マウスにおける 13 週間がん原性予備試験 (4.2.3.4.1-2 : 試験番号 621-059)

B6C3F1 マウス (雌雄各 10 匹/群) に媒体、本薬 1,000、1,500 又は 2,000mg/kg/日を 13 週間反復経口投与した結果、死亡例は認められなかった。2,000mg/kg/日群の雌で心臓の相対重量の増加がみられたが、病理組織学的検査では影響は認められなかった。TK の検討では、最高用量である 2,000mg/kg/日群で得られた C_{max} (9,706.9 ~ 12,984.5ng/mL) 及び AUC_{0-24h}

²⁹ ラット単回経口投与毒性試験 (4.2.3.1-2 : 試験番号 657-904) で雌雄ともに死亡例が認められない用量であることから、最高用量として 2,000mg/kg/日が設定された。ラット小核試験における 2,000mg/kg/日投与群の C_{max} (2,448ng/mL) 及び AUC (30,550ng·h/mL : 投与 1 日目及び 2 日目の AUC を合算した値) は、臨床推奨用量における C_{max} (109.0ng/mL) 及び AUC_{last} (621.9ng·h/mL) と比較すると、それぞれ 22 倍以上及び 49 倍以上であり、最高用量の曝露量として問題ないと判断されている。

臨床推奨用量における C_{max} 及び AUC_{last} の詳細については以下の記載を参照

C_{max} : 健康成人男性に本薬 100mg を 1 日 3 回反復経口投与した第 I 相反復投与試験 () (反復投与期 : 7 日間) における反復投与期間中の最大血漿中未変化体濃度

AUC_{last} : 同様に第 I 相反復投与試験 () (反復投与期 : 7 日間) における最終投与後 (最終投与日は単回投与) の AUC_{last} (207.3ng·h/mL) を 3 倍した値

なお、以降に記載されている「臨床推奨用量」との比較については、これらの値と比較している

(10,671.0~19,516.7ng・h/mL)は、臨床推奨用量における C_{max} 及び AUC_{last} と比較すると、それぞれ 89 倍以上及び 17 倍以上であった。

以上より、マウスがん原性試験の最高用量には 2,000mg/kg/日を設定することが妥当であると判断された。

③ マウスにおける 24 ヶ月間がん原性試験 (4.2.3.4.1-3 : 試験番号 621-053)

B6C3F1 マウス³⁰ (雌雄各 50 匹/群) に媒体、本薬 200、600 又は 2,000mg/kg/日を 24 ヶ月間反復経口投与した結果、本薬に関連する腫瘍性病変は認められなかった。

なお、腫瘍性病変として、子宮の組織球性肉腫が 0、200、600 及び 2,000mg/kg/日群でそれぞれ 0/50 例 (0%)、4/50 例 (8%)、5/50 例 (10%) 及び 5/50 例 (10%) に認められ、600mg/kg/日群以上では有意な増加がみられた。1997 年に発表 (秦野研究所年報 20: 7-19, 1997) された同供給元の B6C3F1 マウスを用いた他の試験施設での背景データ (5 試験) によれば、子宮の組織球性肉腫の平均発生率は 3.5%、発生率の範囲は 0~12%と動物のロットにより変動がみられた。一方、マウス 24 ヶ月間がん原性試験の実施施設で、マウス 24 ヶ月間がん原性試験と同時期 (20-20 年) に実施された試験 (試験) の背景データでは、同供給元の B6C3F1 マウスにおける子宮の組織球性肉腫の平均発生率は %、最高で %であった。また、これら 試験の背景データに加え、20 年に同施設で実施された試験³¹について、子宮及び他器官・組織における組織球性肉腫の発生率について調査した結果によると、組織球性肉腫の平均発生率は % (範囲 : %~%) と高率であり、そのうち子宮における発生率は % (範囲 : %~%) であった。さらに、ブリーダーによる発生部位の差異の可能性についても考慮し、別の供給元³²の B6C3F1 マウスを用いて同施設で実施された最近のがん原性試験 (試験) における組織球性肉腫の発生率について調査した結果によると、全組織球性肉腫のうち子宮における発生率は % (範囲 : %~%) であり、B6C3F1 マウスの組織球性肉腫は子宮を好発部位としていることが確認された。本薬投与群で認められた子宮の組織球性肉腫の発生率は試験実施施設の背景値内であり、その組織像や生物学的態度 (発生時期、転移頻度、転移先での組織像) は自然発生性のものと差異がないこと、発生時期の早期化や多臓器での発生がないことを考慮し、本薬投与群に認められた子宮の組織球性肉腫は自然発生性の病変と判断されている。

以上より、本薬はマウスにおいてがん原性を示さないと判断されている。

2) ラットがん原性試験

① ラットにおける 4 週間がん原性予備試験 (4.2.3.4.1-4 : 試験番号 621-058)

F344 ラット (雌雄各 5 匹/群) に媒体、本薬 1,000、1,500 又は 2,000mg/kg/日を 4 週間反復経口投与した結果、死亡例は認められず、本薬投与群で本薬の薬理作用に起因すると考えられる縮腫及び軟便が認められた。また、本薬投与全群の雄で総コレステロールの高値、

³⁰ 供給元：日本チャールズ・リバー

³¹ 被験物質にホルモンへの影響、子宮への影響及び組織球肉腫を増加させる作用が認められていない試験を選択

³² 日本エスエルシー

1,500mg/kg/日群以上の雌雄で脾臓の相対重量の低下、2,000mg/kg/日群の雄で脾臓の絶対重量の低下、雌では赤血球系パラメータの低下及び卵巣の絶対重量の増加が認められた。TK の検討では、最高用量である 2,000mg/kg/日群で得られた C_{max} (2,890.8~5,915.7ng/mL) 及び AUC_{0-24h} (23,051.0~23,505.0ng·h/mL) は、臨床推奨用量における C_{max} 及び AUC_{last} と比較すると、それぞれ 26 倍以上及び 37 倍以上であった。

以上より、ラット 13 週間がん原性予備試験の最高用量には 2,000mg/kg/日を設定することが妥当であると判断された。

② ラットにおける 13 週間がん原性予備試験 (4.2.3.4.1-5 : 試験番号 621-060)

F344 ラット (雌雄各 10 匹/群) に媒体、本薬 1,000、1,500 又は 2,000mg/kg/日を 13 週間反復経口投与した結果、本薬投与に起因する死亡例は認められなかった。本薬投与全群で縮腫及び流涎が認められ、1,500mg/kg/日群以上の雄で赤血球系パラメータの低値、総蛋白、アルブミンの低値、雌では肝臓の相対重量の低下、2,000mg/kg/日群の雄で中性脂肪の低値、肝臓の相対重量の低下、雌では血糖値の低値及び心臓重量の増加等が認められた。病理組織学的検査では本薬投与による影響は認められなかった。TK の検討では、最高用量である 2,000mg/kg/日群で得られた C_{max} (2,846.8~4,734.4ng/mL) 及び AUC_{0-24h} (16,096.1~31,338.5ng·h/mL) は、臨床推奨用量における C_{max} 及び AUC_{last} と比較すると、それぞれ 26 倍以上及び 25 倍以上であった。

以上より、ラットがん原性試験の最高用量には 2,000mg/kg/日を設定することが妥当であると判断された。

③ ラットにおける 24 ヶ月間がん原性試験 (4.2.3.4.1-6 : 試験番号 621-054)

F344 ラット (雌雄各 50 匹/群) に媒体、本薬 200、600 又は 2,000mg/kg/日を 24 ヶ月間反復経口投与した (試験実施期間は 2000~2005 年) 結果、本薬投与に起因する死亡例は認められず、本薬投与群で縮腫、流涎、流涙及び紅涙が認められた。腫瘍性病変として、子宮内膜腺癌が 0、200、600 及び 2,000mg/kg/日群でそれぞれ 1/50 例 (2%)、5/50 例 (10%)、8/50 例 (16%) 及び 5/50 例 (10%) に認められ、600mg/kg/日群においては有意な増加が認められた。子宮内膜腺癌の発生に明確な用量依存性は認められないものの、いずれの本薬投与群においても、試験実施施設における試験実施時期の背景値 (0~1%, 2000~2005 年) を上回る高い発生率を示すことが確認された。また、子宮では増殖性病変として、嚢胞性子宮内膜過形成 (0、200、600 及び 2,000mg/kg/日群の順に、6/50 例、14/50 例、10/50 例及び 10/50 例) 及び子宮内膜上皮/腺過形成 (同様に、4/50 例、7/50 例、4/50 例及び 8/50 例) が認められ、本薬投与群ではこれらの発生に増加傾向が認められたが、明確な用量依存性はみられなかった。

以上の結果を踏まえ、子宮内膜腺癌の発生に対する本薬の修飾作用について詳細に検討する目的で、以下の「rasH2 マウスにおける子宮二段階発がん試験」が実施された。

3) rasH2 マウス子宮二段階発がん試験

① rasH2 マウスにおける子宮二段階発がん予備試験 (4.2.3.4.2-1 : 試験番号 657-004 〈非 GLP 試験〉)

雌性 rasH2 野生型マウス³³ (10 匹/群) に、ENU 120mg/kg を単回腹腔内投与し、1 週間後より媒体、本薬 600 又は 2,000mg/kg/日 を 15 日間反復経口投与した。いずれの群においても死亡例は認められず、一般状態、体重及び肉眼的病理学検査において、本薬投与による影響は認められなかった。

以上より、本予備試験の最高用量である 2,000mg/kg/日は、本試験で予定する最長投与期間 26 週間の投与に耐えうる用量であると判断されている。

② rasH2 マウスにおける子宮二段階発がん試験 (4.2.3.4.2-2 : 試験番号 657-005 〈非 GLP 試験〉)

雌性 rasH2 マウス (50 匹/群) に、ENU 120mg/kg を単回腹腔内投与し、1 週間後より媒体又は本薬 2,000mg/kg/日 を 26 週間反復経口投与した³⁴。ENU 単独投与群及び本薬群で、それぞれ投与 12 週時及び投与 8 週時より死亡又は切迫屠殺例が認められ、投与終了時 (ENU 投与後 27 週) における死亡又は切迫屠殺例は 19/50 例 (38%) 及び 24/50 例 (48%) であった。一般状態、体重、摂餌量及び器官重量は、ENU 単独投与群と本薬群で差は認められなかった。子宮の肉眼的病理学的検査では、子宮角の拡張 (片側、両側)、嚢胞 (片側 1 個)、片側又は両側の変色斑、変色域 (1 個又は複数個)、結節/腫瘍 (片側、1 個又は複数個)、変色性結節/腫瘍 (片側 1 個、両側複数個)、子宮頸部の嚢胞 (1 個) 及び結節/腫瘍 (1 個) が認められたが、いずれも ENU 単独投与群と本薬群との間で統計学的有意差は認められなかった。その他の組織・器官においても、結節/腫瘍を主とした種々の所見が観察されたが、いずれも ENU 単独投与群と本薬群との間で統計学的有意差は認められなかった。

子宮の病理組織学的検査では、ENU 単独投与群及び本薬群で、それぞれ、異型過形成が 40/50 例 (80%) 及び 43/50 例 (86%)、嚢胞性内膜過形成が 39/50 例 (78%) 及び 40/50 例 (80%)、腺癌が 5/50 例 (10%) 及び 5/50 例 (10%)、血管腫が 17/50 例 (34%) 及び 20/50 例 (40%)、血管肉腫が 4/50 例 (8%) 及び 5/50 例 (10%) に認められた。子宮内膜腺癌の発生頻度は両群ともに 10% で同程度であり、かつ、いずれの所見も両群間に統計学的有意差は認められなかった。また、異型過形成の個体あたりの平均発生個数は、両群ともに 1.8 個で同程度であった。なお、途中死亡例 (死亡例及び切迫屠殺例) と計画解剖例別の集計においても、子宮の病理組織学的所見及び異型過形成の個体あたりの平均発生個数に統計学的有意差は認められなかった。

以上より、ENU 投与誘発 rasH2 マウスの子宮発がんに対して、本薬は影響を及ぼさないと判断されている。

³³ ヒト由来のプロト型がん遺伝子「c-Ha-ras」を導入したトランスジェニックマウス (CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic

³⁴ 適切な剖検時期を判断するため、雌性 rasH2 マウス (36 匹) に ENU120mg/kg を単回腹腔内投与し、1 週間後に媒体を 24 週間反復経口投与するサテライト群を別途設定した。ENU 投与後 13、15、17、19、22、23 及び 24 週に各 4~5 例の動物における子宮の病理組織学的検査を実施することで、子宮内膜腺癌の有無を経時的に観察した結果、サテライト群の 24 週までに子宮内膜腺癌は認められなかった。しかし、対照群及び本薬群において 24 週までに切迫屠殺・途中死亡した動物 (対照群 19 例及び本薬群 24 例) において、子宮内膜腺癌はそれぞれ各 1 例認められた。これらの結果から、本薬投与の剖検時期はトランスジェニックマウスのがん原性試験における標準試験期間である 26 週間とされた。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性については、ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット胚・胎児発生に関する試験、ウサギ胚・胎児発生に関する試験、ラットの出生前及び出生後の発生、並びに母体の機能に関する試験が実施された。胚・胎児発生に関する試験において、ウサギでは母動物で摂餌量低下に起因する体重低下が認められた用量で、胎児に体重低下及び矮小児数の増加が認められたが、これらの所見を除いて、親動物の生殖能や胚・胎児発生、新生児の成長発育に対して本薬投与による影響は認められなかった。なお、親動物では、反復投与毒性試験と同様に本薬の薬理作用に起因する変化として縮腫が認められた。

1) ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (4.2.3.5.1-1 : 試験番号 603-051)

ラットに媒体、本薬 100、300 又は 1,000mg/kg/日を、雄は交配前 28 日間～交配期間終了時 (64～66 日間)、雌は交配前 14 日間～妊娠 7 日目 (23～39 日間) まで反復経口投与した結果、本薬投与に起因する死亡例は認められなかった。300mg/kg/日群以上で雌雄ともに縮腫が認められ、1,000mg/kg/日群の雌では肝臓の相対重量の低下が認められた。いずれの投与群でも雌雄生殖器に器質的变化はなく、交尾率、受胎率、雌の性周期、精子検査、黄体数、着床数、生存胚数、死亡胚数等に本薬投与に起因すると考えられる影響は認められなかった。無毒性量は、親動物の一般毒性について雌雄とも 100mg/kg/日、生殖能について雌雄とも 1,000mg/kg/日、胚発生について 1,000mg/kg/日と判断されている。

2) ラット胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2-2 : 試験番号 603-066)

妊娠ラットに媒体、本薬 100、300 又は 1,000mg/kg/日を、妊娠 7～17 日目まで反復経口投与した結果、母動物に死亡例は認められず、1,000mg/kg/日群で縮腫及び肝臓の絶対及び相対重量の低下が認められた。胎児に異常は認められなかった。無毒性量は、母動物の一般毒性について 300mg/kg/日、胎児について 1,000mg/kg/日と判断されている。

3) ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2-4 : 試験番号 603-071)

妊娠ウサギに媒体、本薬 100、300 又は 1,000mg/kg/日を、妊娠 6～18 日目まで反復経口投与した結果、母動物に本薬投与に起因する死亡例は認められず、300mg/kg/日群で体重増加抑制、300mg/kg/日群以上で摂餌量低下、1,000mg/kg/日群で体重低下、卵巣重量の低下、流産及び早産母体数の増加が認められた。胎児では、1,000mg/kg/日群で体重低下及び矮小児数の増加が認められた。これら胎児に認められた影響は、母動物の摂餌量低下に起因する体重低下による二次的な変化と判断されている。無毒性量は、母動物の一般毒性及び妊娠維持について 100mg/kg/日、胎児について 300mg/kg/日と判断されている。

4) ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (4.2.3.5.3-2 : 試験番号 621-055)

妊娠ラットに媒体、本薬 100、300 又は 1,000mg/kg/日を、妊娠 7 日目～分娩後 21 日目 (離乳時) まで反復経口投与した結果、母動物 (F₀) に死亡例は認められず、妊娠期間及び哺乳

期間中に一般状態の変化は認められなかった。また、出生児 (F₁) 及び胎児 (F₂) に本薬投与による影響は認められなかった。なお、出生児 (F₁) の機能及び行動学検査のオープンフィールド検査では、1,000mg/kg/日群で雄の脱糞数及び平均脱糞数の増加、並びに雌で区画移動数の増加が認められたが、いずれも 2 試行のうち 1 試行のみの変化であり、雌雄で共通した変化ではないことから、本薬投与との関連性はないと判断されている。無毒性量は、母動物の一般毒性及び生殖能、並びに出生児に対して、いずれも 1,000mg/kg/日と判断されている。

(6) その他の毒性試験

1) 抗原性試験 (4.2.3.7-1 : 試験番号 603-069)

抗原性試験として、能動的全身性アナフィラキシー (以下、「ASA」) 反応、受身皮膚アナフィラキシー (以下、「PCA」) 感作及び PCA 反応について評価された。

雄モルモット (ASA 反応 10 例、PCA 感作 10 例及び PCA 反応 2 例) に、本薬 5mg/body/日を 15 回/3 週間の経口投与、又は 3 回/3 週間の皮下投与により感作させ、最終感作日の 2 週間後に本薬 5mg/body/日を静脈内投与した結果、ASA 反応は誘発されなかった。また、感作開始 29 日後に採取した血清を用いて本薬に対する抗体の有無について PCA 反応により検討した結果、陽性反応は認められなかった。

雄 BALB/c マウス (PCA 感作 5 例及び PCA 反応 2 例) に、本薬 2mg/body/日を 15 回/3 週間の経口投与、又は本薬 0.2 又は 2mg/body/日を 3 回/3 週間の腹腔内投与により感作させ、感作開始 29 日後に採取した血清を用いて本薬に対する抗体の有無について、ラットを用いて PCA 反応により検討した結果、陽性反応は認められなかった。

以上の結果より、本薬は本試験条件下においてマウス、ラット及びモルモットに対して抗原性を示さないと判断されている。

2) 子宮肥大試験 (4.2.3.7.3-1 : 試験番号 656-010 (非 GLP 試験))

ラットにおける 24 ヶ月間がん原性試験 (4.2.3.4.1-6) において、子宮内膜腺癌が本薬投与群に高頻度に認められたことから、発現機序を解明するため、OECD ガイドライン 440 「げっ歯類における子宮肥大試験」の幼若ラット法³⁵に従って 17~18 日齢雌ラットを用いた 3 日間投与による子宮肥大試験を実施した。

17~18 日齢雌ラット (6 例/群) に媒体、本薬 200、600 又は 1,000mg/kg 並びに陽性対照としてエチニルエストラジオール³⁶1.0µg/kg を 1 日 1 回、3 日間反復経口投与した。摂餌量に変化はなく、本薬 1,000mg/kg 群において体重増加抑制が認められた。陽性対照群において、子宮重量の増加及び子宮内膜上皮肥厚、核分裂像、アポトーシス出現、膣の粘膜上皮の重層扁平化並びに子宮内膜上皮の PCNA³⁷陽性細胞率の高値が認められたが、いずれの本薬群にもこれらの所見は認められなかった。以上より、本薬投与による子宮内膜増殖作用への影響が認められなかったことから、本薬が子宮に対する直接的な増殖活性作用又は HPG

³⁵ 幼若動物を用いた子宮肥大試験は、完全な HPG 軸 (hypothalamic-pituitary-gonadal axis : 視床下部-下垂体-性腺系) を有し、子宮に対する直接作用に加え、HPG 軸に影響する物質にも反応性の高い評価系と考えられている

³⁶ エストロゲン受容体アゴニスト

³⁷ Proliferating Cell Nuclear Antigen : 核内増殖抗原

(hypothalamic-pituitary-gonadal axis : 視床下部-下垂体-性腺系) を介した内分泌異常誘発作用を有する可能性は極めて低いと考察されている。

<審査の概略>

(1) 本薬の薬理作用である AChE 阻害作用について

毒性試験において本薬の薬理作用である AChE 阻害作用による縮瞳が認められている。AChE 阻害作用の特徴として、通常の毒性の発現量よりもかなり低い用量で脳内のコリンエステラーゼ濃度の低下が認められることが一般的に知られていることから、機構は、今般実施された毒性試験における脳内コリンエステラーゼ測定の有無及び測定していない場合はその理由、並びに脳内コリンエステラーゼ量に対する本薬投与の影響について説明を求めた。また、今般実施された毒性試験における AChE 阻害作用の回復性の指標及びその指標の適切性についても説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本薬の毒性試験において、脳内 AChE 活性は測定していない。一般的に AChE 阻害剤は、阻害様式により不可逆性と可逆性に大別される。有機リン系殺虫剤に多い不可逆性の AChE 阻害剤は、AChE の活性部位と強く結合することによりその活性を失わせるため、AChE 活性の低下は、新しい AChE が合成されるまで回復しない (Casarett and Doull's TOXICOLOGY The Basic Science of Poisons, Third ed. : 554-557)。一方、本薬のような可逆性の AChE 阻害剤による AChE 活性の低下は、阻害剤が AChE との反応系 (AChE の存在部位) から取り除かれることによって急速に回復するため (Casarett and Doull's TOXICOLOGY The Basic Science of Poisons, Third ed. : 554-557)、AChE 阻害強度は組織中濃度に依存すると考えられる。

本薬の [¹⁴C] 標識体を用いた雄性ラットにおける組織中放射能濃度の測定において、本薬由来の放射能濃度は、大脳で検出下限未満であり、小脳で血漿中濃度の 1/55 以下であること、及び雄性ラットにおける初期取り込みクリアランスにおいて、脳の初期取り込みクリアランスがイヌリンと同程度かそれ未満であること (「(ii) 薬物動態試験成績の概要 <提出された資料の概略> (2) 分布 1) 単回経口投与による組織分布、及び 5) 胃組織分布 ④ 胃組織初期取り込みクリアランスの検討」の項参照) を考慮すると、本薬の中枢移行性は低いと考えられる。また、ラット反復投与毒性試験の最高用量 (1,000mg/kg/日) 投与群の雄で得られた最高血漿中濃度³⁸ (平均値) である 2,410ng/mL に、本薬が小脳において血漿中濃度の 1/55 以下であることを外挿すると、脳内濃度として 43.7ng/mL (9.6×10^{-8} mol/L) が算出され、同濃度は、ラット胃組織由来の AChE 阻害の IC₅₀ 値である 2.3×10^{-6} mol/L (「(i) 薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略> (1) 効力を裏付ける試験 3) 作用機序の検討 ① AChE 阻害作用及び阻害様式」の項参照) の 1/24 以下であること、また、本薬の臨床推奨用量における C_{max} に、脳内濃度として上述した 1/55 を外挿して算出される 1.98ng/mL (4.4×10^{-9} mol/L) は、ヒト組換え AChE を用いて測定した阻害定数である競合型 (6.1×10^{-7} mol/L) 及び非競合型 (2.7×10^{-6} mol/L) (「(i) 薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略> (1) 効力を裏付ける試験 3) 作用機

³⁸ 今般実施されたラット反復投与毒性試験(4週間及び6ヵ月)における雄性ラットでのTKの検討で得られた結果の中で、最も高い血漿中濃度(4週間反復投与毒性試験における投与初日のC_{max})

序の検討 ① AChE 阻害作用及び阻害様式」の項参照) の 1/130 及び 1/610 以下であることを考慮すると、脳内で AChE 活性の低下が生じる可能性は低いと考えられる。

以上、今般実施した毒性試験では脳内 AChE 活性の測定は実施していないが、本薬の AChE 阻害様式が可逆性であり、阻害強度が本薬の組織中濃度に依存すると考えられること、本薬の中枢移行性は低く、脳内濃度はほとんど上昇しないと想定されることから、脳内において本薬が AChE 阻害作用を示す可能性は極めて低いと考えられる。なお、臨床試験における神経系障害に関する有害事象についても、プラセボ群と本薬群で発現率は同程度であり、本薬のヒトにおける神経系の安全性に特段の問題は認められていない。

また、AChE 阻害作用の回復性の指標として、一般状態の変化である縮瞳、流涙及び流涎を用いた。これらは AChE 阻害作用によって観察される代表的な所見であり、本薬の毒性試験においてラット又はイヌに顕著に認められた所見であることから、回復性の指標として適切であると考える。

機構は、申請者の回答を了承するが、本薬の製造販売後調査等において、コリン作動作用に起因する事象の発現や、併用注意薬とされているコリン作動薬及び抗コリン薬を併用された患者における安全性情報については、注視して情報収集していく必要があると考える（製造販売後調査等の内容については「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 < 審査の概略 > (9) 製造販売後調査等について」の項参照)。

(2) 本薬のがん原性について

機構は、ラットにおける 24 ヶ月間がん原性試験において、対照群に比べて本薬 600mg/kg/日群で子宮内膜腺癌が有意に増加したことについて、現時点での科学水準に基づき本薬投与と子宮内膜腺癌との関連性について考察し、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本薬のラットがん原性試験と同一系統のラットの子宮内膜腺癌の発生率は年次毎に増加する傾向がある。本薬のラットがん原性試験の実施設においても、自然発生による子宮内膜腺癌発生 の 平均値は、19 年～19 年： % (範囲 %～%、 試験)、20 年～20 年： % (範囲 %～%、 試験) と、同様の傾向が認められている。

通常、薬剤による子宮内膜腺癌の誘発は、発がん物質の子宮内への直接的な曝露、又はホルモンの不均衡等の内分泌異常が長期に持続した結果、前がん病変を経て「がん」が発生すると報告されていること (J Toxicol pathol. 12: 1-11, 1999) から、これらの観点から本薬投与と子宮内膜腺癌の関連性について考察した。

本薬のラットにおけるがん原性試験では、エストロゲンの変動が関与すると思われる乳腺及び子宮内膜の増殖性病変、卵巣の萎縮、膈上皮の所見等には、対照群と明らかな差はなく、本薬投与群でエストロゲン様作用が関与したと思われる所見は認められなかった。また、ラットがん原性試験の本薬投与群における血漿中未変化体濃度については用量依存的に増加する傾向が認められたものの、子宮内膜腺癌の発生数に用量依存性は認められず、内分泌異常に關

る影響を示唆する所見及び前がん病変の発生数³⁹にも、用量依存的な増加は認められなかった。

また、本薬のがん原性試験以外の毒性試験結果においても、遺伝毒性を示唆する所見、ホルモンの不均衡を示唆する所見、生殖器及び関連臓器における増殖性病変は認められていない。薬理作用の面からも、本薬は中枢移行性が低いこと、本薬は弱いドパミン受容体に対する作用を有する可能性があるものの（「(i) 薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略> (1) 効力を裏付ける試験 3) 作用機序の検討 ⑩ その他の受容体等に対する作用」の項参照)、ラットに 1,000mg/kg を経口投与した際に血漿中プロラクチン濃度に変化は認められていないことから⁴⁰、本薬における過剰な薬理作用によりホルモンを介して子宮内膜腺癌を誘発する可能性は低いと考える。薬物動態試験の結果においても、妊娠ラットに本薬を 10mg/kg 経口投与したときに子宮への分布は血漿中放射能濃度とほぼ同様であったことから、生殖器に特異的に蓄積し、作用した可能性もないと考える（「(ii) 薬物動態試験成績の概要 <提出された資料の概略> (2) 分布 2) ラットにおける胎盤通過性」の項参照）。

さらに、本薬のホルモンに対する作用及び子宮内膜増殖作用の有無を確認するために、エストロゲン活性を調べるための *in vivo* 試験系として確立しているラット子宮肥大試験を実施した（「<提出された資料の概略> (6) その他の毒性試験 2) 子宮肥大試験」の項参照）。本薬 200、600 及び 1,000mg/kg のいずれの群においても、陽性対照群のエチニルエストラジオール投与群で認められた子宮重量の変動及び病理組織学的変化は認められず、本薬が子宮に対する直接的な増殖活性作用又は HPG 軸を介した内分泌異常誘発作用を有する可能性は極めて低いと考えられた。

以上を踏まえ、本薬投与と子宮内膜腺癌との関連性は極めて低く、ラットにおけるがん原性試験で観察された子宮内膜腺癌の増加は自然発生性であると判断することが適切と考えた。さらに、その考えを支持するため、rasH2 マウスを用いた子宮二段階発がん試験を実施し、本薬の子宮内膜腺癌の発生に対する修飾作用の有無について検討した。これは、rasH2 マウスでは発がん物質である ENU 120mg/kg を単回腹腔内投与することにより、22 及び 24 週間後にそれぞれ 16.7% (3/18 例) 及び 55.6% (5/9 例) の子宮内膜腺癌が誘発されるとの報告に基づいている (Cancer letters. 188: 39-46, 2002、J Toxicol Pathol. 15: 145-151, 2002)。この試験の結果は「<提出された資料の概略> (4) がん原性試験 3) rasH2 マウス子宮二段階発がん試験」の項に記載のとおりであり、本薬は子宮内膜腺癌の発生に対し何ら修飾作用を及ぼさないものと判断した。

以上の検討結果から、ラット 24 ヶ月間がん原性試験の本薬投与群で認められた子宮内膜腺癌は自然発生性によるものであると判断した。

機構は、以下のように考える

申請者はラットがん原性試験で子宮内膜腺癌が対照群と比べ投与群で増加した理由について

³⁹ 19■■年～20■■年に本薬のラットがん原性試験の実施設で実施されたラット 24 ヶ月間がん原性試験 (■■試験) における子宮の腺上皮の過形成の発生率は、子宮内膜過形成で■■～■■%、子宮内膜腺過形成で■■～■■%、嚢胞性子宮内膜過形成で■■～■■%、腺腫で■■～■■%であった

⁴⁰ 雄性ラットに無処置、媒体 (0.5% w/v MC 溶液)、本薬 10、100 又は 1,000mg/kg を単回経口投与後、0.5、1、2 及び 4 時間時点の血漿中プロラクチン濃度を測定

て、申請時は、同系統のラットで近年子宮内膜腺癌が増加する傾向が認められていることから自然発生性によるものとの位置付けで、本薬が関与している可能性はないとの考えを示していた。機構は、この考え方のみで子宮内膜腺癌を自然発生性と結論づける申請者の判断を受け入れることは困難であり、子宮内膜腺癌の発生要因に本薬が関与する可能性については詳細な検討が必要であると考え、がん原性試験において子宮腺腫や腺癌が認められた担腫瘍動物あるいはこれらの腫瘍性病変が認められない動物における雌性生殖器及び内分泌関連臓器について、非腫瘍性病変を含めた病理所見についての種類とその程度、並びに発生頻度等を精査することを申請者に求めてきた。

ラットの生殖器系病変の多くはエストロゲンの変動が要因で発生することが一般的に知られている。また、ラットはエストロゲンの変動により容易に下垂体のプロラクチン細胞が活性化され、細胞増殖を経てプロラクチン分泌腫瘍が発生する (Casarett & Doull's Toxicology 6th ed: サイエンティスト社)。したがって、本薬のエストロゲン様作用に関連して、申請者より追加で次のような検討がなされた。本薬投与によるラット 24 ヶ月間がん原性試験では、下垂体、乳腺、子宮等、内分泌系臓器・組織における非腫瘍性病変の精査において対照群と明らかな差はなかった。また、本薬投与による全ての毒性試験においてエストロゲンの変動が作用したと考えられる所見や関連する増殖性病変は認められなかった。さらに、環境ホルモン中のエストロゲン作用を検出する *in vivo* 試験として用いられているラット子宮肥大試験でも本薬はエストロゲン様作用を示さなかった。以上より、本薬がエストロゲン様の作用を有する可能性は極めて低いと考える。

一方、マウス、ラット等を用いた実験的な子宮発がんモデルにおいては、その誘発に長期間を必要とするが、それにもかかわらず発生頻度が低いことが知られている (J Toxicol Pathol 12: 1-11, 1999、TOXICOLOGICAL SCIENCES 58: 43-49, 2000、平成 11 年度厚生科学研究費補助金 (生活安全総合研究事業) 分担研究報告書 食品内分泌かく乱物質等の発がん修飾作用に関する実験的研究、最新毒性病理学 p.244)。したがって、現時点の科学水準において、比較的短時間で高頻度の子宮内膜腺癌を誘発することが可能な、*rasH2* マウスに *ENU* を投与して子宮内膜腺癌を発生させる実験系を用いて、子宮内膜腺癌の発生に対する本薬の修飾作用について追加検討された結果、*ENU* 単独投与で 10% の子宮内膜腺癌を誘発した。その子宮内膜腺癌誘発作用に対し、本薬がその発生過程において発生時期の早期化、発生率の増加、及び発生した子宮腺癌の悪性度等に対して何ら修飾作用を示さない結果が得られ、過形成を含む増殖性病変にも影響を認めなかった。

また、マウスがん原性試験で認められた子宮の組織球性肉腫は、*B6C3F1* マウス等、ある系統で自然発生することが知られているが、ラットでの報告はない。本腫瘍の組織発生については不明な点が多いが、ホルモンとの関連はないという報告もある (毒性病理組織学 日本毒性病理学会編 p.329)。

以上の考察と追加試験結果を踏まえ、ラットがん原性試験で認められた子宮内膜腺癌は、本薬投与により増加したと考える根拠が乏しく、本系統ラットにおける自然発生性によるものであると考えることが妥当と判断した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し評価資料として提出された臨床試験のうち、国内臨床試験では 50mg 錠及び 100mg 錠が用いられ、100mg 錠が申請製剤とされた。海外で実施された QT/QTc 間隔への影響を検討した試験（以下、「TQT 試験」）では 300mg 錠が、マスバランス試験ではアコチアミド塩酸塩水和物（以下、「本薬」）の [¹⁴C] 標識体及び非標識体の混合溶液が用いられた。

本薬の未変化体及び代謝物である脱イソプロピル体の血漿中濃度及び糞便中濃度は高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析 (LC/MS/MS) 法により測定され、尿中濃度は高速液体クロマトグラフィー-紫外検出 (HPLC-UV) 法により測定された。定量下限値について、血漿中濃度は、未変化体及び脱イソプロピル体を同時に測定する方法では 0.05ng/mL、未変化体のみ測定する方法では 1.00ng/mL、尿中濃度は未変化体 10ng/mL（標準法）及び 50ng/mL（酵素処理法⁴¹）、脱イソプロピル体は 20ng/mL（標準法）及び 50ng/mL（酵素処理法⁴¹）、糞便中濃度は未変化体及び脱イソプロピル体いずれも 0.04µg/mL であった。なお、マスバランス試験における代謝物の分析にはラジオ検出器付き高速液体クロマトグラフィー (HPLC-RI) 法が用いられた。

(1) 含量が異なる製剤間の溶出試験 (5.3.1.2-2 : 試験番号 605-084 <20 年 月~20 年 月>)

本薬の 50mg 錠及び 100mg 錠について、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号）を準用した場合に 水準に該当することから、当該水準で求められる溶出試験が実施され、各製剤間の溶出の同等性が確認された。

(2) 食事の影響試験 (5.3.3.1-5 : 試験番号 <20 年 月~20 年 月>)

20 歳以上 45 歳未満の健康成人男性（目標症例数 30 例）を対象に、薬物動態に及ぼす食事の影響及び安全性を検討する目的で、6 群 3 用法 3 期クロスオーバー試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 100mg を空腹時、食前又は食後投与することとされ、各投与期の間には 5 日以上の休薬期間が設定された。

総投与症例 30 例全例が薬物動態⁴²及び安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は 40.0%（12/30 例）（空腹時投与時 16.7%（5/30 例）、食前投与時 17.2%（5/29 例）及び食後投与時 17.2%（5/29 例））に認められ、いずれかの投与条件で 2 例以上に認められた有害事象は「血中トリグリセリド増加」（空腹時投与時 2 例、食前投与時 3 例及び食後投与時 3 例）のみであった。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（以下、「副作用」）は食後投与時に 1 例（「感染性腸炎・白血球数増加」）のみ認められた。

⁴¹ β-グルクロニダーゼによる酵素処理

⁴² 1 例が空腹時投与終了後に有害事象により治験を中止したため、薬物動態パラメータの要約統計量の算出等は 29 例で解析した

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

薬物動態について、血漿中未変化体濃度の薬物動態パラメータは表 20 のとおりであった。また、空腹時投与に対する食前投与及び食後投与、並びに食前投与に対する食後投与の C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均値比 [90%信頼区間] は表 21 に示すとおりであった。

<表 20 未変化体の血漿中薬物動態パラメータ>

	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
空腹時投与	42.20±18.08	143.51±49.69	1.20±0.92	16.9±9.6
食前投与	69.24±30.56	133.36±30.67	0.96±0.34	36.5±21.2
食後投与	41.37±20.57	107.99±31.29	1.67±0.72	34.2±8.9

平均値±標準偏差、n=29

<表 21 食事の影響の評価>

	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng·h/mL)
食前/空腹時	1.627 [1.380, 1.918]	0.959 [0.879, 1.047]
食後/空腹時	0.970 [0.823, 1.144]	0.768 [0.703, 0.838]
食後/食前	0.596 [0.506, 0.703]	0.800 [0.733, 0.874]

幾何平均値比 [90%信頼区間]、n=29

<審査の概略>

(1) 食事の影響について

申請者は、食事の影響を検討した試験成績に関して、以下のように説明している。

国内健康成人男性を対象に食事の影響を検討した試験から、 C_{max} は空腹時投与及び食後投与と比べて食前投与で最も高く、空腹時投与に比べて 62.7%上昇した。 AUC_{last} は、食後投与で最も低く、空腹時及び食前投与に比べてそれぞれ 76.8%及び 80.0%に減少した。また、表 21 の食事の影響の評価から、空腹時投与に対する食後投与時の C_{max} 及び空腹時投与に対する食前投与時の AUC_{last} を除いて、 C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均値比の 90%信頼区間は 0.8-1.25 の範囲外であった。

以上から、本薬投与時の未変化体の薬物動態は食事の影響を受けることが認められた。

機構は、機能性ディスペプシア（以下、「FD」）患者を対象に実施された各第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験は、食事の影響を検討した試験で C_{max} が最も高く認められた用法である食前投与で実施され、申請用法も食前投与として規定されているため、食事のタイミングの不遵守による曝露量の増大について大きな懸念はないと考える。

なお、本薬投与時の未変化体の薬物動態は食事条件に応じて影響を受けることから、添付文書で食事の影響に関する試験成績を適切に情報提供すべきと考える。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) ヒト試料を用いた *in vitro* 試験

ヒト試料を用いた *in vitro* 試験成績は、「3. 非臨床に関する資料 (ii) 薬物動態試験成績の概要 <提出された資料の概略> (1) 吸収、(2) 分布、(3) 代謝及び (5) 薬物動態学的薬物相互作用」の各項目に記載した。

(2) 国内第 I 相単回投与試験 (5.3.3.1-1 : 試験番号 ████████ <20██年██月~20██年██月>)

20 歳以上 55 歳未満の健康成人男性 (目標症例数 18 例) を対象に、本薬単回経口投与時の安全性及び薬物動態を検討する目的で、プラセボ対照二重盲検試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 50mg、100mg、200mg、400mg 又は 800mg を A 群 (プラセボ、本薬 50mg、200mg 及び 800mg) 及び B 群 (プラセボ、本薬 100mg 及び 400mg) に分け、A→B→A→B→A の順で、2 群間で低用量から交互に用量を漸増させて絶食下で経口投与⁴³することとされ、ステップの移行は 10 日間以上間隔を空けることとされた。

総投与症例 19 例 (A 群 10 例及び B 群 9 例) 全例が、安全性及び薬物動態解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は認められなかった。

薬物動態について、未変化体及び脱イソプロピル体の血漿中薬物動態パラメータは表 22 のとおりであった。また、投与 48 時間後までの尿中未変化体及び脱イソプロピル体の投与量に対する排泄率は、未変化体で 0.02331~0.07356%、脱イソプロピル体で 0.000~0.002383% の範囲であり、投与 72 時間後までの糞便中未変化体及び脱イソプロピル体の投与量に対する排泄率は、未変化体で 1.925~81.22%⁴⁴、脱イソプロピル体で 0.009060~2.511%⁴⁴ の範囲であった。

<表 22 未変化体及び脱イソプロピル体の血漿中薬物動態パラメータ>

	投与量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)	CL/F (L/h)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
未変化体	50	16.37±13.49	49.42±9.988	823.1±167.9	2.75±2.59	12.90±4.96
	100	30.82±13.33	161.7±54.11	537.0±181.5	2.42±0.97	13.31±6.91
	200	72.40±34.44	306.9±101.5	580.8±184.6	2.08±1.24	10.92±4.44
	400	185.9±116.9	683.3±141.1	464.1±119.2	2.25±1.21	21.69±12.18
	800	318.4±122.9	1,480±379.0	440.3±136.8	2.13±0.89	17.14±13.16
脱イソプロピル体	50	0.1523±0.05014	0.4134±0.1611 ^{a)}	/	2.75±2.59	4.33±3.40 ^{a)}
	100	0.2533±0.09212	1.001±0.3957		2.67±1.25	3.22±1.69
	200	0.7322±0.4818	2.424±1.051		1.92±1.24	4.94±3.73
	400	2.416±1.262	10.19±1.443		1.58±0.86	7.38±3.24
	800	3.713±1.039	18.79±6.143		1.75±0.92	7.71±2.06

平均値±標準偏差、n=6

a) n=5

なお、尿試料を β-グルクロニダーゼ処理し、酵素処理前後の尿中排泄率を検討した結果、未変化体及び脱イソプロピル体ともに酵素処理後に増加しており、かつ上記のように未変化体及び脱イソプロピル体の尿中排泄率がごくわずかであることから、申請者は、尿中では未変化体及び脱イソプロピル体ともにそのほとんどはグルクロン酸抱合体として存在していると考察している。

(3) 国内第 I 相反復投与試験 (5.3.3.1-2 : 試験番号 ████████ <20██年██月~20██年██月>)

20 歳以上 55 歳未満の健康成人男性 (目標症例数 18 例) を対象に、本薬反復経口投与時の安全性及び薬物動態を検討する目的で、プラセボ対照二重盲検試験が国内 1 施設で実施された。

⁴³ A 群の被験者には 3 回の服用のうち 1 回はプラセボ、2 回は本薬を投与することとされ、B 群の被験者には 2 回の服用のうち 2 回とも本薬を投与、あるいはプラセボと本薬を 1 回ずつ投与することとされた

⁴⁴ 回収された糞便量等の個人間の違いによって、排泄率に大きなばらつきが認められたと申請者は考察している

用法・用量は、プラセボ、本薬 100mg 又は 300mg を 1 日 3 回（1 日投与量として、それぞれ 300mg/日又は 900mg/日）食前に投与することとされ、投与 1 日目の朝に単回投与後、2 日目は休薬し、3 日目から 1 日 3 回 7 日間投与することとされた。なお、最終投与日（9 日目）の投与は朝の単回投与とされた。

総投与症例 18 例全例が、安全性及び薬物動態解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象はプラセボ群 16.7%（1/6 例、「ALT 増加」）、100mg/回群 16.7%（1/6 例、「ALT 増加・血中プロラクチン増加」）及び 300mg/回群 33.3%（2/6 例、「ALT 増加」及び「血中プロラクチン増加」各 1 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

薬物動態について、未変化体及び脱イソプロピル体の血漿中薬物動態パラメータは表 23 のとおりであった。また、最終投与 48 時間後までの尿中未変化体及び脱イソプロピル体の投与量に対する排泄率は、100mg/回群及び 300mg/回群の順に、未変化体で 0.05648 及び 0.09798%、脱イソプロピル体で 0.000 及び 0.002084%であった。

＜表 23 未変化体及び脱イソプロピル体の血漿中薬物動態パラメータ＞

	投与量 (mg/回)	Day	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)	CL/F (L/h)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
未変化体	100	1	56.69±44.03	125.3±36.60	698.6±179.5	1.00±0.00	10.45±3.91
		9	45.94±20.07	207.3±43.50	417.4±102.9	1.54±1.72	8.03±1.64
	300	1	200.0±140.4	537.2±236.0	515.3±175.4	1.17±0.26	8.99±3.80
		9	168.2±66.40	1,215±398.9	222.7±74.97	1.58±0.20	11.25±2.74
脱イソプロピル体	100	1	0.3151±0.2491	0.5542±0.2729	/	1.08±0.20	2.78±0.63
		9	0.3033±0.1549	1.152±0.5259		1.00±0.32	4.25±2.73
	300	1	1.204±0.8316	2.670±1.382		1.25±0.27	3.98±1.57
		9	1.322±0.6090	9.321±3.502		1.50±0.00	12.63±8.651

平均値±標準偏差、n=6

なお、尿中の投与 1 日目及び 9 日目における 6-β-ヒドロキシコルチゾール排泄量とコルチゾール排泄量の比を各群で検討した結果、投与 1 日目と 9 日目で大きな差は認められなかったことから、申請者は、本薬反復投与時における CYP3A4 に対する影響はほとんどないと考察している。

(4) 長期投与試験（5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-2：試験番号 ■■■■■ <20■■年■■月～20■■年■■月>）

試験の概略は「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <提出された資料の概略> (2) 第 III 相試験 2) 長期投与試験」の項参照。

薬物動態について、投与 4、12、24、36 及び 48 週又は中止時に本薬の血漿中未変化体濃度が測定された。定量可能な血漿中未変化体濃度が 1 時点以上得られている 347 例が薬物動態解析対象集団とされ、薬物動態解析上の時期の取扱いを満たす⁴⁵283 例が薬剤曝露の検討の対象とされた。

薬剤曝露について、薬物動態解析上の時期及び直前服薬後経過時間を固定効果、被験者を変

⁴⁵ 定量下限値未満のデータ、服薬履行規定外又は不明のため定常状態が仮定できない濃度データは除外し、直前服薬後経過時間が 1.5～12 時間までに薬物動態評価用採血が行われた濃度データが対象とされた

量効果とした線形混合効果モデルをベースモデルとして検討され、最終モデルの構築過程で、本薬の薬物動態に影響を与える共変量候補として、性別、年齢及び体重に関する検討が行われたが、いずれも有意な影響は認められなかった。したがって、当該モデルを最終モデルとして、4週に対する12及び36週時の血漿中未変化体濃度の幾何平均値比〔95%信頼区間〕が検討された結果、それぞれ1.151〔0.993, 1.334〕及び1.149〔0.912, 1.447〕であり、長期投与時の薬剤曝露は時期を通じて一定であることが示唆された。

また、319例⁴⁶を対象に探索的な母集団薬物動態解析（以下、「PPK解析」）が実施され、本薬の薬物動態パラメータに対して有意に影響を与える共変量の探索（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）等が実施されたが、CL/Fに対して有意に影響を与える因子は認められなかった。

(5) 胃排出能の検討試験（5.3.4.1-1：試験番号 ████████ <20██年██月~20██年██月>）

20歳以上29歳以下の健康成人男性（目標症例数12例）を対象に、本薬単回経口投与時の胃排出能に及ぼす影響を検討する目的で、プラセボ対照2群2期クロスオーバー試験が国内1施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ若しくは本薬100mgを、又はプラセボ若しくは本薬300mgを食前に単回経口投与することとされ、各投与期の間には6日間の休薬期間が設定された。

総投与症例12例全例が安全性及び有効性（胃排出能）に関する解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象はプラセボ群の1例（「血中トリグリセリド増加」）のみに認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

胃排出能は呼気試験法⁴⁷により検討され、経時的な胃排出速度（%dose/h）⁴⁸より算出された胃排出能のパラメータは表24のとおりであった。個々の被験者では、本薬の投与により胃排出パラメータに変化が認められたデータもあるが、100mg及び300mgそれぞれの胃排出能パラメータの集計において、本薬群とプラセボ群との間に有意な差は認められなかった。

＜表 24 胃排出能に関する各パラメータ＞

投与集団	薬剤群	t _{1/2ex} (分)	t _{lag ex} (分)	GEC
100mg	プラセボ	131.00±24.71	78.67±19.61	3.313±0.206
	100mg	133.28±22.46	80.82±15.22	3.280±0.252
300mg	プラセボ	129.15±20.86	79.13±14.23	3.385±0.242
	300mg	126.70±22.41	74.50±12.17	3.315±0.238

平均値±標準偏差、n=6

t_{1/2ex}：呼気中の¹³C最終排泄積算量のうち50%が排泄された時間

t_{lag ex}：%dose/hの曲線がピークに達した時間

GEC：呼気中の¹³Cの出現と消失の変化の割合を反映した値

⁴⁶ 治験薬を服用し、薬物動態評価用採血が一度でも行われた症例の集団から「GCPの遵守等に問題がある症例」及び「服薬状況不明」の症例を除外し、定量下限値未満の濃度データ及び服薬履行規定外又は不明な濃度データを除外した

⁴⁷ 治験薬投与30分後に、¹³Cで標識した酢酸ナトリウム含有の試験食を摂取し、連続的に4時間呼気の採取を行った

⁴⁸ [¹³C]総投与量に対し、単位時間あたりに呼気中に排泄される [¹³C]の割合

(6) 超音波試験 (5.3.4.2-1 : 試験番号 ■■■■■ <20■■年■■月~20■■年■■月>)

20歳以上79歳以下の Rome II 基準⁴⁹に準ずる FD 患者⁵⁰ (目標症例数 40 例) を対象に、本薬の胃十二指腸運動機能に対する効果を検討する目的で、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、8~14 日間の観察期の後、治療期としてプラセボ又は本薬 300mg を 1 日 3 回に分けて毎食前に 14~18 日間経口投与することとされた。

総投与症例 42 例 (プラセボ群 21 例及び 300mg/日群 21 例) 全例が安全性解析対象集団及び Full Analysis Set (以下、「FAS」) とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。

胃十二指腸運動機能に対する効果について、体外式超音波検査 (表 25) を用いた近位胃横断面積 (胃拡張能)、胃排出率 (胃排出能)、運動係数 (胃前庭部収縮能)、逆流係数 (十二指腸胃逆流) は表 26 及び表 27 のとおりであり、いずれもプラセボ群との間に大きな差は認められなかった。

<表 25 超音波試験手順の概要>

近位胃横断面積	被験者を仰臥位にし、脾臓が確認できる左腋窩の肋骨間で超音波キャリパーの位置を被験者の腹部に固定し測定
胃排出率	胃前庭部横断面積 (被験者を座位にし、腹部大動脈と上腸間膜動脈を同時に抽出した画像が確認できるように超音波キャリパーの位置を被験者の腹部に固定し測定) を、以下の式に当てはめ算出 胃排出率 (%) = (試験食*400 mL 摂取 6 分後の弛緩時の胃前庭部横断面積 - 試験食 400mL 摂取 15 分後の弛緩時の胃前庭部横断面積) / (400mL 摂取 6 分後の弛緩時の胃前庭部横断面積) × 100 *コンソメスープ
運動係数	各時点の胃前庭部横断面積を以下の式に当てはめ収縮率を算出 収縮率 (%) = (試験食 400mL 摂取 6~9 分後の最大弛緩時の胃前庭部横断面積 - 試験食 400mL 摂取 6~9 分後の最大収縮時の胃前庭部横断面積) / (400 mL 摂取 6~9 分後の最大弛緩時の胃前庭部横断面積) さらに、3 分間 (試験食 400mL 摂取 6~9 分後) で観察された胃前庭部収縮回数を頻度とし、以下の式に当てはめ、運動係数を算出 運動係数=収縮率×頻度
逆流係数	5 分間 (試験食 400mL 摂取 9~14 分後) で観察された十二指腸胃逆流回数を頻度とし、実測した逆流シグナルの幽門輪からの平均到達距離と共に以下の式に当てはめ算出 逆流係数=頻度×逆流シグナルの幽門輪からの平均到達距離
手順	<p>治療薬及び試験食の摂取方法：治療期開始前は、試験食摂取開始予定時刻の 30 分前に座位で、約 100mL の水を摂取し、30 分後に仰臥位で試験食 100mL を 3 分ごとに 4 回摂取。治療期終了時 (又は中止時) は、試験食摂取開始予定時刻の 30 分前に座位で治療薬を約 100mL の水で服用し、30 分後に仰臥位で試験食 100mL を 3 分ごとに 4 回摂取。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 試験食未摂取時の基準値、0、100、200、300 及び 400mL の試験食を累積摂取したときの定常に達した時の面積を測定 2. 試験食 400mL 摂取 6 分後の弛緩時の胃前庭部横断面積を測定。胃前庭部横断面において、試験食 400mL 摂取 6 分後の 3 分間における最大弛緩時並びに最大収縮時の胃前庭部横断面積、胃前庭部収縮回数を測定 3. 胃前庭部、幽門輪、十二指腸球部を同時に抽出した縦断面が確認できるように超音波キャリパーの位置を被験者の腹部に固定し、試験食 400mL 摂取 9 分後からの 5 分間における逆流シグナルの幽門輪からの平均到達距離、十二指腸胃逆流回数を測定 4. 腹部大動脈と上腸間膜動脈を同時に抽出した画像が確認できるように超音波キャリパーの位置を固定し、試験食 400mL 摂取 15 分後の弛緩時の胃前庭部横断面積を測定

⁴⁹ 表 31 参照

⁵⁰ 同意取得 6 ヶ月以上前より 7 症状 (上腹部痛、上腹部不快感、食後の膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感、悪心、嘔吐) のいずれかを繰り返し認め、同意取得前の 2 ヶ月間に、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 症状以上を認めている患者。さらに、超音波検査実施日の 1 日前から 7 日前までの 7 日間に 7 症状のうち、2 日 (2 回) 以上発現した中等度又は高度の症状が 2 症状以上 (食後の膨満感、上腹部膨満感、早期膨満感のいずれか 1 症状以上を含む) 認められた患者
ただし、胸やけを主訴とする患者、過敏性腸症候群の患者、観察期間中に中等度以上の胸やけがみられた患者は除く

<表 26 超音波検査による評価（近位胃横断面積（cm²））>

試験食摂取量		0mL	100mL	200mL	300mL	400mL
プラセボ群 (19例)	開始前	4.430±3.357	14.408±5.954	23.305±7.641	32.112±11.900	38.297±13.977
	終了時	3.898±2.600	13.205±5.124	22.088±5.269	29.563±7.712	37.764±10.274
	変化量	-0.532±3.589	-1.203±6.493	-1.216±7.311	-2.549±8.950	-0.533±10.503
300mg/日群 (19例)	開始前	3.230±2.774	15.968±6.937	24.328±7.823	30.553±10.108	35.703±12.383
	終了時	4.601±4.182	15.432±5.962	23.566±7.331	31.377±7.426	38.970±9.400
	変化量	1.371±4.387	-0.537±7.764	-0.763±9.905	0.824±11.016	3.267±13.859

平均値±標準偏差

検査時刻の不遵守等により検査データの前後比較ができないことから、各群2例が欠側として取り扱われた

<表 27 超音波検査による評価（胃排出率、運動係数、逆流係数）>

		胃排出率 (%)	運動係数	逆流係数
		プラセボ群 19例 300mg/日群 19例	プラセボ群 19例 300mg/日群 18例	プラセボ群 18例 300mg/日群 18例
プラセボ群	開始前	52.32±24.32	8.85±0.73	16.5±12.9
	終了時	57.74±23.73	8.78±1.31	18.7±15.2
	変化量	5.42±21.33	-0.07±1.46	2.2±18.7
300mg/日群	開始前	50.91±21.10	8.92±0.99	25.6±12.0
	終了時	65.43±21.94	8.99±0.48	29.3±21.1
	変化量	14.52±20.55	0.07±0.84	3.7±17.1

平均値±標準偏差

検査時刻の不遵守等により検査データの前後比較ができないことから、胃排出率については各群2例、運動係数についてはプラセボ群2例、300mg/日群3例、逆流係数については各群3例が欠側として取り扱われた

安全性について、有害事象はプラセボ群 33.3%（7/21例）及び300mg/日群 28.6%（6/21例）に認められ、副作用はプラセボ群 14.3%（3/21例）及び300mg/日群 19.0%（4/21例）に認められた。いずれかの群で2例以上に認められた有害事象は「血中プロラクチン増加」（プラセボ群 4.8%〈1/21例〉及び300mg/日群 9.5%〈2/21例〉）及び「血中トリグリセリド増加」（プラセボ群 0.0%〈0/21例〉及び300mg/日群 9.5%〈2/21例〉）であり、いずれかの群で2例以上に認められた副作用は「血中プロラクチン増加」（プラセボ群 4.8%〈1/21例〉及び300mg/日群 9.5%〈2/21例〉）のみであった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

(7) 海外マスバランス試験（5.3.3.1-3：試験番号 ██████████ <20███年███月>）

18歳以上45歳以下の健康成人男性（目標症例数6例）を対象に、本薬の¹⁴C標識体単回経口投与時のマスバランス、代謝物の特定、安全性を検討する目的で、非盲検試験が海外1施設で実施された。

用法・用量は、本薬の¹⁴C標識体及び非標識体の混合溶液600mgを単回経口投与することとされた。

総投与症例6例全例が薬物動態及び安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は66.7%（4/6例、「頭痛」2例、「軟便・血便排泄・痔核」1例及び「軟便」各1例）に認められ、副作用は66.7%（4/6例、「軟便」及び「頭痛」各2例）に認められた。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

薬物動態について、¹⁴C標識体投与後の最初の採血ポイントである0.25時間後の時点で血液及び血漿中に放射能が検出され、血漿中放射能及び血漿中未変化体のAUC_{last}（平均値）は、それぞれ2,122.1ng Eq・h/mL及び1,271.4ng・h/mLであり、血漿中の放射能に対する未変化体の割合は約60%であった。また、¹⁴C標識体投与216時間後までに、投与放射能のうち

尿中及び糞便中に排泄された放射能の割合はそれぞれ約 5.3%及び約 92.7%であった。

(8) QT/QTc 間隔への影響を検討した海外臨床試験 (5.3.3.1-4 : 試験番号 ■■■■■ <20■■■年■■■月~20■■■年■■■月>)

18 歳以上 50 歳以下の健康成人男女 (目標症例数 80 例) を対象に、本薬反復経口投与時の QTcF 間隔への影響を検討する目的で、無作為化二重盲検 (陽性対照のみ非盲検) 4 群 4 期クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、表 28 に示す 4 種類の投与群 (A~D) が設定され、各投与期の間には 5 日以上上の休薬期間が設定された。

<表 28 用法・用量>

投与群	用法・用量	
A	1~4 日目	プラセボ 1 日 3 回毎食前投与
	5 日目	プラセボ 1 日 1 回朝食前投与
B	1~4 日目	本薬 300mg 1 日 3 回毎食前投与 (900mg/日)
	5 日目	本薬 300mg 1 日 1 回朝食前投与
C	1~4 日目	本薬 900mg 1 日 3 回毎食前投与 (2,700mg/日)
	5 日目	本薬 900mg 1 日 1 回朝食前投与
D	1~4 日目	プラセボ 1 日 3 回毎食前投与
	5 日目	モキシフロキサシン 400mg 1 日 1 回朝食前投与

総投与症例 80 例のうち、治験中止となった 8 例 (同意撤回 (2 例)、有害事象 (2 例) 及び治験実施計画書からの逸脱 (4 例)) の治験中止時期に応じて、79 例が薬物解析対象集団⁵¹、73 例が心電図解析対象集団⁵²とされた。

QTcF 間隔のベースラインからの変化量 (最小二乗平均値) について、プラセボ群と 300mg/回群及び 900mg/回群との群間差の片側 95%信頼区間の上限が、全ての測定時点において 10msec 未満であり、QTc 間隔の延長作用は認められなかった。一方、投与 2 時間後及び 4 時間後でのプラセボ群とモキシフロキサシン群の群間差の片側 95%信頼区間下限は 5msec を超えており、分析感度は十分であることが確認された。

薬物動態について、本薬投与 5 日目の薬物動態パラメータは表 29 のとおりであった。

<表 29 本薬の薬物動態パラメータ>

	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	t _{max} (h)
300 mg/回群	74	156.47±64.131	740.14±266.609	3.19±1.571
900mg/回群	76	451.59±215.666	1,659.57±494.480	3.05±1.360

平均値±標準偏差

<審査の概略>

(1) 薬物相互作用について

in vitro 試験において、本薬の代謝には主に CYP2C8、CYP1A1、CYP3A4、UGT1A8、UGT1A9 が関与していることが示唆されている (「3. 非臨床に関する資料 (ii) 薬物動態試験成績の概要 <提出された資料の概略> (3) 代謝 6) 代謝に関与する CYP 分子種の検討、及び 7) 代謝に関与する UGT 分子種の検討」の項参照) が、機構は、これらの酵素を阻害する薬剤を本

⁵¹ 薬物動態担当者による判断の下、薬物動態パラメータを算出するためのサンプルを十分採取できた集団

⁵² プラセボ投与に加え、本薬又はモキシフロキサシンの投与を少なくとも 1 期完了した被験者

薬と併用した際に、本薬の薬物動態に影響を与える可能性について、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ヒト UGT 発現系ミクロソームを用いた検討において、未変化体は UGT1A8 及び UGT1A9 によって M-1 (未変化体のグルクロン酸抱合体) に代謝された (「3. 非臨床に関する資料 (ii) 薬物動態試験成績の概要 <提出された資料の概略> (3) 代謝 7) 代謝に関与する UGT 分子種の検討」の項参照)。UGT は臨床において薬物相互作用に関する報告が少ない代謝酵素であり、また、本薬は 2 つの UGT 分子種で代謝されることから、併用薬によりどちらか一方の酵素が阻害されたとしても、M-1 への代謝が完全に阻害されることはなく、安全性が懸念されるような血漿中未変化体濃度の上昇は起こりにくいと推察された。

一方、*in vitro* 試験において、未変化体から M-4 (脱イソプロピル体) への代謝については、CYP2C8 で最も高い生成量が認められ、次いで CYP1A1、CYP3A4 の順に高い生成量が認められた (「3. 非臨床に関する資料 (ii) 薬物動態試験成績の概要 <提出された資料の概略> (3) 代謝 6) 代謝に関与する CYP 分子種の検討」の項参照)。しかし、ヒト肝臓中 CYP 含量は、各 CYP 分子種によって異なり、CYP2C8 含量は 64pmol CYP/mg に対して、CYP3A4 含量は 108pmol CYP/mg と高濃度に発現しており、また CYP1A1 は誘導されない限り、ごく少量しか発現していない (Biochem Pharmacol. 56: 377-387, 1998、Biochem Pharmacol. 57: 465-480, 1999)。したがって、M-4 への代謝は主に CYP2C8 及び CYP3A4 の影響を受けることが考えられた。ただし、マスバランス試験から、本薬の投与量に対する M-2 及び M-4 の尿中及び糞便中排泄率は合計で 4.98% と低く、かつ、主として 2 種類の代謝酵素で代謝されると考えられることから、いずれかの酵素が完全に阻害されたとしても、体内動態に大きく影響することはないと考えた。

その他、長期投与試験 () の PPK 解析において、薬物動態パラメータの個体間変動の共変量候補として検討された「併用薬の有無」は CL/F に対して有意に影響を与える因子ではなく、さらに、後期第 II 相試験 ()、第 III 相試験 () 及び長期投与試験 () において、CYP3A4 及び UGT1A9 の基質となる、又は阻害する代表的な薬剤と本薬との併用例における有害事象の発現状況を確認したが、臨床上大きな問題となるような事象は認められなかった。

以上より、本薬の主代謝酵素の基質となる又は阻害する薬剤と本薬を併用した場合に、本薬の薬物動態に大きく影響を与える可能性は低いと考えた。

機構は、申請者の説明は受入れ可能と考えるが、本薬の主な代謝酵素について添付文書において適切に情報提供する必要があると考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性の主な評価資料として、国内第 II 相試験 3 試験、国内第 III 相試験及び長期投与試験の計 5 試験の成績が提出された (表 30)。また、各臨床試験では表 31 の定義による

FD 患者が対象とされ、有効性の評価は表 32 に示した判定基準が用いられた。

<表 30 提出された臨床試験の概略>

試験区分	試験デザイン (投与期間)	用量	対象	主要評価項目又は主な評価項目の試験成績
P II a 試験	プラセボ対照無作為化 二重盲検比較試験 (4 週間)	プラセボ 本薬 150mg/日 本薬 300mg/日 本薬 900mg/日	Rome II 基準によ って定義された FD 患者	最終調査時点の被験者の印象 (良くなった割合) (FAS) プラセボ群: 64.5% (20/31 例) 150mg/日群: 75.0% (24/32 例) 300mg/日群: 84.8% (28/33 例) 900mg/日群: 76.7% (23/30 例)
P II b 1 試験	プラセボ対照無作為化 二重盲検比較試験 (4 週間)	プラセボ 本薬 300mg/日 本薬 900mg/日	Rome II 基準によ って定義された FD 患者	最終調査時点の被験者の印象の改善率 (FAS) プラセボ群: 41.7% (43/103 例) 300mg/日群: 51.5% (52/101 例) 900mg/日群: 49.5% (50/101 例)
P II b 2 試験	プラセボ対照無作為化 二重盲検比較試験 (4 週間)	プラセボ 本薬 150mg/日 本薬 300mg/日 本薬 900mg/日	Rome II 基準によ って定義された FD 患者	最終調査時点の被験者の印象の改善率 (FAS) プラセボ群: 49.1% (55/112 例) 150mg/日群: 48.7% (56/115 例) 300mg/日群: 58.3% (63/108 例) 900mg/日群: 56.9% (66/116 例)
P III 試験	プラセボ対照無作為化 二重盲検比較試験 (4 週間)	プラセボ 本薬 300mg/日	Rome III 基準によ って定義された FD 患者	治療期最終調査時点の被験者の印象の改善率 (FAS) プラセボ群: 34.8% (154/442 例) 300mg/日群: 52.2% (235/450 例) 治療期最終調査時点の 3 症状消失率 (FAS) プラセボ群: 9.0% (40/442 例) 300mg/日群: 15.3% (69/450 例)
長期投 与試験	非盲検非対照試験 (24 週間、最長 48 週間)	本薬 300mg/日	Rome III 基準によ って定義された FD 患者	治療期 24 週時の被験者の印象の改善率 (FAS) 300mg/日群: 48.9% (69/141 例) 治療期最終評価時 (8 週まで) の 3 症状消失 (FAS) 300mg/日群: 10.9% (44/405 例)

<表 31 FD の定義の概要>

	Rome II	Rome III	試験の対象とされた FD ^{a)}
病悩期間	過去 12 ヶ月のうち、持続する 必要はないが、最低 12 週 以上にわたり、以下の症状を 有する	6 ヶ月以上前から症状があ り、最近 3 ヶ月は下記の基準 を満たす	同意取得 6 ヶ月以上前より以下の症状に該当す る
症状	持続性又は再発性の消化器 症状 (上腹部の正中線上の痛 み又は不快感) があり、過敏 性腸症候群ではない	以下の項目を 1 つ以上有する ・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	以下の項目が 1 つ以上あること ・食後の膨満感 ・早期満腹感 ・上腹部痛 ・上腹部不快感
器質的疾患	上記の症状を説明できるよ うな (上部消化管内視鏡検査 により確認された) 器質的疾 患がみられない	症状の原因となりそうな器 質的疾患 (上部消化管内視鏡 検査を含む) が確認されない	上部消化管内視鏡検査で自覚症状の原因とな りえる器質的疾患が確認された場合は除外
分類	・潰瘍症状型 ・運動不全型 ・非特異型	・心窩部痛症候群 ・食後愁訴症候群	P III 試験では、Rome III の FD の分類体系のうち、 食後愁訴症候群の症状が主である患者が対象
P III 試験及び長期投与試験の主な選択基準			<ul style="list-style-type: none"> 同意取得 3 ヶ月前より 8 症状 (上腹部痛、上腹部不快感、食後の膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感、悪心、嘔吐、過度のげっぷ) のうち 2 症状以上 (ただし、食後の膨満感、早期満腹感のいずれか 1 症状以上を含む) を繰り返し認めている 同意取得時に確認した主訴が、8 症状のうち食後の膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感のいずれかである 観察期間中の 7 日間において、食後の膨満感、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が 2 日 (2 回) 以上発現 (症状は、なし、軽度、中等度、高度の 4 段階で評価) 上部消化管内視鏡検査実施日 (長期投与試験は症例本登録時) に確認した主訴が、食後の膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感のいずれかである
P III 試験及び長期投与試験の主な除外基準			同意取得前 12 週間以内に胸やけを認めた患者 過敏性腸症候群を合併している患者 観察期間中に胸やけを認めた患者

a) P II a、P II b 1 及び P II b 2 試験については、各試験の概略を参照

<表 32 有効性評価項目の判定基準>

評価項目	該当試験	評価方法
被験者の印象	PⅡa 試験	被験者が1週ごと（又は中止時）に症状日誌を用いて、「観察期間中（同意取得日から上部消化管内視鏡検査実施前日まで）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？」の質問に対し、3段階（良くなった・変わらない・悪くなった）で回答。解析対象集団に対する「良くなった」割合が算出された。
	PⅡb1 試験 PⅡb2 試験 PⅢ試験 長期投与試験	被験者が1週ごと（又は中止時）に症状日誌を用いて、「観察期間中（同意取得日から上部消化管内視鏡検査実施前日まで）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？」の質問に対し、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・非常に悪くなった）で回答。「非常に良くなった」及び「良くなった」を「改善」と定義し、解析対象集団に対する改善例の割合が「改善率」とされた。
3症状消失	PⅢ試験 長期投与試験	治療期最終調査時点の「食後の膨満感」、「上腹部膨満感」及び「早期満腹感」の3症状のすべての消失を「消失」と定義し、解析対象集団に対する消失例の割合が「3症状消失率」とされた。

(1) 第Ⅱ相試験

1) 前期第Ⅱ相試験（5.3.5.1-1：試験番号 ██████████ 〈以下、「PⅡa 試験」〉 <20██年██月～20██年██月>）

20歳以上79歳以下の RomeⅡ基準に準ずる FD 患者⁵³（目標症例数 120 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が国内 20 施設で実施された。

用法・用量は、8～14 日間の観察期の後、治療期としてプラセボ、本薬 150mg、300mg 又は 900mg を 1 日 3 回に分けて毎食前に 28 日間経口投与することとされた。

治験薬が投与された 127 例（プラセボ群 32 例、150mg/日群 32 例、300mg/日群 33 例及び 900mg/日群 30 例）全例が安全性解析対象集団とされた。また、治験薬の服薬が 7 日未満であったプラセボ群の 1 例を除外した 126 例（プラセボ群 31 例、150mg/日群 32 例、300mg/日群 33 例及び 900mg/日群 30 例）が FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。

有効性について、最終調査時点⁵⁴の被験者の印象⁵⁵及び医師による評価⁵⁶は表 33 のとおりであった。

<表 33 最終調査時点における被験者の印象及び医師による評価（FAS）>

被験者の印象	プラセボ群 (31 例)	150mg/日群 (32 例)	300mg/日群 (33 例)	900mg/日群 (30 例)
良くなった	64.5% (20 例)	75.0% (24 例)	84.8% (28 例)	76.7% (23 例)
変わらない	32.3% (10 例)	21.9% (7 例)	15.2% (5 例)	23.3% (7 例)
悪くなった	3.2% (1 例)	3.1% (1 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)
医師による評価	プラセボ群 ^{a)} (30 例)	150mg/日群 ^{a)} (31 例)	300mg/日群 (33 例)	900mg/日群 (30 例)
改善	70.0% (21 例)	77.4% (24 例)	93.9% (31 例)	76.7% (23 例)
不変	30.0% (9 例)	22.6% (7 例)	6.1% (2 例)	23.3% (7 例)
悪化	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)

a) 併用薬違反のため欠測扱いとされた症例が除外された

⁵³ 同意取得前の 2 ヶ月間に、8 症状（上腹部痛、上腹部不快感、食後の膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感、悪心、嘔吐、過度のげっぷ）のうちいずれかの症状があり、2 症状以上が観察期間中に認められ、その程度が中等度以上の患者ただし、過敏性腸症候群の患者、観察期間中に中等度以上の胸やけがみられた患者は除く

⁵⁴ 4 週時点又は中止時

⁵⁵ 1 週ごと（又は中止時）に症状日誌を用いて、被験者自身が 3 段階（観察期間中に比べ、この 1 週間で胃の調子が良くなった・変わらない・悪くなった）で回答し、解析対象集団に対する「良くなった」患者の割合

⁵⁶ 4 週時点又は中止後の被験者来院日に、症状日誌及び問診結果を総合的に判断し、3 段階（改善・不変・悪化）で評価

安全性について、有害事象はプラセボ群 68.8% (22/32 例)、150mg/日群 56.3% (18/32 例)、300mg/日群 60.6% (20/33 例) 及び 900mg/日群 56.7% (17/30 例) に認められ、副作用はプラセボ群 21.9% (7/32 例)、150mg/日群 18.8% (6/32 例)、300mg/日群 15.2% (5/33 例) 及び 900mg/日群 26.7% (8/30 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 34 及び表 35 のとおりであった。死亡例は認められず、重篤な有害事象は 300mg/日群で「喘息」が 1 例認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

＜表 34 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象＞

	プラセボ群 (32 例)		150mg/日群 (32 例)		300mg/日群 (33 例)		900mg/日群 (30 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	68.8%	22	56.3%	18	60.6%	20	56.7%	17
血中トリグリセリド増加	18.8%	6	9.4%	3	9.1%	3	10.0%	3
鼻咽頭炎	3.1%	1	6.3%	2	9.1%	3	0.0%	0
下痢	0.0%	0	3.1%	1	9.1%	3	3.3%	1
血中プロラクチン増加	9.4%	3	6.3%	2	3.0%	1	13.3%	4
上気道の炎症	6.3%	2	6.3%	2	3.0%	1	3.3%	1
γGTP 増加	6.3%	2	6.3%	2	3.0%	1	0.0%	0
白血球数増加	6.3%	2	6.3%	2	3.0%	1	0.0%	0
血中カリウム減少	3.1%	1	6.3%	2	0.0%	0	0.0%	0
血中プロラクチン減少	3.1%	1	6.3%	2	0.0%	0	0.0%	0
浮動性めまい	3.1%	1	0.0%	0	0.0%	0	6.7%	2
白血球数減少	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	6.7%	2
ALT 増加	6.3%	2	0.0%	0	0.0%	0	3.3%	1

MedDRA/J ver.7.1J

＜表 35 いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用＞

	プラセボ群 (32 例)		150mg/日群 (32 例)		300mg/日群 (33 例)		900mg/日群 (30 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	21.9%	7	18.8%	6	15.2%	5	26.7%	8
血中プロラクチン増加	6.3%	2	6.3%	2	3.0%	1	10.0%	3
血中プロラクチン減少	0.0%	0	6.3%	2	0.0%	0	0.0%	0
ALT 増加	6.3%	2	0.0%	0	0.0%	0	3.3%	1

MedDRA/J ver.7.1J

2) 後期第Ⅱ相試験 1 (5.3.5.1-2 : 試験番号 █████ (以下、「PⅡb1 試験」) <20██年██月～20██年██月>)

20 歳以上 79 歳以下の Rome II 基準に準ずる FD 患者⁵⁷ (目標症例数 300 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が国内 33 施設で実施された。

用法・用量は、8 日間の観察期の後、治療期としてプラセボ、本薬 300mg 又は 900mg を 1 日 3 回に分けて毎食前に 28 日間経口投与することとされた。

治験薬が投与された 322 例 (プラセボ群 107 例、300mg/日群 104 例及び 900mg/日群 111 例) のうち、治験責任医師等が治験継続困難と判断した 900mg/日群の 1 例⁵⁸を除く 321 例 (プラセボ群 107 例、300mg/日群 104 例及び 900mg/日群 110 例) が安全性解析対象集団とされた。

⁵⁷ 同意取得前の 2 ヶ月間に、8 症状 (上腹部痛、上腹部不快感、食後の膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感、悪心、嘔吐、過度のげっぷ) のうちいずれかの症状があり、2 症状以上が観察期間中に認められ、その程度が中等度以上の患者ただし、胸やけを主訴とする患者、過敏性腸症候群の患者、観察期間中に中等度以上の胸やけがみられた患者は除く

⁵⁸ 治療移行後、一度も来院せず、電話にて治験薬服薬の事実を確認したが、服薬・症状日誌を紛失し、服薬状況等の詳細が不明であり、安全性に関する情報が得られていない症例

また、治験薬が投与された 322 例のうち、900mg/日群の 5 例⁵⁹を除外した 317 例（プラセボ群 107 例、300mg/日群 104 例及び 900mg/日群 106 例）が FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である「最終調査時点⁵⁴の被験者の印象の改善率⁶⁰」に関する結果は表 36 のとおりであり、プラセボ群、300mg/日群、900mg/日群に対し (-2, 1, 1)、(-1, 1, 0)、(-1, 0, 1) の対比を用いた Cochran-Armitage 検定を実施した結果、統計学的に有意な結果は認められなかった（それぞれ調整済み p 値は p=0.272、p=0.324、p=0.474、有意水準両側 5%、標本再抽出法により検定の多重性を調整）。

＜表 36 最終調査時点における被験者の印象に関する結果 (FAS) ＞

被験者の印象	プラセボ群 (107 例)	300mg/日群 (104 例)	900mg/日群 (106 例)
解析例数 ^{a)}	103 例	101 例	101 例
非常に良くなった	12.6% (13 例)	16.8% (17 例)	11.9% (12 例)
良くなった	29.1% (30 例)	34.7% (35 例)	37.6% (38 例)
少し良くなった	35.9% (37 例)	32.7% (33 例)	33.7% (34 例)
変わらない	19.4% (20 例)	12.9% (13 例)	14.9% (15 例)
少し悪くなった	1.9% (2 例)	3.0% (3 例)	2.0% (2 例)
悪くなった	1.0% (1 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)
非常に悪くなった	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)
改善率 [95%信頼区間]	41.7% [32.6%, 51.3%]	51.5% [41.8%, 60.9%]	49.5% [39.9%, 59.0%]
調整済み p 値 ^{b,c)}	(-2, 1, 1) : p=0.272、(-1, 1, 0) : p=0.324、(-1, 0, 1) : p=0.474		

a) 併用禁止薬が服用された症例、又は被験者が評価を実施しなかった症例（プラセボ群 4 例、300mg/日群 3 例、900mg/日群 5 例）が欠測として取り扱われた

b) プラセボ群、300mg/日群、900mg/日群に対し、(-2, 1, 1)、(-1, 1, 0)、(-1, 0, 1) の対比を用いた Cochran-Armitage 検定、有意水準両側 5%

c) 標本再抽出法により検定の多重性を調整した p 値

安全性について、有害事象はプラセボ群 50.5% (54/107 例)、300mg/日群 59.6% (62/104 例)、900mg/日群 48.2% (53/110 例) に認められ、副作用はプラセボ群 22.4% (24/107 例)、300mg/日群 26.9% (28/104 例) 及び 900mg/日群 20.0% (22/110 例) に認められた。いずれかの群で 2.0%以上に認められた有害事象及び副作用は表 37 及び表 38 のとおりであった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

⁵⁹ 治験薬の服用が 7 日未満 3 例、服薬状況不明 1 例、除外基準に抵触した（同意取得前より試験終了まで併用禁止薬が服用されていた）症例 1 例

⁶⁰ 「観察期間中に比べ、非常に良くなった」及び「観察期間中に比べ、良くなった」症例を「改善例」とし、解析対象集団に対する改善例の割合が「改善率」とされた

<表 37 いずれかの群で 2.0%以上に認められた有害事象>

	プラセボ群 (107 例)		300mg/日群 (104 例)		900mg/日群 (110 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	50.5%	54	59.6%	62	48.2%	53
血中トリグリセリド増加	10.3%	11	12.5%	13	7.3%	8
血中プロラクチン増加	4.7%	5	12.5%	13	5.5%	6
下痢	4.7%	5	8.7%	9	5.5%	6
頭痛	4.7%	5	7.7%	8	2.7%	3
血中ビリルビン増加	3.7%	4	5.8%	6	3.6%	4
ALT 増加	3.7%	4	5.8%	6	1.8%	2
γGTP 増加	2.8%	3	4.8%	5	3.6%	4
血中カリウム減少	3.7%	4	3.8%	4	2.7%	3
傾眠	0.9%	1	2.9%	3	1.8%	2
白血球数増加	0.0%	0	2.9%	3	0.9%	1
鼻咽頭炎	2.8%	3	1.9%	2	4.5%	5
湿疹	0.0%	0	1.9%	2	2.7%	3
血中尿酸増加	0.9%	1	1.0%	1	2.7%	3
悪心	2.8%	3	1.9%	2	0.0%	0
月経困難症	4.7%	5	1.0%	1	0.0%	0

MedDRA/J ver.8.1

<表 38 いずれかの群で 2.0%以上に認められた副作用>

	プラセボ群 (107 例)		300mg/日群 (104 例)		900mg/日群 (110 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	22.4%	24	26.9%	28	20.0%	22
血中プロラクチン増加	3.7%	4	10.6%	11	3.6%	4
下痢	1.9%	2	2.9%	3	2.7%	3
ALT 増加	0.9%	1	2.9%	3	1.8%	2

MedDRA/J ver.8.1

3) 後期第Ⅱ相試験 2 (5.3.5.1-3 : 試験番号 ██████████ (以下、「PIIb2 試験」) <20██年██月~20██年██月>)

20 歳以上 79 歳以下の Rome II 基準に準ずる FD 患者⁶¹ (目標症例数 440 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が国内 46 施設で実施された。

用法・用量は、8 日間の観察期の後、治療期としてプラセボ、本薬 150mg、300mg 又は 900mg を 1 日 3 回に分けて毎食前に 28 日間経口投与することとされた。

治験薬が投与された 461 例 (プラセボ群 115 例、150mg/日群 117 例、300mg/日群 111 例及び 900mg/日群 118 例) のうち、7 例⁶²を除く 454 例 (プラセボ群 112 例、150mg/日群 116 例、300mg/日群 109 例及び 900mg/日群 117 例) が安全性解析対象集団とされた。また、治験薬が投与された 461 例のうち、10 例⁶³を除く 451 例 (プラセボ群 112 例、150mg 群/日 115 例、300mg/日群 108 例及び 900mg/日群 116 例) が FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とさ

⁶¹ 同意取得 6 ヶ月以上前より、7 症状 (上腹部痛、上腹部不快感、食後の膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感、悪心、嘔吐) のいずれかを繰り返し認め、同意取得前の 2 ヶ月間に、2 週以上にわたり、7 症状のうち 2 症状以上を認めている患者。さらに、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 日 (2 回) 以上発現した中等度又は高度の症状が 2 症状以上 (食後の膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感のいずれか 1 症状以上を含む) 認められた患者。

ただし、同意取得前 2 ヶ月以内に胸やけを認めている患者、過敏性腸症候群の患者、観察期間中に胸やけが認められた患者は除く

⁶² 二重登録が確認され、症例検討会の結果、データの信頼性に欠けると判断された 6 例、及び治療期移行後に一度も来院せず治験中止となった 1 例

⁶³ 二重登録例 6 例、治験薬の服薬が 7 日未満 3 例、除外基準に抵触した (器質的疾患があることが判明した) 症例 1 例

れた。

有効性について、主要評価項目である「最終調査時点⁵⁴における被験者の印象の改善率⁶⁰」に関する結果は表 39 のとおりであり、プラセボ群、150mg/日群、300mg/日群、900mg/日群に対し、(-3, -1, 1, 3) 及び (-5, -1, 3, 3) の対比を用いた Cochran-Armitage 検定を実施した結果、統計学的に有意な結果は認められなかった（それぞれ調整済み片側 p 値は p=0.075 及び p=0.069、有意水準片側 2.5%、標本再抽出法により検定の多重性を調整）。

<表 39 最終調査時点における被験者の印象に関する結果 (FAS) >

被験者の印象	プラセボ群 (112 例)	150mg/日群 (115 例)	300mg/日群 (108 例)	900mg/日群 (116 例)
非常に良くなった	15.2% (17 例)	10.4% (12 例)	17.6% (19 例)	21.6% (25 例)
良くなった	33.9% (38 例)	38.3% (44 例)	40.7% (44 例)	35.3% (41 例)
少し良くなった	38.4% (43 例)	33.0% (38 例)	28.7% (31 例)	30.2% (35 例)
変わらない	12.5% (14 例)	14.8% (17 例)	12.0% (13 例)	12.1% (14 例)
少し悪くなった	0.0% (0 例)	2.6% (3 例)	0.9% (1 例)	0.9% (1 例)
悪くなった	0.0% (0 例)	0.9% (1 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)
非常に悪くなった	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)
改善率	49.1%	48.7%	58.3%	56.9%
[95%信頼区間]	[40.0%, 58.2%]	[39.7%, 57.7%]	[48.9%, 67.1%]	[47.8%, 65.5%]
調整済み片側 p 値 ^{a, b)}	(-3, -1, 1, 3) : p=0.075、 (-5, -1, 3, 3) : p=0.069			

a) プラセボ群、150mg/日群、300mg/日群及び900mg/日群に対し、(-3, -1, 1, 3) 及び (-5, -1, 3, 3) の対比を用いた Cochran-Armitage 検定、有意水準片側 2.5%

b) 標本再抽出法により検定の多重性を調整した p 値

安全性について、有害事象はプラセボ群 50.9% (57/112 例)、150mg/日群 57.8% (67/116 例)、300mg/日群 55.0% (60/109 例) 及び 900mg/日群 50.4% (59/117 例) に認められ、副作用はプラセボ群 15.2% (17/112 例)、150mg/日群 21.6% (25/116 例)、300mg/日群 21.1% (23/109 例) 及び 900mg/日群 17.9% (21/117 例) に認められた。いずれかの群で 2.0% 以上に認められた有害事象及び副作用を表 40 及び表 41 のとおりであった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

<表 40 いずれかの群で 2.0% 以上に認められた有害事象>

	プラセボ群 (112 例)		150mg/日群 (116 例)		300mg/日群 (109 例)		900mg/日群 (117 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	50.9%	57	57.8%	67	55.0%	60	50.4%	59
鼻咽頭炎	3.6%	4	6.0%	7	9.2%	10	6.0%	7
血中トリグリセリド増加	11.6%	13	13.8%	16	8.3%	9	13.7%	16
悪心	7.1%	8	2.6%	3	7.3%	8	1.7%	2
血中ビリルビン増加	0.9%	1	1.7%	2	6.4%	7	3.4%	4
嘔吐	3.6%	4	3.4%	4	5.5%	6	2.6%	3
血中プロラクチン増加	1.8%	2	3.4%	4	5.5%	6	2.6%	3
消化不良	5.4%	6	4.3%	5	4.6%	5	1.7%	2
下痢	6.3%	7	2.6%	3	4.6%	5	2.6%	3
便秘	0.9%	1	3.4%	4	2.8%	3	0.0%	0
ALT 増加	0.0%	0	3.4%	4	2.8%	3	0.0%	0
γGTP 増加	3.6%	4	0.9%	1	2.8%	3	3.4%	4
おくび	2.7%	3	2.6%	3	1.8%	2	1.7%	2
血小板数増加	0.0%	0	2.6%	3	1.8%	2	0.0%	0
月経困難症	2.7%	3	4.3%	5	0.9%	1	3.4%	4
頭痛	3.6%	4	2.6%	3	0.9%	1	2.6%	3
上腹部痛	3.6%	4	1.7%	2	0.9%	1	5.1%	6
白血球数増加	0.9%	1	0.9%	1	0.9%	1	2.6%	3
咽喉頭疼痛	0.0%	0	1.7%	2	2.8%	3	0.9%	1
腹部不快感	2.7%	3	0.9%	1	0.9%	1	0.9%	1
咽頭炎	3.6%	4	1.7%	2	0.0%	0	0.0%	0

MedDRA/J ver.10.0

<表 41 いずれかの群で 2.0%以上に認められた副作用>

	プラセボ群 (112 例)		150mg/日群 (116 例)		300mg/日群 (109 例)		900mg/日群 (117 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	15.2%	17	21.6%	25	21.1%	23	17.9%	21
血中プロラクチン増加	0.9%	1	3.4%	4	4.6%	5	2.6%	3
下痢	0.9%	1	0.9%	1	4.6%	5	0.9%	1
便秘	0.9%	1	2.6%	3	1.8%	2	0.0%	0
γGTP 増加	2.7%	3	0.0%	0	0.9%	1	2.6%	3
血中トリグリセリド増加	3.6%	4	2.6%	3	0.0%	0	4.3%	5

MedDRA/J ver.10.0

(2) 第Ⅲ相試験

1) 第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-4 : 試験番号 ████████ (以下、「PⅢ試験」) <20██ 年 █ 月~20██ 年 █ 月>)

20 歳以上 64 歳以下の RomeⅢ 基準に準ずる FD 患者⁶⁴ (目標症例数 820 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が国内 67 施設で実施された。

用法・用量は、観察期 (8 日間) の後、治療期としてプラセボ又は本薬 300mg を 1 日 3 回に分けて毎食前に 28 日間経口投与することとされた。また、治療期終了後、無治療の後観察期間 (28 日間) が設定された。

総投与症例 892 例 (プラセボ群 442 例及び 300mg/日群 450 例) 全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。

有効性について、「治療期最終調査時点⁶⁵の被験者の印象の改善率⁶⁰」及び「治療期最終調査時点の 3 症状消失率⁶⁶」が主要評価項目とされ、2 つ主要評価項目において共に 300mg/日群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差が認められた場合に、300mg/日群のプラセボ群に対する優越性が示されたと判断することとされた。その結果は表 42 のとおりであり、いずれの評価項目についても 300mg/日群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差が認められた (それぞれ $p < 0.001$ 及び $p = 0.004$ 、Fisher の直接確率法、有意水準両側 5%)。

<表 42 治療期最終調査時点における有効性 (FAS) >

	プラセボ群 (442 例)	300mg/日群 (450 例)
改善例	154 例	235 例
被験者の印象の改善率 [95%信頼区間]	34.8% [30.5%, 39.3%]	52.2% [47.6%, 56.7%]
改善率の群間差 [95%信頼区間]	-	17.4% [11.0%, 23.7%]
p 値 ^{a)}	-	$p < 0.001$
3 症状消失例	40 例	69 例
3 症状消失率 [95%信頼区間]	9.0% [6.7%, 12.0%]	15.3% [12.2%, 18.9%]
3 症状消失率の群間差 [95%信頼区間]	-	6.3% [2.1%, 10.5%]
p 値 ^{a)}	-	$p = 0.004$

a) Fisher の直接確率法、有意水準両側 5%

安全性について、有害事象はプラセボ群 60.4% (267/442 例) 及び 300mg/日群 56.0% (252/450

⁶⁴ 表 31 参照

⁶⁵ 治療期でデータが存在する最終時点

⁶⁶ 治療期最終調査時点の「食後の膨満感」、「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「消失」とし、消失例の解析対象集団に対する割合が「3 症状消失率」とされた

例)に認められ、副作用はプラセボ群 18.1% (80/442 例) 及び 300mg/日群 16.9% (76/450 例) に認められた。いずれかの群で 2.0%以上に認められた有害事象を表 43 に示した。いずれかの群で 2.0%以上に認められた副作用は「血中プロラクチン増加」(プラセボ群 4.8% <21/442 例> 及び 300mg/日群 3.6% <16/450 例>) 及び「下痢」(プラセボ群 2.3% <10/442 例> 及び 300mg/日群 1.6% <7/450 例>) のみであった。死亡例は認められず、重篤な有害事象は 300mg/日群で認められた「椎間板障害」の 1 例のみであり、治験薬との因果関係は否定された。

<表 43 いずれかの群で 2.0%以上に認められた有害事象>

	プラセボ群 (442 例)		300mg/日群 (450 例)	
	発現率	例数	発現率	例数
全体	60.4%	267	56.0%	252
血中トリグリセリド増加	20.6%	91	18.9%	85
鼻咽頭炎	9.3%	41	8.7%	39
γGTP 増加	6.3%	28	7.1%	32
血中プロラクチン増加	6.8%	30	4.7%	21
下痢	4.1%	18	4.7%	21
血中ビリルビン増加	4.1%	18	4.2%	19
ALT 増加	3.8%	17	4.0%	18
消化不良	3.6%	16	3.8%	17
白血球数増加	4.8%	21	3.1%	14
嘔吐	2.5%	11	2.9%	13
AST 増加	2.9%	13	2.2%	10
便秘	1.4%	6	2.2%	10
血中尿酸増加	2.0%	9	1.8%	8
悪心	2.5%	11	1.3%	6

MedDRA/J ver.13.0

2) 長期投与試験 (5.3.5.2-1 : 試験番号 ██████████ <20██年██月~20██年██月>)

20 歳以上 79 歳以下の Rome III 基準に準ずる FD 患者⁶⁷ (目標症例数 330 例以上) を対象に、本薬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目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 32 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 300mg を 1 日 3 回に分けて毎食前に 24 週間経口投与することとされた。また、25 週以降の継続を希望する被験者は、治験責任医師等が 24 週時点で継続の可否を判断し、最長 48 週間まで投与が可能とされた。なお、4 週ごとの来院時に表 44 の基準に従って休薬、再服薬及び中止の判断をすることとされた。

<表 44 休薬及び再服薬等の基準>

<p><休薬基準> 4 週ごとの来院時 (4~44 週時) に「被験者の印象」が 4 週のうち後 3 週で「非常に良くなった」又は「良くなった」の評価であった被験者</p>
<p><再服薬基準> 4 週ごとの来院時 (4~44 週時) に以下のすべてを満たす被験者 <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 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>
<p><主な中止基準> 4 週ごとの来院時 (4~44 週) に、以下の基準を満たす被験者 <ul style="list-style-type: none"> ・治験薬服薬中に、4 週のうち後 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 (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) </p>

⁶⁷ 表 31 参照

総投与症例 409 例のうち二重登録の 1 例を除いた 408 例が安全性解析対象集団とされ、さらに有効性評価項目のない 3 例を除いた 405 例が FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。なお、本試験における治験薬の服薬日数（中央値 [最小値, 最大値]、平均値±標準偏差）は、休薬基準による休薬日数を除いた場合、83.0 日（4 日, 336 日）、102.9±77.91 日であった。

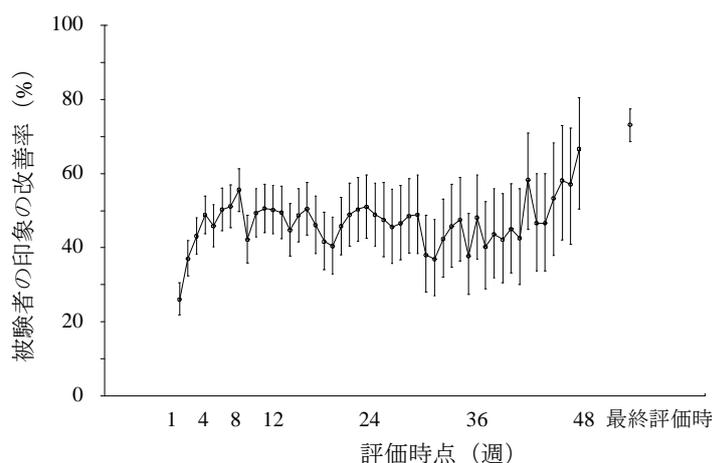
安全性について、有害事象は 72.5%（296/408 例）に認められ、副作用は 11.5%（47/408 例）に認められた。2.0%以上に認められた有害事象は表 45 のとおりであった。2.0%以上に認められた副作用は、「便秘」及び「下痢」（いずれも 2.2%（9/408 例））であった。死亡例は認められず、重篤な有害事象は「腓癌・ALT 増加・AST 増加・血中ビリルビン増加」⁶⁸、「ALT 増加」、「AST 増加」、「細菌性髄膜炎」が各 1 例に認められ、このうち「ALT 増加」の 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

<表 45 2.0%以上に認められた有害事象>

	発現率	例数		発現率	例数
全体	72.5%	296	頭痛	3.4%	14
鼻咽頭炎	25.7%	105	便秘	3.2%	13
血中トリグリセリド増加	24.8%	101	咽頭炎	2.9%	12
γGTP 増加	7.4%	30	血中カリウム増加	2.2%	9
白血球数増加	6.6%	27	血中プロラクチン増加	2.2%	9
下痢	6.4%	26	背部痛	2.2%	9
ALT 増加	6.1%	25	血中カリウム減少	2.0%	8
血中ビリルビン増加	4.2%	17	白血球数減少	2.0%	8
AST 増加	3.4%	14			

MedDRA/J ver.11.0、408 例

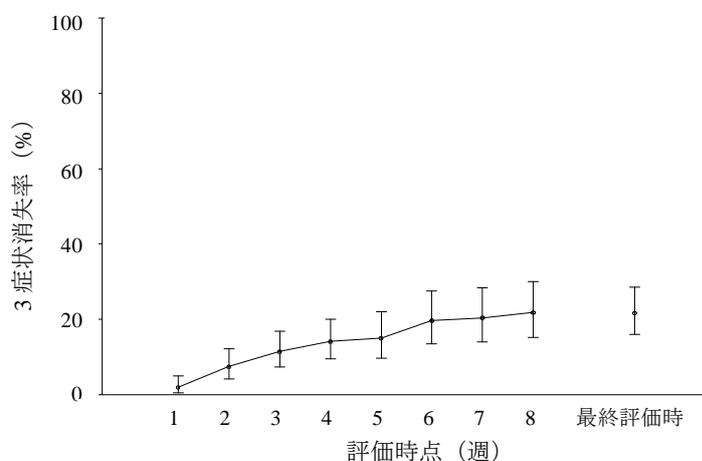
有効性について、評価時点ごとの被験者の印象の改善率⁶⁰（48 週まで及び治療期最終評価時）及び 3 症状消失率⁶⁶（8 週まで及び治療期最終評価時）の推移は図 1 及び図 2 のとおりであった。



評価時点	1 週	4 週	8 週	12 週	24 週	36 週	48 週	最終評価時
症例数 (例数)	403	395	302	239	141	81	42	403

<図 1 被験者の印象の改善率 (%) の推移 [95%信頼区間] >

⁶⁸ 当該症例は治験中止後 93 日目に「腓癌」により死亡が認められたが、治験薬投与前から癌が存在していた可能性が高く、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断されている



評価時点	1週	2週	3週	4週	5週	6週	7週	8週	最終評価時
症例数 (例)	405	402	401	396	319	304	303	302	405

<図 2 3 症状消失率 (%) の推移 [95%信頼区間] >

<審査の概略>

(1) 機能性ディスぺプシアについて

申請者は、FD について以下のように説明している。

1) 疾患概念について

1987年、アメリカ消化器病学会にて消化器疾患の新しい概念として Non-Ulcer Dyspepsia (以下、「NUD」) が提唱された (The Lancet 331: 576-579, 1988)。NUD は、上腹部愁訴 (上腹部の痛み、不快感、膨満感、嘔気、むかつき等) を慢性的に有するにもかかわらず、その原因となる器質的疾患が否定された自覚症状を主体とする症候群と定義された。しかし、Non-Ulcer という表現は、癌等の潰瘍以外の器質的疾患を伴う上腹部愁訴が含まれるか否かが不明確であり混乱を招くこと、また Gastroesophageal Reflux Disease (以下、「GERD」) として診断されるむかつきなどの症状が上腹部愁訴に含まれることが問題視された。そのような状況下、「器質的病変を伴わず消化器症状を起こす病態」の診断基準と治療法を確立するため、1988年にローマで開催された国際消化器病学会を契機に、Rome 委員会が組織され、上記の病態を Functional Gastrointestinal Disorders (以下、「FGID」) と定義し、1994年にその分類と診断基準を Rome I として提唱した。Rome I では、むかつき等の GERD 型の症状を除いた上腹部愁訴を有する集団が Functional Dyspepsia (機能性ディスぺプシア) として位置付けられた。その後、FGID の研究の進歩に伴い、Rome 基準は 1999年には Rome II (Gut. 45: II 37- II 42, 1999) に、2006年には Rome III (Gastroenterology 130: 1466-1479, 2006) に改定された。

Rome III では、FD は、6 ヶ月以上前から症状があり、最近 3 ヶ月間は、つらいと感じる食後

のもたれ感⁶⁹、早期飽満感⁷⁰、心窩部痛⁷¹及び心窩部灼熱感⁷²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場合と定義されている。さらにFDは、つらいと感じる食後のもたれ感や早期飽満感を主とする食後愁訴症候群（Postprandial Distress Syndrome、以下、「PDS」）と、心窩部痛や心窩部灼熱感を主とする心窩部痛症候群（Epigastric Pain Syndrome、以下、「EPS」）に亜分類されている（Gastroenterology 137: 94-100, 2009）。なお、PDS又はEPSと、GERD又は過敏性腸症候群（以下、「IBS」）のオーバーラップは頻繁に認められると考えられる。

2) 日本の医療現場の状況について

日本消化器病学会はFDの診断基準をホームページの一般向けサイトで紹介している。本邦においてPIII試験が適切に実施できたことから、消化器専門医の間ではFDは周知の疾患であり、適切に診断することは可能と考えている。一方、非消化器専門医の間では、FDという保険病名がないため、十分に周知されているとは言い難く、現時点で適切な診断が十分可能とは言い難い。したがって、FDの診断基準及び適切な治療方法を周知徹底することは重要であり、申請者としては、機能性ディスぺプシア研究会との連携を検討している。また、医師向けの資料を作成することで、FDの疾患概念、診断、治療方法に関して周知徹底していく予定である。

3) 治療について

FDの効能・効果で承認された薬剤は国内外共に存在せず、現在、FDに対してはヒスタミンH₂受容体遮断薬（以下、「H₂ブロッカー」）、プロトンポンプ阻害薬（以下、「PPI」）及び消化管運動改善薬等が単独又は併用で用いられているのが現状である。しかし、それら薬剤については、以下に示したように様々な報告があり、Rome II以前の診断基準等が用いられ、また、検討された試験毎に対象患者が異なり、一貫した成績が認められていないのが現状である。

H₂ブロッカーやPPIでは、酸分泌を抑制することによってNUD患者に対して一定の有効性を示すとされる報告がある（Cochrane Database of Systematic Reviews 4, 2006）。一方、NUD患者にはGERD型の症状を主訴として有する患者が含まれているため、これらの薬剤のFD患者に対する有効性は不明とする報告（Gastroenterology 130: 1466-1479, 2006）や、PPIであるオメプラゾールではRome Iに適合した潰瘍型やGERD型の症状を主訴とするFD患者に対する有効性は認められたものの、運動不全型の症状を主訴とするFD患者に対する有効性はプラセボと同程度であったとの報告がある（Aliment Pharmacol Ther. 12: 1055-1065, 1998）。また、消化管運動改善薬であるモサプリドクエン酸水和物（以下、「モサプリド」）及びイトプリド塩酸塩（以下、「イトプリド」）では、Rome IIに適合したFD患者を対象にしたプ

⁶⁹ 食物がいつまでも胃内に停滞しているような不快感

⁷⁰ 食後開始後すぐに食べた量以上の食べ物で胃がいっぱいになるように感じ、それ以上食べられなくなる感覚

⁷¹ 心窩部（臍と胸骨下端の間、鎖骨中線によって区切られる領域）における不快な自覚症状（灼熱感を伴う場合と伴わない場合があり、また、患者によっては組織障害が起こっていると感じることもある）

⁷² 心窩部における、熱感を伴う不快症状

ラセボ対照二重盲検試験での有効性がプラセボと同程度であったと報告されている (Aliment Pharmacol Ther.16: 959-967, 2002、Gut. 57: 740-746, 2008)。このように、これまでの薬剤では、Rome 基準に適合した FD 患者における有効性が検証されたとの報告はないと考えられる。

機構は 1) ~3) について、FD の疾患概念、本邦における医療現場の状況及び治療方法について確認した。FD は生命予後に影響はないものの QOL の低下が問題とされており (日消誌 109: 1683-1696, 2012)、また推測される有病率 (Neurogastroenterol Motil. 24: 464-471, e217 2012) からも FD に対する治療薬のニーズが相当程度あることは理解できると考える。しかし、消化器専門医以外においては、FD に関する理解は十分浸透しているとはいえ、内視鏡等による評価を行わずに胃炎等の診断で既存薬が広く使用されていると考えられる。FD は専門医以外が診療することも多いと考えられることから、学会等とも協力して適切な情報提供を行い、医療現場全体の認識を高めていくことが、本薬が適正に使用されるために重要と考える。

(2) 有効性について

機構は、以下の 1) ~3) の検討を行った結果、本薬の有効性は示されたと考えるが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) PIII試験の試験デザインについて

① 対照群について

機構は、現時点で FD に対して効能・効果を取得している薬剤はないことから、プラセボを対照としたことは問題ないと考える。

② 対象患者について

PIII試験では、すべての FD 患者ではなく PDS を主症状とする患者が対象とされている。この理由について、申請者は、Rome II の基準に従って実施された P II b 試験の 2 試験において、Rome III の亜分類 (PDS と EPS) 別に解析したところ、本薬は特に食後の膨満感、上腹部膨満感及び早期満腹感に改善効果が認められたが、EPS に対する本薬の有効性は明確でなかったため、と説明している (EPS の有効性に関する説明は、「(5) 効能・効果について 1) 対象患者について ① 症状について」の項参照)。

機構は、本薬の治療対象となる患者について、以下のように考える。

FD は、すべての患者に共通する単一症状は無く、また患者によって症状の発現パターンにばらつきもあり均一な病態ではないとされており、Rome III では病態の観点等から PDS と EPS の亜分類が設定された経緯がある。したがって、薬剤の効果を検討する観点でも、PDS と EPS の病態の差異を考慮して検討する合理性はあると考える。

本薬は、アセチルコリンエステラーゼ (以下、「AChE」) 阻害作用を介してコリン作動性神経終末から遊離されるアセチルコリン (以下、「ACh」) の分解を抑制し、胃前庭部及び胃体部における ACh による収縮や運動を増強させることで、胃前庭部の運動亢進作用及び胃運動改善作用を示すとされていることから、胃運動能低下の関与が大きいと考えられる

症状が主である PDS に対して有効性が期待できると考えることは理解できる。実際に、P II b 試験 2 試験では本薬の EPS に対する有効性は明確にされなかった。

以上を踏まえると、P III 試験の対象患者を FD の中でも PDS を主症状とする患者としたことは理解できると考える。

③ 主要評価項目について

申請者は、主要評価項目の設定理由について、以下のように説明している。

Rome III では、有効性の評価には患者自身の判定による指標を用いることを推奨しているため、P III 試験で用いた主要評価項目の 1 つである「被験者の印象」は、患者自身が FD 症状全体を評価する方法であり、適切な評価指標であると考えている。また、「被験者の印象」では 7 段階評価のうち「観察期に比べ、非常に良くなった」及び「観察期に比べ、良くなった」を有効として判定しており、薬剤の治療効果を判定する一般的な評価指標と考えている。

もう 1 つの主要評価項目である、食後の膨満感、上腹部膨満感及び早期満腹感の「3 症状消失」については、「被験者の印象」に比べて客観性の高い厳格な指標として設定した。自覚症状の有無を評価する「症状消失」は、症状の程度の評価に比べて患者間のばらつきが少なく、「症状なし」のみを有効と判定するため、客観性の高い指標と考えるが、1 症状だけでなく 3 症状すべてが消失することで初めて有効と判定される「3 症状消失」は、1 症状だけの場合よりもさらに客観性の高い厳格な指標であると考えている。

機構は、以下のように考える。

FD は患者の自覚症状に基づく疾患であることから、有効性について、患者自身による症状の評価が重要と考える。したがって、主要評価項目の 1 つを、患者自身が評価する「被験者の印象」とし、「良くなった」以上を「改善」としてその患者割合を検討したことは適当と考える。一方で、薬剤の効果を明確に示すためには、「被験者の印象」に比べて客観的な指標で評価することも重要と考える。P III 試験においても 1 つの主要評価項目として設定された「3 症状消失」は、患者自身の評価ではあるものの、P III 試験の組入れ基準である PDS の主な 3 症状（食後の膨満感、上腹部膨満感及び早期満腹感）がすべて「消失」という点では、より客観的な評価指標と考えられる。なお、FD 患者における症状は毎日一定とは限らないことから、それぞれの評価指標について、調査時点 1 週間の状態を判定に用いたことも受入れ可能と考える。

以上より、P III 試験の主要評価項目として「被験者の印象」及び「3 症状消失」の 2 つを設定したことは、受入れ可能と考える。

④ 有効性の評価時期について

申請者は、本薬の有効性の評価時期について、以下のように説明している。

国内での臨床試験の開始に先立ち消化器専門医の意見を聴取した結果、国内での薬剤の処方通常 14 日間又は 28 日間が多く、消化器の領域も例外ではないとの意見が得られた。そのため、国内で初めて FD 患者を対象に実施した P II a 試験では、28 日間での有効性を探索

的に検討した。PⅡa 試験の結果より、本薬のプラセボに対する有効性の検討は 28 日間で可能であると考え、PⅡb1 試験及び PⅡb2 試験の治療期も 28 日間とした。PⅢ試験では、PⅡb1 試験及び PⅡb2 試験の結果、また、RomeⅢでは症状の周期性や治療の推定作用機序を検討するために最低 28 日間の治療期間を設定することが推奨されていることを踏まえ、同様に治療期を 28 日間とした。以上を踏まえ、主要評価項目の評価時点として、治療期最終調査時点（投与 22～28 日目）の評価を用いることとした。

機構は、PⅢ試験において治療期を 28 日間と設定し、主要評価項目の評価時期を治療期最終調査時点としたことは問題ないとする。

2) PⅢ試験における主要評価項目の結果について

PⅢ試験における主要評価項目である「治療期最終調査時点の被験者の印象の改善率」、及び「治療期最終調査時点の 3 症状消失率」の結果は表 46 のとおりであり、いずれの評価項目についても 300mg/日群とプラセボ群の間に統計学的な有意差が認められたことから、300mg/日群のプラセボ群に対する優越性が検証された。

＜表 46 治療期最終調査時点における有効性（FAS）（表 42 の再掲）＞

	プラセボ群 (442 例)	300mg/日群 (450 例)
改善例	154 例	235 例
被験者の印象の改善率 [95%信頼区間]	34.8% [30.5%, 39.3%]	52.2% [47.6%, 56.7%]
改善率の群間差 [95%信頼区間]	-	17.4% [11.0%, 23.7%]
p 値 ^{a)}	-	p<0.001
3 症状消失例	40 例	69 例
3 症状消失率 [95%信頼区間]	9.0% [6.7%, 12.0%]	15.3% [12.2%, 18.9%]
3 症状消失率の群間差 [95%信頼区間]	-	6.3% [2.1%, 10.5%]
p 値 ^{a)}	-	p=0.004

a) Fisher の直接確率法、有意水準両側 5%

機構は、予め設定された 2 つの主要評価項目において 300mg/日群とプラセボ群の間に統計学的な有意差が認められたものの、3 症状消失率に関する群間差[95%信頼区間]は 6.3% [2.1%, 10.5%] であったことから、当該結果も踏まえた本薬の臨床的意義について、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

PⅢ試験では、「治療期最終調査時点の 3 症状消失率」について、300mg/日群の消失率はプラセボ群と比べて 6.3% 上回る結果であったが、もう 1 つの主要評価項目である「治療期最終調査時点の被験者の印象の改善率」は、300mg/日群の改善率はプラセボ群と比べて 17.4% 上回り、いずれの主要評価項目もプラセボ群に対する有意差が認められた。なお、PⅢ試験における治療期最終調査時点の被験者の印象の改善例を対象とした場合の「治療期最終調査時点の 3 症状消失率」は、プラセボ群 20.8% (32/154 例) 及び 300mg/日群 26.4% (62/235 例) であり、「被験者の印象」が改善しても「3 症状消失」に至る症例は両群共に少なく、「3 症状消失」が指標として厳格であることを示していると考えられた。これまでに FD について「3

症状消失」を評価指標として実施された臨床試験の報告はなく、また FD は複合的な症状を呈し患者により主要な症状が異なる中で、「3 症状消失」について 300mg/日群がプラセボ群に対して有意に高かったことは、本薬の治療効果が示されたと考えている。また、被験者の印象の改善率の結果からも、本薬は FD 患者に対して十分な治療効果を有するものと考えている。

機構は、以下のように考える。

PⅢ試験における「治療期最終調査時点の 3 症状消失率」の結果について、300mg/日群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められたことから、本薬はプラセボに比べ 3 症状消失効果を有することは示されたと考える。しかし、効果の大きさについてはプラセボ群との群間差は十分大きいとは言えず、3 症状消失率の観点から本薬の臨床的意義を明確に説明することは困難と考える。一方、FD は自覚症状に基づく疾患であり、患者が症状改善を自覚することが薬物療法の目的であることから、「治療期最終調査時点の被験者の印象の改善率」について 300mg/日群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められ、かつ一定の群間差が示されたことは臨床的意義があるものと考えている。

以上より、2 つの主要評価項目の成績を総合的に評価した結果、本薬の有効性は示されたと考えている。

3) PⅢ試験におけるその他の評価項目について

① PPS における被験者の印象の改善率及び 3 症状消失率

PⅢ試験の Per Protocol Set⁷³（以下、「PPS」）（プラセボ群 424 例及び 300mg/日群 435 例）における「治療期最終調査時点の被験者の印象の改善率」及び「治療期最終調査時点の 3 症状消失率」は表 47 のとおりであり、FAS と同様の結果であることを確認した。

<表 47 治療期最終調査時点における有効性 (PPS) >

	プラセボ群 (424 例)	300mg/日群 (435 例)
改善例	147 例	232 例
被験者の印象の改善率 [95%信頼区間]	34.7% [30.2%, 39.3%]	53.3% [48.6%, 57.9%]
改善率の群間差 [95%信頼区間]	-	18.7% [12.2%, 25.1%]
p 値 ^{a)}	-	p<0.001
3 症状消失例	38 例	66 例
3 症状消失率 [95%信頼区間]	9.0% [6.5%, 12.0%]	15.2% [12.1%, 18.8%]
3 症状消失率の群間差 [95%信頼区間]	-	6.2% [1.9%, 10.5%]
p 値 ^{a)}	-	p=0.006

a) Fisher の直接確率法、有意水準両側 5%

② 3 症状の各消失率

PⅢ試験の治療期最終調査時点の 3 症状の各消失率は表 48 のとおりであり、いずれの症状の消失率についても、プラセボ群に対して 300mg/日群の方が高い傾向が認められた。

⁷³ FAS から、選択基準に合致しない症例、除外基準に抵触した症例、併用禁忌薬剤違反の症例（後観察期をのみの併用禁止薬剤違反を除く）又は治療期の自覚症状調査期間に対する服薬率が 80%未満の症例のいずれかを示す症例を除いた集団

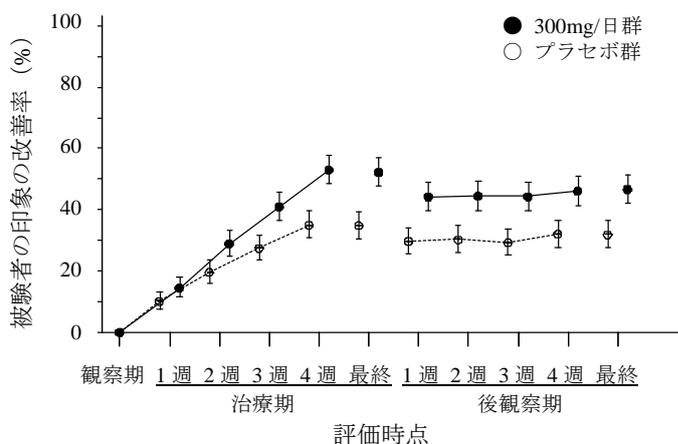
<表 48 治療期最終調査時点の3症状の各消失率 (FAS) >

	食後の膨満感			上腹部膨満感			早期満腹感		
	解析例数	消失例数	消失率 [95%信頼区間]	解析例数	消失例数	消失率 [95%信頼区間]	解析例数	消失例数	消失率 [95%信頼区間]
プラセボ群 (442例)	428	71	16.6% [13.3%, 20.4%]	376	107	28.5% [24.1%, 33.2%]	366	93	25.4% [21.2%, 30.1%]
300mg/日群 (450例)	444	101	22.7% [19.0%, 26.8%]	380	131	34.5% [29.8%, 39.3%]	384	145	37.8% [33.0%, 42.7%]

各症状について、初めから症状がない患者は消失率の算出から除外

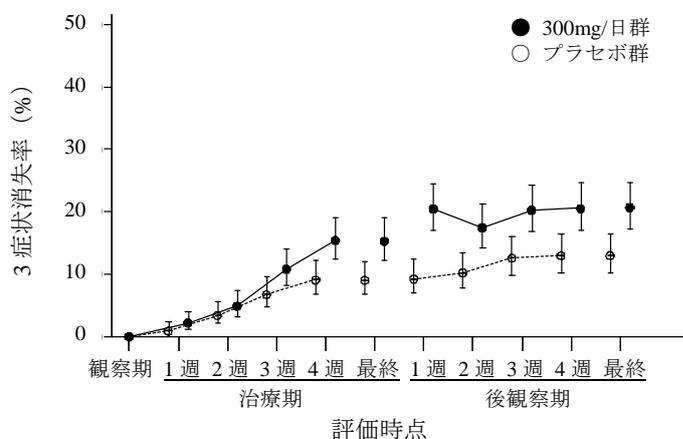
③ 各評価時点の被験者の印象の改善率及び3症状消失率の推移

PⅢ試験では、4週間の治療期の後に4週間の後観察期が設定されていた。後観察期も含めた各評価時点の「被験者の印象の改善率」及び「3症状消失率」の推移は図3及び図4のとおりであった。いずれの評価項目についても、プラセボ群及び300mg/日群ともに治療期1週から治療期4週まで経時的に上昇し、「被験者の印象の改善率」では治療期2週から、「3症状消失率」では治療期3週から300mg/日群の方がプラセボ群に比べて高い傾向が認められ、また、治療終了後の後観察期1週から後観察期4週においても、300mg/日群とプラセボ群の差はほぼ一定で維持されていた。



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)	300mg/日群	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

<図 3 被験者の印象の改善率 (%) の推移 [95%信頼区間] (FAS) >



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)	300mg/日群	450	450	448	443	441	450	439	435	434	433	439
	プラセボ群	442	442	441	430	428	442	431	429	428	424	431

< 図 4 3 症状消失率 (%) の推移 [95%信頼区間] (FAS) >

④ QOL について

PⅢ試験の治療期における SF-NDI⁷⁴スケールの「5 つのドメイン平均値の合計値」(平均値±標準偏差)は、プラセボ群 8.36±3.21 及び 300mg/日群 7.57±2.85 であり、プラセボ群に比べて 300mg/日群で小さい傾向を示した。後観察期における結果も同様であった。

⑤ 長期投与時の有効性

長期投与試験における被験者の印象の改善率(治療期 1~48 週と最終評価時)及び 3 症状消失率(治療期 1~8 週と最終評価時)の推移は図 1 及び図 2 のとおりである。

「被験者の印象の改善率」は、治療期 4 週以降、多少の変動はあるものの、試験を継続した患者については 48 週までほぼ維持される傾向にあった。また、3 症状消失率については調査期間が 8 週目までであったため長期投与時の評価は困難であったが、治療期 6 週以降 8 週まではほぼ一定で維持され、最終評価時においても同程度であった。

なお、長期投与試験は 4 週ごとの来院時に「被験者の印象」の評価結果に応じて休薬、再服薬、中止することが可能とされており、実際に本薬が継続的に投与された症例は少なかった点については留意が必要と考える(本薬の長期投与の必要性に関する議論は、「(6) 用法・用量について 2) 本薬の投与期間について」の項参照)。

(3) 安全性について

⁷⁴ Nepean Dyspepsia Index の短縮版 (Aliment Pharmacol Ther. 15: 207-216, 2001 及び Aliment Pharmacol Ther. 13: 225-235, 1999)。胃症状の状態を評価する調査表 (SF-NDI スコア) と QOL を調査する質問票 (SF-NDI スケール) の 2 つから構成されている。SF-NDI スケールは、5 つのドメイン (胃の不調によるストレス、日常活動への影響、飲食、胃の不調についての知識/管理、仕事/勉強) からなり、各 2 項目、合計 10 項目の質問からなり、5 段階で評価 (値が小さいほど QOL の状態が良い)。

機構は、以下の 1) ～3) の検討より、本薬の有害事象の発現率はプラセボ群と同程度であり、重度の事象は少なく、本薬を長期投与した際に発現率が高くなるような有害事象は認められないことから、今般提出された臨床試験成績から本薬の安全性は許容可能と考える。

本薬の安全性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) プラセボ群との比較

本薬投与時とプラセボ投与時の安全性を比較するため、プラセボ対照 5 試験（PⅡa 試験、PⅡb1 試験、PⅡb2 試験、PⅢ試験及び超音波試験）の結果を併合し、いずれかの群で 2.0%以上に認められた有害事象は表 49 のとおりであった。有害事象の発現状況は、プラセボ群と本薬各群で同程度であり、本薬投与時に発現率が特に高くなる事象は認められなかった。

<表 49 いずれかの群で 2.0%以上に認められた有害事象 (5 試験併合) >

	プラセボ群 (714 例)		150mg/日群 (148 例)		300mg/日群 (717 例)		900mg/日群 (257 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	57.0%	407	57.4%	85	55.8%	400	50.2%	129
血中トリグリセリド増加	16.9%	121	12.8%	19	15.6%	112	10.5%	27
鼻咽頭炎	7.0%	50	6.1%	9	7.5%	54	4.7%	12
血中プロラクチン増加	5.7%	41	4.1%	6	6.0%	43	5.1%	13
γGTP 増加	5.2%	37	2.0%	3	5.7%	41	3.1%	8
下痢	4.3%	31	2.7%	4	5.4%	39	4.3%	11
血中ビリルビン増加	3.4%	24	2.0%	3	4.6%	33	3.1%	8
ALT 増加	3.2%	23	2.7%	4	3.9%	28	1.2%	3
消化不良	3.1%	22	3.4%	5	3.2%	23	1.2%	3
嘔吐	2.2%	16	2.7%	4	3.1%	22	1.9%	5
白血球数増加	3.4%	24	2.0%	3	2.6%	19	1.6%	4
悪心	3.1%	22	2.0%	3	2.2%	16	1.2%	3
便秘	1.1%	8	2.7%	4	2.0%	14	0.4%	1
AST 増加	2.2%	16	2.0%	3	2.0%	14	0.8%	2
頭痛	2.2%	16	2.0%	3	1.7%	12	2.7%	7
血小板数増加	0.3%	2	2.0%	3	1.3%	9	0.0%	0
おくび	1.3%	9	2.0%	3	1.1%	8	0.8%	2
上腹部痛	1.3%	9	1.4%	2	1.0%	7	2.7%	7
傾眠	0.7%	5	2.0%	3	0.6%	4	1.6%	4
月経困難症	1.4%	10	4.1%	6	0.4%	3	1.6%	4

MedDRA/J ver.13.0

2) 重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象

プラセボ対照 5 試験（PⅡa 試験、PⅡb1 試験、PⅡb2 試験、PⅢ試験及び超音波試験）に長期投与試験を加えた FD 患者対象の国内臨床試験 6 試験について、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は表 50 のとおりであった。

＜表 50 FD 患者対象の国内臨床試験における重篤及び治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧＞

有害事象の種類	臨床試験	投与群	例数	有害事象の内訳
重篤な有害事象	PⅡa 試験	300mg/日群	1	喘息
	PⅢ試験	300mg/日群	1	椎間板障害
	長期投与試験	300mg/日群	4	ALT 増加・AST 増加・血中ビリルビン増加・膝痛 ALT 増加、AST 増加、細菌性髄膜炎
治験薬の投与中止に至った有害事象	PⅡb1 試験	プラセボ群	2	乳房障害、味覚異常
		300mg/日群	2	腹部膨満・浮動性めまい、閉経期症状
		900mg/日群	4	発疹 2 例、そう痒性皮疹・下痢、急性扁桃炎
	PⅡb2 試験	150mg/日群	2	上腹部痛、貨幣状湿疹、群発頭痛
		300mg/日群	1	発熱・急性扁桃炎・倦怠感・関節痛・頭痛
		900mg/日群	3	乳房腫脹・月経過多、下痢、卵管卵巣炎、胃腸炎
	PⅢ試験	プラセボ群	3	痔核、突発性難聴、発疹
		300mg/日群	3	嘔吐・下痢、下痢、消化不良
	長期投与試験	300mg/日群	17	下痢 2 例、悪心 2 例、膝痛・AST 増加・ALT 増加・血中ビリルビン増加・血中 LDH 増加・血中 ALP 増加・γGTP 増加、便秘、急性副鼻腔炎、細菌性髄膜炎、咽頭炎、副鼻腔炎、感染性腸炎、AST 増加、血中トリグリセリド増加、背部痛、坐骨神経痛、蕁麻疹、甲状腺機能亢進症

MedDRA/J ver.13.0

超音波試験では、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれも認められなかった

死亡例は、長期投与試験において治験中止後 93 日目に「膝癌」による死亡が 1 例認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は 300mg/日群のみで認められたが、長期投与試験の「ALT 増加」の 1 例以外は、治験薬との因果関係は否定された。また、FD 患者対象の国内臨床試験の、本薬投与群における投与中止に至った有害事象について、2 例以上に認められた有害事象は「下痢」6 例、「発疹」、「悪心」、「急性扁桃炎」及び「AST 増加」各 2 例であり、2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定されなかった事象は「下痢」4 例、「悪心」及び「発疹」の各 2 例であった。重篤な有害事象については特定の事象が発現する傾向は認められず、治験薬の投与中止に至った有害事象については「下痢」がやや多いものの、その他に特段問題となるような傾向は認められなかった。

3) 長期投与試験における有害事象の時期別発現状況について

長期投与試験において 2.0%以上に発現した有害事象の時期別発現状況について、表 51 のとおりであった。

＜表 51 長期投与試験で 2.0%以上に認められた有害事象の時期別発現状況＞

	～12 週 (408 例)		13～24 週 (329 例)		25～36 週 (172 例)		37～48 週 (102 例)		48 週～ (46 例)		全期間 (408 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	55.9%	228	37.7%	124	29.7%	51	33.3%	34	21.7%	10	72.5%	296
鼻咽頭炎	19.4%	79	9.7%	32	4.7%	8	3.9%	4	0.0%	0	25.7%	105
血中トリグリセリド増加	14.7%	60	8.2%	27	8.1%	14	6.9%	7	6.5%	3	24.8%	101
γGTP 増加	4.4%	18	1.5%	5	2.9%	5	2.0%	2	2.2%	1	7.4%	30
白血球数増加	3.9%	16	1.5%	5	1.2%	2	2.9%	3	2.2%	1	6.6%	27
下痢	3.7%	15	2.1%	7	2.9%	5	2.0%	2	0.0%	0	6.4%	26
ALT 増加	2.7%	11	3.0%	10	2.3%	4	2.0%	2	0.0%	0	6.1%	25
血中ビリルビン増加	2.7%	11	1.5%	5	2.9%	5	0.0%	0	0.0%	0	4.2%	17
AST 増加	2.2%	9	0.9%	3	1.7%	3	1.0%	1	0.0%	0	3.4%	14
頭痛	2.2%	9	0.9%	3	1.2%	2	2.9%	3	2.2%	1	3.4%	14
便秘	2.2%	9	1.2%	4	0.6%	1	1.0%	1	0.0%	0	3.2%	13
咽頭炎	2.5%	10	0.3%	1	1.2%	2	2.9%	3	0.0%	0	2.9%	12
血中カリウム増加	1.0%	4	1.2%	4	0.6%	1	0.0%	0	0.0%	0	2.2%	9
血中プロラクチン増加	1.5%	6	0.6%	2	1.2%	2	0.0%	0	0.0%	0	2.2%	9
背部痛	2.0%	8	0.3%	1	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	2.2%	9
血中カリウム減少	0.5%	2	1.2%	4	1.2%	2	0.0%	0	0.0%	0	2.0%	8
白血球数減少	0.7%	3	0.9%	3	0.6%	1	0.0%	0	2.2%	1	2.0%	8

MedDRA/J ver.11.0

実際に本薬が継続的に投与された症例は少なかった点については留意が必要と考える（「(6) 用法・用量について 2) 本薬の投与期間について」の項参照）ものの、本薬の投与期間の長期化に伴い有害事象の発現率が上昇する傾向や、あるいは新たな有害事象が発現する傾向は認められなかった。

(4) 本薬の位置付けについて

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

Rome 基準に適合した FD 患者における有効性が検証された薬剤の報告はないが、PDS の治療には消化管運動改善薬が推奨されている現状を踏まえ (J Gastroenterology. 43: 251-255, 2008)、本邦で承認されている消化管運動改善薬のうち、IMS 社が 2009 年に報告した売上高上位 3 剤のモサプリド、イトプリド及びドンペリドンについて、

を抽出した。その結果、該当する試験はモサプリドで海外 1 試験 (Aliment Pharmacol Ther.16: 959-967, 2002) 及びイトプリドで海外 1 試験 (Gut. 57: 740-746, 2008) あり、ドンペリドンでは該当する試験は調査した限り確認できなかった。なお、公表されたモサプリドの試験及びイトプリドの試験の情報は限定的なものであるため、厳密な比較は困難であった。モサプリドの試験及びイトプリドの試験では Rome II に準じた FD 患者が対象とされていたが、Rome II と Rome III の基準改定による対象患者への影響は小さいこと、各試験で器質的疾患、逆流性食道炎及び過敏性腸症候群を有する患者を除外していることから、ほぼ同様の患者集団であると考えた。

有効性について、モサプリドの試験では、主要評価項目である 6 週間後の「患者日誌に基づいた症状スコア」のベースラインからの変化量についてプラセボ群とモサプリド各群で差は認められなかった。イトプリドの試験についても同様に、8 週後の「患者自身の評価による改善率」についてプラセボ群とイトプリド群で差は認められなかった。なお、いずれの薬剤も 3 症

状消失率を評価項目に設定した試験はなかった。安全性について、モサプリドの試験及びイトプリドの試験の有害事象発現割合は公表されていなかったが、プラセボ群と同程度であったと報告されている。

以上、モサプリド及びイトプリドともに有効性についてプラセボ群との差をほとんど認めなかった一方で、本薬は PIII 試験においてプラセボ群に対する優越性が示されており、また、本薬、モサプリド及びイトプリドのいずれの薬剤も有害事象の発現率はプラセボ群と同程度であり、高い安全性を兼ね備えていると考えられた。

機構は、以下のように考える。

FD は疾患名としては近年提唱されたものであるが、これまでも上腹部症状を有する患者に対しては胃炎等の診断名で既存薬が処方されている実態がある。本薬について、既存薬と直接比較を行った試験はないことから、他剤との有効性の関係について明確な判断は困難であるが、主に PDS 症状を有する FD 患者を対象とした PIII 試験において有効性が示され、安全性上もプラセボ群と比較して問題となる有害事象は認められていないことから、本薬は PDS 症状を有する FD 患者に対し新たな治療薬となるものとする。しかし、本薬の臨床的位置付け及び既存薬との使い分けについては現時点で情報が乏しく、今後医療現場において本薬の使用実績が集積される中で明らかになるものとする。

(5) 効能・効果について

機構は、本薬の効能・効果に関連して、以下の 1) 及び 2) のように検討したが、最終的な効能・効果については専門協議の議論を踏まえて判断したい。

1) 対象患者について

① 症状について

本薬の臨床試験では、PIII 試験及び長期投与試験の対象は RomeIII 基準における FD の中でも PDS の患者とされていたことから、機構は、EPS の患者に対する本薬の有効性及び安全性は十分に確認されていない点について、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

P II b1 試験及び P II b2 試験における、PDS と EPS に分けた場合の「最終調査時点における被験者の印象の改善率」の結果は表 52 のとおりであった。

<表 52 PDS と EPS 別の最終調査時点における被験者の印象の改善率 (FAS) >

		プラセボ群	150mg/日群	300mg/日群	900mg/日群
P II b1 試験	PDS 患者	40.6% (13/32 例)		55.2% (16/29 例)	55.9% (19/34 例)
	EPS 患者	46.4% (26/56 例)		48.3% (28/58 例)	43.1% (25/58 例)
P II b2 試験	PDS 患者	43.8% (32/73 例)	47.4% (37/78 例)	62.9% (44/70 例)	57.9% (44/76 例)
	EPS 患者	58.3% (21/36 例)	51.4% (19/37 例)	50.0% (16/32 例)	52.6% (20/38 例)

各後期第 II 相試験は Rome II 基準に基づき実施され、Rome III の亜分類基準に基づくデータが収集されていないため、「上腹部痛」又は「上腹部不快感」を主訴とする患者を EPS 患者、「食後の膨満感」、「上腹部膨満感」又は「早期満腹感」を主訴とする患者を PDS 患者と定義した

EPS 患者における有効性については、両試験で得られた成績からは明確にされなかった。

一方、安全性に関しては、PⅡb1 試験、PⅡb2 試験、超音波試験、PⅢ試験及び長期投与試験の併合解析の結果、病型分類別の本薬群（150mg/日、300mg/日及び 900mg/日群）の有害事象の発現割合は、PDS 患者 60.8%（705/1,160 例）、EPS 患者 53.7%（130/242 例）で同程度であり、個々の有害事象の発現割合も PDS 患者と EPS 患者ではほぼ同程度であったことから、安全性上懸念すべき問題はないものと考えた。

以上より、EPS 患者に対する本薬の有効性は明確にされていないものの、本薬の特徴を明確に示している申請時の効能・効果（案）である「機能性ディスペプシア（食後の膨満感、上腹部膨満感又は早期満腹感等の消化器症状）」で、注意喚起は既になされていると考えた。

機構は、以下のように考える。

効能・効果には、臨床試験の対象患者及び成績が適切に反映されるべきと考えることから、PⅢ試験で RomeⅢ基準の FD のうち PDS を主症状とする患者を対象として本薬の有効性が確認されたことを踏まえ、「機能性ディスペプシア」のうち、食後の膨満感、上腹部膨満感及び早期満腹感の症状に対して有用であることが明確になるよう設定すべきと考える。また、臨床試験において、RomeⅢ基準の FD のうち EPS を主症状とする患者に対する有効性は示されていないことから、その点についても情報提供すべきと考える。

② 症状を有する期間について

RomeⅢ基準では FD の症状について、6 ヶ月以上前から症状を有すること、また、最近 3 ヶ月間は症状が持続していることと規定している。一方、本邦では海外に比べて医療機関への受診及び内視鏡検査の実施が容易であり、患者は症状出現後 6 ヶ月以内に医療機関を受診することが多いと考えられる。機構は、FD 患者を対象とした臨床試験においては、RomeⅢ基準を踏まえて症状を有する期間等を設定して対象患者を適切に設定することは必要と考える。一方で、実臨床において症状を有する期間や症状の持続期間を RomeⅢ基準の定義に厳密に合致させる必要性は低く、本邦の診療実態を踏まえた対応を考慮すべきと考える。

2) 器質的疾患等の除外について

FD は器質的疾患等の除外が必要であるが、機構は、本薬の投与にあたり、消化性潰瘍や日本人に比較的多い胃癌等の悪性疾患を含む器質的疾患を適切に除外する方策について説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。

PⅢ試験では、問診で FD に合致した患者のうち、器質的疾患が発見され観察期中止となった症例の割合は 14.4%（200/1,393 例）で、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、潰瘍の順に多く認められた。一方、FD 患者を対象にモサプリドの有効性及び安全性を検討した Japan Mosapride Mega Study（以下、「JMMS」）（クリニカルプラクティス 26: 397-400, 2007）では、器質的疾患が発見された割合は 9%（90/1,027 例）であり、逆流性食道炎、食道裂孔ヘルニア、消化性潰瘍及びびらん性胃炎が多く認められた。なお、悪性疾患が発見された割合は PⅢ試験で 0.07%（1/1,393 例）、JMMS で 0.3%（3/1,027 例）

て 300mg/日を設定した。PⅢ試験の結果、主要評価項目である「治療期最終調査時点の被験者の印象の改善率」及び「治療期最終調査時点の 3 症状消失率」で、いずれの評価項目も本薬 300mg/日群のプラセボ群に対する優越性が検証され、安全性も有害事象の発現状況についてプラセボ群と比べて危惧するものはなかった。

以上から、本薬の用法・用量として 1 回 100mg 1 日 3 回（300mg/日）の食前経口投与を設定した。

機構は、以下のように考える。

本薬の用量について、PⅡ試験の各試験からは明確な用量反応関係は認められなかったものの、PDS と EPS 別の部分集団解析結果を示した表 52 から、PDS 患者における有効性は 300mg/日群で高い傾向にあることから、PⅡb1 試験及び PⅡb2 試験の結果を踏まえて、PⅢ試験の本薬の用量を 1 日投与量として 300mg と設定したことは理解できると考える。その結果、PⅢ試験において本薬 300mg/日群の有効性が示され、安全性上もプラセボ群と比べて問題となる差異は認められなかったことから、本薬の用量を 1 日投与量として 300mg とすることは妥当と考える。なお、用法について、PDS の症状は食事に関連すると考えられることから、食前投与と設定したことは理解可能と考える。

2) 本薬の投与期間について

機構は、長期投与試験成績を踏まえ、本薬を長期投与する必要性、適切な投与期間について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

長期投与試験における被験者の印象の改善率は、治療期 1 週時 26.1%（105/403 例）、治療期 2 週時 37.1%（149/402 例）、治療期 3 週時 43.1%（173/401 例）及び治療期 4 週時 48.9%（193/395 例）であり、投与開始から治療期 4 週までの被験者の印象の改善率は継続的な上昇が認められた（図 1）。治療期 5 週以降は、表 44 の基準に従って服薬することとしたが、その結果、休薬や中止に至る症例が想定よりも多かった。そのため、目標症例数（330 例）を上回る 412 例を組み入れたが、FAS とされた 405 例中、休薬・再服薬症例を含めても 24 週を超えて本薬を投与された症例は 107 例、44 週を超えて 48 週まで本薬を投与された症例は 53 例、48 週間継続服用したのは 5 例であった。また、休薬を経験した症例は 75.1%（304/405 例）であり、症状消失による中止と判定された症例は 38.0%（154/405 例）、治験薬無効による中止と判定された症例は 13.6%（55/405 例）と、多くの症例で長期間の治療を継続する必要性がなかった。

そこで、投与中止時期について検討したところ、FAS において投与開始 4 週時の来院において本薬の効果が認められて休薬に至った症例は 27.7%（112/405 例）であった。第Ⅱ相試験（PⅡa 試験、PⅡb1 試験、PⅡb2 試験）及び PⅢ試験における被験者の印象の改善率については、投与開始から治療期 4 週まで一貫してその改善率の上昇が認められた。さらに、PⅢ試験において、治療期 4 週時点で改善と判定された症例は治療期 1～4 週の間でほぼ均等に分散して改善が認められていた。これらの結果から、少なくとも投与開始 1 ヶ月までは、本薬の反

応性を確認する必要があると考える。

また、治験薬無効による中止と判定された 55 例のうち投与開始 4 週時の来院において中止となった例は 56.4% (31/55 例) と、多くが治療期 4 週時点で中止されたことから、本薬によって症状の改善が認められない症例に関しては漫然と投与を継続すべきではないと考えられた。

以上より、投与開始 1 ヶ月を目処に、治療継続の必要性を判断することが適切であると考えた。また、本薬によって症状の改善が認められない症例に対して漫然と投与を継続しないよう注意喚起を行う必要があると考えた。

適切な投与期間については、長期投与試験において、休薬基準による休薬例 75.1% (304/405 例) 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、4 週間隔での来院のうち、後半 3 週で改善が認められた症例 (休薬基準による休薬) の 50.7% で休薬が 12 週間継続し症状消失による中止となったことから、被験者の印象の改善が 3 週以上継続した患者の半数程度が 12 週間以上再発しないと考えられた。また、FAS における初回休薬までの平均日数は 60.4 日であったが、初回休薬を行った時期は、治療期 4 週時 27.7% (112/405 例)、治療期 8 週時 26.7% (108/405 例)、治療期 12 週時 11.4% (46/405 例) といずれの時期でも一定の休薬症例が認められたことから、休薬を判断する時期を特定することは困難であると考えた。これらの検討結果から、少なくとも 3 週以上の一定期間において改善状態が継続した場合、一度休薬を検討することが適切であると考えた。

以上より、添付文書において、本薬を一定期間 (通常 1 ヶ月) 投与しても症状の改善が認められない場合は長期にわたって漫然と投与しないこと、及び、継続的な症状の改善が認められた場合には本薬の休薬を検討することを注意喚起することとする。

機構は、以下のように考える。

症状消失による休薬・中止、及び無効による中止等が規定された長期投与試験において、多くの例で休薬又は中止に該当し、48 週間継続投与された患者は 405 例中わずか 5 例に留まったことから、本薬の長期継続投与が必要となる患者は非常に限られていると考えられる。したがって、申請者が説明しているように、数週間にわたり症状が改善している場合、あるいは、1 ヶ月程度投与しても症状が改善しない場合には、漫然と本薬の投与を継続しないよう、注意喚起すべきと考える。

なお、長期投与試験において膵癌による死亡例が認められたが、本例は、病悩期間は 1 年以上で、投薬前の上部消化管内視鏡検査では異常は認められず、治験薬投与開始後 208 日目に他院にて膵癌 (stageIV) と診断された。FD は器質的疾患との鑑別が重要であるが、本例のように事前の上部消化管内視鏡検査のみでは診断が困難な疾患があることには注意が必要であり、本薬に限らず薬物治療開始後も患者の状態には注意し、必要に応じて超音波検査等、他の検査を追加する等の対応をとるべきと考える。

(7) 他剤との併用について

申請者は、FD の治療に対して使用される可能性がある薬剤と本薬との併用について、以下のように説明している。

RomeⅢに沿った FD に対する治療アルゴリズムでは、PDS には消化管運動改善薬、EPS には酸分泌抑制薬がそれぞれ第一選択薬とされている。その上で、PDS に対し消化管運動改善薬が無効な場合は酸分泌抑制薬の追加又は切替えが、また、EPS に対し酸分泌抑制薬が無効な場合は消化管運動改善薬の追加又は切替えが提案されている。したがって、本薬は酸分泌抑制薬と併用されることが考えられる。さらに、患者ごとに症状が異なるという FD の疾患特性を考慮すると、患者の有する症状により酸分泌抑制薬以外にも、痛みの強い場合には鎮痙薬、本薬の有効性が十分でない場合には漢方製剤、精神疾患が症状の原因の 1 つとして疑われる場合には抗不安薬又は抗うつ薬などが併用される可能性もあると考えられる。

しかし、本薬の臨床試験では、薬効を正確に評価するために、併用薬に関しては一定の制限を設け併用禁止薬として規定しており、上記薬剤の併用は禁止していた。

以上より、併用薬に関する安全性及び有効性について現時点では十分な情報が得られていないことから、本薬の使用実態下での併用薬による本薬の安全性及び有効性への影響について製造販売後調査で検討することを計画している。

なお、本薬は AChE 阻害作用を有することから、コリン賦活剤や他の AChE 阻害剤との併用によりそれぞれの薬効が増強され、逆に、抗コリン作用を有する薬剤との併用時はそれぞれの薬効が減弱される可能性があるため、添付文書の相互作用の項において注意喚起する予定である。

機構は、FD は患者毎に症状や背景が異なり、本薬のみで症状が改善しない場合には様々な薬剤との併用が考えられることから、本薬と併用投与する際に注意すべき薬剤については添付文書において適切に注意喚起し、また、製造販売後調査等において併用薬に関する情報を収集していくことが必要と考える。

(8) 特別な患者集団について

1) 高齢者について

各 PⅡ試験では対象患者の年齢を 79 歳までとされていたのに対し、PⅢ試験では 64 歳までとされていたことから、機構は、その理由と、高齢者における本薬投与時の有効性及び安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

各 PⅡ試験で組み入れられた 65 歳以上の FD 患者は、PⅡa 試験 5.5% (7/127 例)、PⅡb1 試験 3.1% (10/322 例)、PⅡb2 試験 6.1% (28/461 例) であった。28 例組み入れられた PⅡb2 試験における非高齢者 (20 歳以上 64 歳以下) の集団と高齢者 (65 歳以上) の集団における本薬投与群での有害事象の発現割合は、それぞれ 55.5% (177/319 例) 及び 39.1% (9/23 例) であり、高齢者において有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。しかし、一般的に加齢とともに腎機能、肝機能等の生理機能が低下する可能性があり、安全性に影響を与える可能性を考慮し、PⅢ試験では主要な患者集団である非高齢者を対象とした。なお、

本薬が承認された場合には高齢者に対しても使用される場合も想定されることから、長期投与試験では、高齢者の安全性を検討すること等も目的に、高齢者の組入れを行った。

その結果、FD患者を対象とした国内臨床試験（PⅡa試験、PⅡb1試験、PⅡb2試験、PⅢ試験、長期投与試験及び超音波試験）の併合解析における、非高齢者と高齢者の集団での有害事象の発現割合は、それぞれ59.6%（877/1,472例）及び56.9%（33/58例）であり、ほぼ同程度であった。また、有効性について、PⅡb2試験（高齢者の組入れ例数：28例）及び長期投与試験（同：21例）における治療期最終評価時点の被験者の印象の改善率は、PⅡb2試験でプラセボ群40.0%（2/5例）、150mg/日群66.7%（4/6例）、300mg/日群28.6%（2/7例）及び900mg/日群50.0%（5/10例）、長期投与試験で300mg/日群76.2%（16/21例）であった。

高齢者での検討例数は非常に少数であるため、製造販売後調査において高齢者と非高齢者の集団での安全性及び有効性に関する調査を実施する予定である。

機構は、PⅢ試験のみ64歳以下の患者を対象とした経緯、並びに高齢者において現時点で得られている本薬投与時の安全性及び有効性に関する情報について確認した。臨床試験において検討された高齢者の例数は限られていることから、申請者も説明しているとおり、製造販売後調査においても高齢者における安全性及び有効性に関する情報を適切に収集していく必要があると考える。

2) 妊婦及び授乳婦について

妊娠及び授乳時の使用に関する臨床的な検討は実施されていないが、臨床試験中の妊娠例は、PⅢ試験で5例（いずれもプラセボ群）、長期投与試験で3例、海外で実施されたTQT試験で1例であった。

長期投与試験の3例について、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例は正常児を出産している。海外TQT試験の1例（本薬1回900mgを1日3回投与）は、投与開始後5日目が最終服薬日で、投与開始後10日目に妊娠が判明し試験が中止されたが、被験者の都合により人工中絶が行われた。

機構は、妊婦に対する本薬の安全性に関する情報は乏しいこと、臨床試験において発現率はプラセボ群と同程度であるものの血中プロラクチン増加が本薬投与時の主な有害事象として認められていること、また、非臨床試験において、本薬の $[^{14}\text{C}]$ 標識体10mg/kg単回経口投与時に放射能の乳汁中への移行が認められていること（「3. 非臨床に関する資料（ii）薬物動態試験成績の概要 <提出された資料の概略>（4）排泄 3）乳汁移行性について」の項参照）を踏まえると、添付文書において妊婦に対する安全性は確立していない旨の注意喚起、授乳中は投与を避ける旨の注意喚起をすることが適切と考える。また、製造販売後調査の中で妊婦に対する使用例、又は本薬投与中に妊娠が判明した症例が認められた場合には、それらの症例の詳細について確認していくことが適切と考える。

(9) 製造販売後調査等について

申請者は、本薬の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報の収集を目的に、以下の表 53 に示した製造販売後調査の実施を予定している。

<表 53 使用成績調査計画骨子 (案) >

目的	① 未知の副作用、② 使用実態下における副作用の発現状況、③ 安全性、有効性に影響を与えると考えられる要因、を確認する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本薬の効能・効果に該当する患者
実施期間	承認後～目標症例数の観察終了まで、1 症例あたりの調査期間 4 週間
予定症例数	3,000 例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 患者背景 (年齢、性別、既往歴、合併症、妊娠の有無、受診区分、アレルギー歴の有無、喫煙の有無、罹病期間、内視鏡検査実施の有無、主訴等) ・ 本薬の使用状況 ・ 併用薬剤、併用療法 ・ <i>H.Pylori</i> 感染の有無 ・ 本薬投与中又は投与後に発現した有害事象 ・ 本薬の有効性 (医師による全般的評価、患者の印象、食後の膨満感、上腹部膨満感及び早期満腹感の 3 症状、その他の自他覚症状等)

機構は、臨床試験成績のみでは情報が不足していると考えられる以下のような点について、製造販売後調査において情報収集し検討すべきと考える。

- ・ 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
- ・ 本薬の治療期間の推移並びに症状の再発
- ・ GERD や IBS 等、他の病態の合併の有無及び合併している場合の安全性及び有効性
- ・ *H.Pylori* 感染の有無別による安全性及び有効性
- ・ コリン作動作用に起因する事象の発現
- ・ コリン作動薬や抗コリン薬と併用された際の安全性
- ・ うつ病や睡眠障害等の精神的疾患の合併の影響

製造販売後調査の内容、必要な調査項目等に関しては専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (5.3.5.1-3、5.3.5.1-4、5.3.5.2-1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、機構は、食後の膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感等の消化器症状を主症状とする機能性ディスぺプシア患者に対する本薬の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項等について、専門協議の議論を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 25 年 1 月 25 日

I. 申請品目

[販 売 名]	アコファイド錠 100mg
[一 般 名]	アコチアミド塩酸塩水和物
[申 請 者 名]	ゼリア新薬工業株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 9 月 29 日

II. 審査内容

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

(1) 有効性について

第Ⅲ相試験（以下、「PⅢ試験」）の主要評価項目の 1 つである「治療期最終調査時点の 3 症状消失率」について、300mg/日群とプラセボ群との間に統計学的な有意差は認められていることから、本薬はプラセボに比べ 3 症状消失効果を有することは示されたと考える。しかし、効果の大きさについてはプラセボ群との群間差は大きいとは言えず、3 症状消失の観点から本薬の臨床的意義を明確に説明することは困難と考えた。一方、機能性ディスぺプシア（以下、「FD」）は自覚症状に基づく疾患であり、患者が症状改善を自覚することが薬物療法の目的であることから、もう 1 つの主要評価項目である「治療期最終調査時点の被験者の印象の改善率」について 300mg/日群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められ、かつ一定の群間差が示されたことは臨床的に意義があるものと考えた。以上より、両主要評価項目の成績を総合的に判断した結果、本薬の有効性は示されたと判断した。

以上の機構の判断に対し、専門委員から以下のような意見が出され、機構の判断は支持された。

- ・ FD の有効性の評価方法は確立しているとは言えず、医療現場では患者の自覚症状によって治療効果を判定し、服薬の継続の可否を決定していることが多い。したがって、PⅢ試験において「治療期最終調査時点の被験者の印象の改善率」を主要評価項目の 1 つと設定したことは重要と考える。また、より客観的な評価が可能な指標として、「治療期最終調査時点の 3 症状消失率」をもう 1 つの主要評価項目としたことは意義があると考えられる。
- ・ 「治療期最終調査時点の 3 症状消失率」に関する群間差は 6.3%と小さいが、FD において症状の完全消失は得られにくく、3 症状消失率でプラセボ群に対して統計学的有意差が示されたことは評価できる。また、「治療期最終調査時点の被験者の印象の改善率」の結果も踏まえると、FD に対して一定の意義のある有効性は示されたと考える。

(2) 安全性について

機構は、FD患者を対象として実施された臨床試験において、本薬の有害事象の発現率はプラセボ群と同程度であること、重度の事象は少ないこと、また、長期投与試験において本薬が継続的に投与された症例は限られるものの長期投与した際に発現率が高くなるような有害事象は認められなかったこと等から、今般提出された臨床試験成績から本薬の安全性は許容可能と考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

(3) 効能・効果について

機構は、PⅢ試験では食後の膨満感や上腹部膨満感及び早期満腹感を主症状とする食後愁訴症候群（以下、「PDS」）の患者を対象とされたことから、本薬の効能・効果は「機能性ディスぺプシア」のうち、PDS症状に対して有用であることを明確にすべきと考えた。また、心窩部の疼痛や灼熱感を主症状とする心窩部痛症候群（以下、「EPS」）の患者に対する有効性は確認されていないことから、その点についても添付文書において情報提供すべきと考えた。

症状の持続期間については、RomeⅢ基準では6ヵ月以上前から症状を有し、最近3ヵ月間は症状が持続していることとされ、臨床試験の組入れ基準もそのように規定された。一方で、本邦では海外に比べて医療機関への受診及び内視鏡検査の実施が容易であり、患者は症状出現後比較的早期に医療機関を受診することが多く、実臨床において、RomeⅢ基準の定義に即して本薬を投与することは現実的ではないと考えた。以上から、症状の持続期間等については添付文書で厳密に規定せず、添付文書の臨床成績の項でPⅢ試験の対象患者に関する具体的な情報提供を行うことが妥当と考えた。

また、FDは器質的疾患が除外されて診断されるものであり、投薬前に十分な問診・診察を行うとともに、上部消化管内視鏡検査等による器質的疾患の除外が適切になされるよう注意喚起を行う必要があると考えた。

以上の機構の判断に対し、専門委員から以下のような意見が出され、機構の判断は支持された。

- ・ PⅢ試験がPDS症状を主症状とするFD患者を対象として実施されていたことから、効能・効果においてPDS症状に対して有用であることを明確にし、また、EPS症状を主症状とするFD患者に対する有効性は確認されていない点を添付文書において情報提供することは妥当と考える。
- ・ 症状の持続期間に関するRomeⅢ基準の規定については、臨床試験の選択基準としては有用であるが、本邦では特に医療機関の受診や内視鏡検査が海外と比べて容易なこと等から、必ずしも本邦での医療現場の状況とは一致していない。したがって、症状の持続期間について添付文書上で厳密に規定しないとの機構の判断に同意する。また、添付文書の臨床成績の項でPⅢ試験における対象患者の情報提供を行うことは重要と考える。
- ・ 器質的疾患を伴わない点で類縁疾患である「非びらん性胃食道逆流症」と同様に、添付文書において、上部消化管内視鏡検査等にて器質的疾患を除外する旨の注意喚起が必要と考える。
- ・ 本薬の作用機序を踏まえると、器質的疾患が存在しても一時的な効果が得られることも考

えられるため、上部消化管内視鏡検査等による胃癌等の除外は重要と考える。

以上を踏まえ、機構は、本薬の【効能・効果】及び＜効能・効果に関連する使用上の注意＞について、以下のように設定するよう申請者に求めたところ、適切に対応されたため、機構はこれを了承した。

【効能・効果】

機能的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

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- 機能的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。
- 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。

また、FDは消化器専門医以外が診療する機会もあるため、機構は、非専門医も含めてFDに関する適切な診療情報（FDの疾患概念、器質的疾患の除外も含めた適切な診断方法、本薬以外の他の手法を含めた治療等）を、医師向けの資料等も用いて提供することが本薬の適正使用において必要と考える。さらに、学会等とも協力し、現在作成中とされる診療ガイドラインを含め、最新の情報を遅滞なく医療現場に提供することも必要と考える。

申請者からは、これらの点について対応する旨の回答があり、機構はこれを了承した。

(4) 用法・用量について

機構は、本薬の用法・用量について、PⅢ試験の本薬の用量を1日投与量として300mgと設定したことは理解でき、その結果、PⅢ試験において有効性が示され、安全性も許容可能と考えられたことから、本薬の用量を1日投与量として300mgとすることは妥当と考えた。また、用法について、PDSの症状は食事に関連すると考えられることから、食前投与と設定したことは理解可能と考えた。

また、症状消失による休薬・中止、及び無効による中止等が規定（表44）されていた長期投与試験において、48週間継続投与された患者は405例中わずか5例に留まったことから、本薬の長期継続投与が必要となる患者は非常に限られており、数週間にわたり症状が改善している場合、あるいは1ヵ月程度投与しても症状が改善しない場合には、漫然と本薬の投与を継続しないよう注意喚起すべきと考えた。

さらに、長期投与試験において膵癌による死亡例（病悩期間1年以上で、投薬前の上部消化管内視鏡検査では異常は認められず、治験薬投与開始後208日目に膵癌と診断）が認められているが、本例のように事前の上部消化管内視鏡検査のみでは他の疾患との鑑別が困難な場合があることには注意が必要であり、申請者が説明するように、薬物治療開始後も患者の状態には注意し、一定期間投与しても症状の改善がみられない場合には必要に応じて超音波検査等、他の検査を追加するよう注意喚起すべきと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持され、その他に以下のような意見が出された。

- ・ PⅢ試験の後観察期においてプラセボ群と本薬群の有効性の差が保たれていたこと（図3及び図4）、並びに、長期投与試験で症状が改善して休薬した患者は75.1%（304/405例）認められ、その約半数は3ヵ月にわたって症状の改善が継続し、試験を中止したとの結果は、多くの医師や患者が服薬を中止することに不安も持つ中で重要な情報と考える。したがって、これらの点について添付文書上の臨床成績の項等で情報提供することは有用である。
- ・ 長期投与試験成績（図1）については、改善して本薬の投与を中止した症例または無効により本薬の投与を中止した症例が各時点の評価対象から除外され、また、休薬後に悪化して再服薬した症例は途中から評価対象に含まれているため、これらの内容を明確に示さないと解釈を誤る可能性がある。

以上を踏まえ、機構は、本薬の【用法・用量】及び＜用法・用量に関連する使用上の注意＞について、以下のように設定するよう申請者に求めたところ、適切に対応されたため、機構はこれを了承した。

【用法・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。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- 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。
- 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。
- 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注意すること（臨床成績の項参照）。

また、FDは消化器専門医以外が診療する機会もあるため、医師向けの資材等において関連する使用上の注意等について周知徹底することが、本薬が適正に使用されるために重要と考える。

なお、実臨床においては患者の状態に応じて数ヵ月以上にわたる長期間の投与がなされる可能性も考えられる。機構は、本薬の長期投与時の情報は非常に限られていることから、製造販売後調査において休薬・再投与も含めて本薬が長期間使用された場合の安全性について情報収集する必要があると考える。その上で、長期投与例が相当程度確認された場合には、長期投与時における安全性について必要に応じてさらなる情報収集も検討すべきと考える。

申請者からは、以上の点についても対応する旨の回答があり、機構はこれを了承した。

(5) 製造販売後調査等について

機構は、臨床試験成績のみでは情報が不足していると考えられる、高齢者等における安全性、*H. Pylori*（以下、「HP」）感染の影響、コリン作動作用に起因する事象、コリン作動薬や抗コリン薬と併用された際の安全性等について、製造販売後調査において情報収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持され、その他に以下のような意見が出された。

- ・ PⅢ試験では、胃粘膜びらん、食道裂孔ヘルニア等の器質的疾患も除外しているが、RomeⅢ基準のFDの定義は「上部消化管内視鏡検査等にて症状を説明できるような器質的疾患がない」とされており、医療現場ではこれらの疾患があっても症状とは無関係と考えFDと診断されることは多いと考えられる。製造販売後調査において、内視鏡所見が記載できるような工夫があるとよい。
- ・ 併用される可能性が高い酸分泌抑制薬の情報を的確に収集したほうがよい。
- ・ FD患者におけるHP感染の影響については現時点で必ずしも十分な情報がないため、製造販売後調査において、本薬の有効性及び安全性に関するHP感染の影響に関する情報を収集すべきと考える。
- ・ 製造販売後調査における調査項目について、予定している調査内容や症例数からどのような解析が可能であるのかを、事前に十分検討すべきである。

機構は、上記を踏まえて製造販売後調査計画を検討するよう申請者に求めたところ、使用成績調査計画の内容として表54に示す製造販売後調査計画骨子（案）が提出されたため、機構はこれを了承した。

<表 54 使用成績調査計画の骨子（案）>

目的	① 未知の副作用、② 使用実態下における副作用の発現状況、③ 安全性、有効性に影響を与えると考えられる要因、を確認する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本薬の効能・効果に該当する患者
実施期間	5年間、1症例あたりの調査期間8週間
予定症例数	3,000例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 患者背景（年齢、性別、既往歴、合併症、肝機能、腎機能、妊娠の有無、受診区分、アレルギー歴の有無、喫煙の有無、罹病期間、内視鏡検査等実施の有無、主訴等） ・ 本薬の使用状況 ・ 併用薬剤、併用療法 ・ HP感染、除菌歴の有無 ・ 本薬投与中又は投与後に発現した有害事象 ・ 本薬の有効性（全般改善度、食後膨満感、上腹部膨満感及び早期満腹感の3症状、その他の自覚症状等）

Ⅲ. 審査報告（1）の訂正事項

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

頁	行	改訂前	改訂後
62	図1	（記載なし）	* 機構注：本図では、症状が改善して本薬の投与を中止した症例または無効により本薬の投与を中止した症例が各時点の評価対象から除外され、また、休薬後に症状が悪化して再服薬した症例が途中の時点から再度評価対象に含まれているため、結果の解釈について十分留意する必要がある。

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、本薬を承認して差し支えないと判断する。本薬は新有効成分含有医薬品であるため、再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも毒薬及び劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]	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
[用法・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。