

アコファイド錠 100 mg

第 2 部 CTD の概要

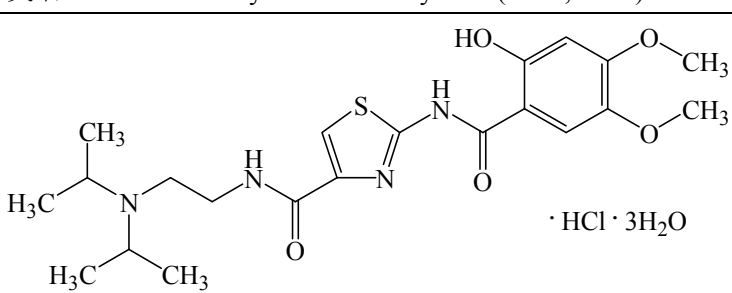
2.6.1 緒言

ゼリア新薬工業株式会社

2.6.1. 緒言

機能性ディスペプシア（FD：Functional Dyspepsia）は、内視鏡検査では症状の原因となり得る器質的疾患は認められないが、胃及び十二指腸領域から発生する「辛いと感じる食後のもたれ感」、「早期飽満感」、「心窩部痛」又は「心窩部灼熱感」という自覚症状を呈する疾患である^{参考文献 1), 2), 3)}。FD は、その自覚症状から「食後愁訴症候群（PDS: Postprandial Distress Syndrome）」と「心窩部痛症候群（EPS: Epigastric Pain Syndrome）」の二つのカテゴリーに分類することが提唱され、その病悩期間は「6 カ月以上前からの発症で、最近の 3 カ月間に一定頻度以上の症状発現があるもの」と定義されている^{参考文献 1), 3)}。FD の発症要因としては、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、小腸の運動障害など）、消化管知覚過敏（胃及び十二指腸の知覚過敏、酸感受性過敏など）、ストレス及び脳腸相関（迷走神経障害、心理的苦痛、中枢神経障害など）、食後の胃底部弛緩不全、*H. pylori* 感染などが考えられているが、症状との関連性は不明な点も多い^{参考文献 2), 3)}。一方、FD 患者においては、胃運動の低下や胃排出の遅延などの消化管運動異常が認められる^{参考文献 4), 5)}ことから、消化管運動を亢進させ、消化管機能を改善することが FD に対する治療のひとつとして期待される。ゼリア新薬工業株式会社では、消化管機能異常を改善する FD 治療薬の創製を目指し、消化管運動亢進作用を有するアコチアミド塩酸塩水和物（以下「アコチアミド」とする）を見出した。アコチアミドの化学名などを表 2.6.1-1 に示した。

表 2.6.1-1. アコチアミドの化学名、一般名及び構造式

化学名	<i>N</i> -{2-[Bis(1-methylethyl)amino]ethyl}-2-[(2-hydroxy-4,5-dimethoxybenzoyl)amino]thiazole-4-carboxamide monohydrochloride trihydrate
一般名	和名：アコチアミド塩酸塩水和物（JAN） 英名：Acotiamide Hydrochloride Hydrate（JAN, INN）
構造式	

筋層間神経叢に分布するコリン作動性神経から遊離されたアセチルコリン（ACh）は、消化管平滑筋のムスカリン（主にムスカリン M₃）受容体に結合することにより消化管の収縮を誘発する^{参考文献 6)}。一方、この神経終末から遊離された ACh は、アセチルコリンエステラーゼ（AChE）によって速やかに分解されることにより、消化管運動が調節されると考えられている^{参考文献 6)}。アコチアミドの薬理学的、薬物動態学的及び毒性学的特徴を明らかにする

2.6.1 緒言

目的で各種試験を実施し、アコチアミドは良好な胃組織移行性を示す AChE 阻害剤であり、FD 患者に対する有効な治療薬となると考えられたことから、新医薬品承認申請資料とした。

アコチアミド 100 mg を含有するアコファイド錠 100 mg の予定している「効能・効果」及び「用法・用量」を表 2.6.1-2 に示した。

表 2.6.1-2. アコファイド錠 100 mg の「効能・効果」及び「用法・用量」

効能・効果	機能性ディスペプシア（食後の膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感等の消化器症状）
用法・用量	通常、成人には 1 日 3 回毎食前、アコチアミド塩酸塩水和物として 100 mg を経口投与する

参考文献

- 1) Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR, Stanghellini V. Functional gastroduodenal disorders. . Gastroenterology. 2006;130(5):1466-1479. (資料 4.3-4)
- 2) 三輪洋人, ディスペプシア診療の現状と課題-科学的な治療指針の確立を目指して-, Frontiers in Gastroenterology. 2007; 12(1): 8-30. (資料 4.3-5)
- 3) 金子 宏, 小長谷敏浩, 後藤秀実. 機能性ディスペプシアの病態と治療. 日消誌. 2009;106:335-345. (資料 4.3-6)
- 4) Timmons S, Liston R, Moriarty KJ. Functional dyspepsia: motor abnormalities, sensory dysfunction, and therapeutic options. Am J Gastroenterol. 2004;99(4):739-749. (資料 4.3-7)
- 5) Lunding JA, Nordström LM, Haukelid AO, Gilja OH, Berstad A, Hausken T. Vagal activation by sham feeding improves gastric motility in functional dyspepsia. Neurogastroenterol Motil. 2008;20(6):618-624. (資料 4.3-8)
- 6) Olsson C, Holmgren S. The control of gut motility. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol. 2001;128(3):481-503. (資料 4.3-9)

アコファイド錠 100 mg

第 2 部 CTD の概要

2.6.2-3 非臨床試験の概要文及び概要表 薬理

ゼリア新薬工業株式会社

目次

2.6.2	薬理試験の概要文	6
2.6.2.1	まとめ	8
2.6.2.1.1	効力を裏付ける試験	8
2.6.2.1.1.1	作用機序	8
2.6.2.1.1.2	消化管運動及び胃排出能に対する作用	9
2.6.2.1.1.3	代謝物の薬理作用	9
2.6.2.1.2	副次的薬理試験	10
2.6.2.1.2.1	胃液分泌に対する作用	10
2.6.2.1.3	安全性薬理試験	10
2.6.2.1.3.1	中枢神経系に対する作用	10
2.6.2.1.3.2	呼吸器系に対する作用	10
2.6.2.1.3.3	hERG カリウムチャネルに対する作用	10
2.6.2.1.3.4	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 に対する作用（非 GLP 試験）	11
2.6.2.1.3.5	モルモット摘出乳頭筋の活動電位に対する作用	11
2.6.2.1.3.6	無麻酔イヌの心血管系に対する作用	11
2.6.2.1.3.7	麻酔モルモットの心外膜単相活動電位持続時間に対する 作用	12
2.6.2.1.3.8	麻酔ウサギの Torsade de Pointes の誘発に対する作用	12
2.6.2.1.3.9	無麻酔ラットの腎機能に対する作用	13
2.6.2.1.3.10	モルモットの摘出気管に対する作用	13
2.6.2.1.3.11	麻酔ラットの骨格筋に対する作用	13
2.6.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験	13
2.6.2.1.4.1	酸分泌抑制薬の胃酸分泌抑制作用に対するアコチアミド の作用	13
2.6.2.1.4.2	アコチアミドの胃前庭部運動亢進作用に対する酸分泌抑 制薬の作用	13
2.6.2.2	効力を裏付ける試験	14
2.6.2.2.1	作用機序に関する試験	14
2.6.2.2.1.1	アセチルコリンエステラーゼ阻害作用（添付資料 4.2.1.1-1、4.2.1.1-2、4.2.1.1-3 及び 4.2.1.1-4）	14
2.6.2.2.1.2	アセチルコリンエステラーゼ阻害作用の選択性と可逆性 （添付資料 4.2.1.1-5）	15
2.6.2.2.1.3	モルモット摘出胃前庭部標本のアセチルコリン収縮に対 する作用（添付資料 4.2.1.1-6）	16

2.6.2、2.6.3 薬理

2.6.2.2.1.4	モルモット摘出胃体部標本のアセチルコリン収縮に対する作用 (添付資料 4.2.1.1-7).....	17
2.6.2.2.1.5	モルモット摘出胃前庭部標本のカルバコール収縮に対する作用 (添付資料 4.2.1.1-8).....	18
2.6.2.2.1.6	モルモット摘出胃体部標本のカルバコール収縮に対する作用 (添付資料 4.2.1.1-9).....	20
2.6.2.2.1.7	イヌのアセチルコリン誘発胃前庭部運動に対する作用 (添付資料 4.2.1.1-10).....	21
2.6.2.2.1.8	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 (添付資料 4.2.1.1-11).....	21
2.6.2.2.1.9	麻酔ラットの迷走神経電気刺激による胃体部収縮に対する作用 (添付資料 4.2.1.1-12 及び 4.2.1.1-13).....	23
2.6.2.2.1.10	アコチアミドのイヌ食後期胃前庭部運動の亢進作用に及ぼすアトロピンの影響 (添付資料 4.2.1.1-14).....	25
2.6.2.2.1.11	各種受容体に対する親和性.....	27
2.6.2.2.2	消化管運動に対する作用.....	30
2.6.2.2.2.1	イヌの食後期胃前庭部運動に対する作用 (添付資料 4.2.1.1-21).....	30
2.6.2.2.2.2	イヌの食後期消化管運動に対する作用 (添付資料 4.2.1.1-21).....	31
2.6.2.2.2.3	イヌの食後期胃前庭部運動に及ぼすアコチアミドの反復投与の影響 (添付資料 4.2.1.1-22).....	32
2.6.2.2.2.4	イヌのクロニジン誘発胃前庭部運動低下に対する作用 (添付資料 4.2.1.1-23).....	33
2.6.2.2.2.5	ラットの胃前庭部運動に対する作用 (添付資料 4.2.1.1-24).....	34
2.6.2.2.2.6	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 (添付資料 4.2.1.1-25).....	35
2.6.2.2.3	胃排出能に対する作用.....	36
2.6.2.2.3.1	ラットの正常胃排出に対する作用 (添付資料 4.2.1.1-26).....	36
2.6.2.2.3.2	ラットのクロニジン誘発胃排出遅延に対する作用 (添付資料 4.2.1.1-27).....	37
2.6.2.2.4	代謝物の薬理作用.....	38
2.6.2.2.4.1	代謝物の各種受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素に対する作用 (添付資料 4.2.1.1-28).....	38
2.6.2.3	副次的薬理試験.....	39
2.6.2.3.1	ラットの基礎胃液分泌に対する影響 (添付資料 4.2.1.2-1).....	39

2.6.2.4	安全性薬理試験	40
2.6.2.4.1	無麻酔ラットの中樞神経系に対する作用 (添付資料 4.2.1.3-1)	40
2.6.2.4.2	無麻酔ラットの呼吸機能に対する作用 (添付資料 4.2.1.3-2)	40
2.6.2.4.3	循環器系に対する作用	41
2.6.2.4.3.1	hERG カリウムチャネルに対する作用 (添付資料 4.2.1.3-3)	41
2.6.2.4.3.2	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) (添付資料 4.2.1.3-4)	41
2.6.2.4.3.3	モルモット摘出乳頭筋の心筋活動電位に対する作用 (添 付資料 4.2.1.3-5)	41
2.6.2.4.3.4	無麻酔イヌの心血管系に対する作用 (添付資料 4.2.1.3-6)	42
2.6.2.4.3.5	麻酔モルモットの心外膜単相活動電位持続時間に対する 作用 (添付資料 4.2.1.3-7)	44
2.6.2.4.3.6	麻酔ウサギの Torsade de Pointes の誘発に対する作用 (添 付資料 4.2.1.3-8)	45
2.6.2.4.4	その他の器官系に対する作用	47
2.6.2.4.4.1	無麻酔ラットの腎機能に対する作用 (添付資料 4.2.1.3-9)	47
2.6.2.4.4.2	モルモット摘出気管に対する作用 (添付資料 4.2.1.3-10)	47
2.6.2.4.4.3	麻酔ラットの骨格筋に対する作用 (添付資料 4.2.1.3-11)	47
2.6.2.5	薬力学的薬物相互作用試験	48
2.6.2.5.1	酸分泌抑制薬の胃酸分泌抑制作用に対するアコチアミドの作 用 (添付資料 4.2.1.4-1)	48
2.6.2.5.2	アコチアミドの胃前庭部運動亢進作用に対する酸分泌抑制薬 の作用 (添付資料 4.2.1.4-2)	49
2.6.2.6	考察及び結論	49
2.6.2.6.1	作用機序	49
2.6.2.6.2	消化管運動及び胃排出能に対する作用	51
2.6.2.6.3	代謝物の薬理作用	52
2.6.2.6.4	副次的薬理作用	52
2.6.2.6.5	安全性薬理試験	53
2.6.2.6.6	薬力学的薬物相互作用試験	54
2.6.2.6.7	アセチルコリンエステラーゼ阻害作用と臨床試験成績との関 連性	54
2.6.2.6.8	アコチアミドとイトプリド及びモサプリドとの違い	55
2.6.2.7	図表	56
2.6.2.8	参考文献	56

2.6.3	薬理試験概要表	58
2.6.3.1	薬理試験：一覧表	58
2.6.3.2	効力を裏付ける試験	62
2.6.3.3	副次的薬理試験	73
2.6.3.4	安全性薬理試験	74
2.6.3.5	薬力学的薬物相互作用試験	80

図目次

図 2.6.2.2-1.	モルモット摘出胃前庭部標本の ACh 収縮に対するアコチアミド、イトプリド及びモサプリドの作用	17
図 2.6.2.2-2.	モルモット摘出胃体部標本の ACh 収縮に対するアコチアミド、イトプリド及びネオスチグミンの作用	18
図 2.6.2.2-3.	モルモット摘出胃前庭部標本の CCh 収縮に対するアコチアミド、イトプリド及びモサプリドの作用	19
図 2.6.2.2-4.	モルモット摘出胃体部標本の CCh 収縮に対するアコチアミド、イトプリド及びネオスチグミンの作用	20
図 2.6.2.2-5.	イヌの ACh 誘発胃前庭部運動に対するアコチアミド、イトプリド及びネオスチグミンの作用	21
図 2.6.2.2-6.	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アコチアミド、イトプリド及びモサプリドの作用	23
図 2.6.2.2-7.	麻酔ラットの迷走神経電気刺激による胃体部収縮に対するアコチアミド、イトプリド及びモサプリドの作用	24
図 2.6.2.2-8.	アコチアミドのイヌ食後期胃前庭部運動亢進作用に及ぼすアトロピンの影響	26
図 2.6.2.2-9.	イヌの食後期胃前庭部運動に対するアコチアミド、イトプリド及びモサプリドの作用	31
図 2.6.2.2-10.	イヌの食後期胃前庭部運動に及ぼすアコチアミドの反復投与の影響	33
図 2.6.2.2-11.	イヌのクロニジン誘発胃前庭部運動低下に対するアコチアミド、イトプリド及びモサプリドの作用	34
図 2.6.2.2-12.	ラットの胃前庭部運動に対するアコチアミド、イトプリド及びモサプリドの作用	35
図 2.6.2.2-13.	ラットのクロニジン誘発胃前庭部運動低下に対するアコチアミド、イトプリド及びモサプリドの作用	36
図 2.6.2.2-14.	ラットの正常胃排出に対するアコチアミド、モサプリド及びイトプリドの作用	37

図 2.6.2.2-15. ラットのクロニジン誘発胃排出遅延に対するアコチアミド、モサプリド及びイトプリドの作用	38
--	----

表目次

表 2.6.2-1. 用語及び略語一覧.....	6
表 2.6.2.2-1. アコチアミド、イトプリド及びネオスチグミンのヒトリコンビナント AChE 活性に対する阻害作用	14
表 2.6.2.2-2. アコチアミド、イトプリド及びネオスチグミンの胃組織由来 AChE 活性に対する 50%阻害濃度.....	15
表 2.6.2.2-3. アコチアミド、イトプリド、モサプリド、ネオスチグミン及びフィゾスチグミンのヒトリコンビナント AChE 活性及びヒト Globulins Cohn fraction IV-4 由来 BuChE 活性に対する 50%阻害濃度とその阻害比	16
表 2.6.2.2-4. アコチアミド、イトプリド、ネオスチグミン及びフィゾスチグミンのヒトリコンビナント AChE 活性阻害に対する可逆性.....	16
表 2.6.2.2-5. アコチアミド、イトプリド及びモサプリドのムスカリン受容体、ドパミン受容体及びセロトニン受容体に対する親和性.....	28
表 2.6.2.2-6. アコチアミドの各種受容体に対する親和性.....	29
表 2.6.2.2-7. イヌの食後期消化管運動に対するアコチアミド、イトプリド及びモサプリドの効果	32
表 2.6.2.3-1. ラットの基礎胃液分泌に及ぼすアコチアミドの影響.....	40
表 2.6.2.5-1. ファモチジンの胃酸分泌抑制作用に対するアコチアミドの作用	48
表 2.6.2.5-2. ランソプラゾールの胃酸分泌抑制作用に対するアコチアミドの作用	48
表 2.6.2.5-3. アコチアミドの胃前庭部運動亢進作用に対するファモチジン及びランソプラゾールの作用	49

2.6.2 薬理試験の概要文

薬理試験の概要文及び概要表で使用した主な用語及び略号を表 2.6.2-1 に示した。

表 2.6.2-1. 用語及び略語一覧

用語及び略号	内容
ACh	アセチルコリン
AChE	アセチルコリンエステラーゼ
APD	活動電位持続時間
APD ₅₀	50%再分極時の APD
APD ₉₀	90%再分極時の APD
AV II	第 II 度房室ブロック
BC ₃ H-1 細胞	C3H マウス脳腫瘍由来細胞
BuChE	ブチリルコリンエステラーゼ
¹⁴ C	質量数 14 の炭素放射性同位元素
CCh	カルバコール
C _{max}	最高血漿中濃度
CRF	コルチコトロピン放出因子
DMSO	ジメチルスルホキシド
FD	機能性ディスペプシア
FOB	機能観察総合評価法
GABA	γ-アミノ酪酸
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HEK293 細胞	ヒト胎児腎由来細胞
hERG	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HT-29 細胞	ヒト結腸癌由来細胞
IC ₅₀	50%阻害濃度
I _{Kr}	急速活性型遅延整流カリウム電流
i.d.	十二指腸内投与
i.v.	静脈内投与
JEB	接合部性補充収縮
K _i	阻害定数又は解離定数
M-1	代謝物：グルクロン酸抱合体
M-2	代謝物：脱イソプロピル体のグルクロン酸抱合体
MAPD	単相性活動電位持続時間
MAPD ₇₀	70%再分極時の MAPD

2.6.2、2.6.3 薬理

用語及び略号	内容
MAPD ₉₀	90%再分極時の MAPD
N1E-115 細胞	マウス神経芽腫由来細胞
PAF	血小板活性化因子
Penh	気管支収縮の指標
p.o.	経口投与
s.c.	皮下投与
SK-N-MC 細胞	ヒト神経芽腫由来細胞
TdP	Torsade de Pointes
VPC	心室性期外収縮
VT	心室性頻脈

2.6.2.1 まとめ

アコチアミド塩酸塩水和物（以下「アコチアミド」とする）の効力を裏付ける試験として、主に、アセチルコリンエステラーゼ（AChE）阻害作用、アセチルコリン（ACh）による胃収縮・胃運動に対する増強作用、食後期の消化管運動に対する増強作用及び胃運動・胃排出能の低下に対する改善作用を検討した。

副次的薬理試験として、基礎胃液分泌に対する作用を検討した。

安全性薬理試験として、平成13年6月21日付医薬審発第902号「安全性薬理試験ガイドラインについて」に準拠したコアバッテリー試験、そのフォローアップ試験及び補足的安全性薬理試験をGLP適合試験として実施した。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は、非GLP試験として実施した。薬力学的薬物相互作用試験として、酸分泌抑制薬の胃酸分泌抑制作用に対するアコチアミドの作用及びアコチアミドの胃前庭部運動亢進作用に対する酸分泌抑制薬の作用を検討した。なお、いずれの試験においても使用した本薬及び対照薬の投与量は、塩を含む投与量として記載し、測定された試料中薬物濃度はフリー体として記載した。

2.6.2.1.1 効力を裏付ける試験

2.6.2.1.1.1 作用機序

アコチアミドは、ヒトリコンビナントのAChEを阻害し、その K_{i1} 値（競合型阻害）は 6.1×10^{-7} mol/Lであり、 K_{i2} 値（非競合型阻害）は 2.7×10^{-6} mol/Lであった。また、アコチアミドはラット、モルモット及びイヌ胃組織由来AChEを阻害し、その IC_{50} 値は、それぞれ 2.3×10^{-6} 、 3.6×10^{-6} 及び 1.2×10^{-6} mol/Lであった。アコチアミドのヒトGlobulins Cohn fraction IV-4由来ブチリルコリンエステラーゼ（BuChE）活性に対する IC_{50} 値とヒトリコンビナントAChE活性に対する IC_{50} 値の比（阻害比）が >330 であったことから、アコチアミドはBuChEよりもAChEに対し選択的な阻害作用を示すことが明らかとなった。さらに、アコチアミドのAChE阻害作用は、透析によってほとんど消失したことから、可逆的であると考えられた。

アコチアミド（ $3 \times 10^{-7} \sim 3 \times 10^{-6}$ mol/L）は、モルモット胃前庭部標本及び胃体部標本のAChによる収縮を増強させたが、同標本のカルバコール（CCh：コリンエステラーゼで分解されにくいコリン作動薬）による収縮を増強させなかった。また、アコチアミド（3及び10 mg/kg, i.d.）は、無麻酔イヌのAChによる胃前庭部運動を増強させた。さらに、アコチアミド（ 3×10^{-7} 及び 1×10^{-6} mol/L）は、モルモット胃体部標本の電気刺激誘発収縮（ムスカリン受容体を介した内因性AChによる収縮）を増強させ、またアコチアミド（10及び30 mg/kg, s.c.）は、麻酔ラットの迷走神経電気刺激誘発胃体部収縮（ムスカリン受容体を介した内因性AChに

よる収縮)を増強させた。アコチアミド(30 mg/kg, i.d.)によるイヌの食後期胃前庭部運動亢進作用は、アトロピン(ムスカリン受容体拮抗薬)処置によって消失した。

消化管運動の調節に関与することが知られているムスカリン M_1 、 M_2 、 M_3 、ドパミン D_2 及びセロトニン 5-HT₄ 受容体に対するアコチアミドの親和性は低く、ヒト AChE に対する K_{11} 値と比較すると、その親和性は 1/44 以下であった。また、その他の受容体に対する親和性も低かった。

これらの結果から、アコチアミドは、AChE 阻害作用によって神経終末から遊離される ACh の分解を抑制することで、*in vitro* 及び *in vivo* において胃前庭部及び胃体部の ACh による収縮や運動を増強させることが示された。

2.6.2.1.1.2 消化管運動及び胃排出能に対する作用

アコチアミド(10 及び 30 mg/kg, p.o.)は、無麻酔イヌの食後期胃前庭部運動を増強させ、十二指腸及び結腸運動も増強させた。この胃前庭部運動増強効果は、イトプリド塩酸塩(以下「イトプリド」とする)(30 mg/kg, p.o.)及びモサプリドクエン酸塩水和物(以下「モサプリド」とする)(10 mg/kg, p.o.)でも認められた。また、イヌにアコチアミド(30 mg/kg, i.d.)を反復投与した場合でも、単回投与の場合と同様の胃前庭部運動増強効果が認められた。さらに、アコチアミド(10 及び 30 mg/kg, i.d.)は、イヌのクロニジン誘発胃前庭部運動低下を改善させた。この効果は、イトプリド(30 mg/kg, i.d.)においても同様に認められた。アコチアミド(30 及び 100 mg/kg, s.c.)は、無麻酔ラットの胃前庭部運動を亢進させ、また 100 mg/kg, s.c.の投与ではラットのクロニジン誘発胃前庭部運動低下を改善させた。これらの効果は、イトプリド(100 mg/kg, s.c.)においても同様に認められた。

アコチアミド(10、30 及び 100 mg/kg, s.c.)は、ラットの正常胃排出能にはほとんど影響を及ぼさなかったが、100 mg/kg, s.c.の投与ではラットのクロニジン誘発胃排出遅延を改善させた。この効果は、イトプリド(100 mg/kg, s.c.)においても同様に認められた。一方、モサプリド(10 mg/kg, s.c.)は、ラットのクロニジン誘発胃排出遅延を改善させなかった。

これらの結果から、アコチアミドは、食後期の消化管運動(胃運動)を増強させ、また胃運動低下及び胃排出遅延を改善させることが示された。

2.6.2.1.1.3 代謝物の薬理作用

47 種類の受容体、5 種類のイオンチャネル、3 種類のトランスポーター及び 3 種類の酵素に対するアコチアミドのヒト血漿中主代謝物の親和性及び阻害作用を検討したところ、アコチアミドのグルクロン酸抱合体(M-1)及びアコチアミドの脱イソプロピル体のグルクロン酸抱合体(M-2)のこれら各種受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対する親和性は低く、酵素に対する阻害作用は弱かった。

2.6.2.1.2 副次的薬理試験

2.6.2.1.2.1 胃液分泌に対する作用

ラットの基礎胃液分泌に対するアコチアミド（1、10 及び 100 mg/kg）の単回皮下投与の作用を検討した。

アコチアミドは、1 及び 10 mg/kg 投与群において、ラットの基礎胃液分泌に影響を及ぼさなかった。一方、100 mg/kg 投与群では、投与後 1 時間及び 2 時間で有意に基礎胃液分泌が増加したが、投与後 3 時間及び 4 時間ではその作用は認められなかった。

2.6.2.1.3 安全性薬理試験

2.6.2.1.3.1 中枢神経系に対する作用

機能観察総合評価法（FOB）により、無麻酔ラットの中枢神経系に対するアコチアミド（10、100 及び 1,000 mg/kg）の単回経口投与の作用を検討した。

アコチアミドは、10 mg/kg 投与群において、FOB の評価項目（ホームケージ及びオープンフィールド内での観察、ハンドリングによる評価、感覚・運動機能検査及び体温測定）に影響を及ぼさなかった。一方、アコチアミドは、100 mg/kg 投与群において、8 例中 1 例に縮瞳を認め、また 1,000 mg/kg 投与群では、8 例中 4 例に縮瞳を認めたが、この作用は一時的であり可逆的であった。いずれの投与量においても縮瞳以外の FOB の評価項目に影響を及ぼさなかった。

2.6.2.1.3.2 呼吸器系に対する作用

無麻酔ラットの呼吸機能〔呼吸数、1 回換気量、分時換気量及び enhanced pause（Penh：気管支収縮の指標）〕に対するアコチアミド（10、100 及び 1,000 mg/kg）の単回経口投与の作用を検討した。

アコチアミド（10、100 及び 1,000 mg/kg）は、呼吸数、1 回換気量、分時換気量及び Penh に影響を及ぼさなかった。

2.6.2.1.3.3 hERG カリウムチャネルに対する作用

hERG カリウムチャネル発現細胞を用いたホールセルパッチクランプ法により、hERG カリウム電流に対するアコチアミド（ 1×10^{-7} 、 1×10^{-6} 、 1×10^{-5} 及び 1×10^{-4} mol/L）の作用を検討した。

アコチアミドは、 1×10^{-7} 、 1×10^{-6} 及び 1×10^{-5} mol/L の濃度において、hERG カリウム電流に影響を及ぼさなかったが、 1×10^{-4} mol/L で hERG カリウム電流を有意に抑制した。

2.6.2.1.3.4 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）

ウサギ心室筋細胞を用いたホールセルパッチクランプ法により、急速活性型遅延整流カリウム電流（ I_{Kr} ）に対するアコチアミド（ 3×10^{-6} 、 1×10^{-5} 、 3×10^{-5} 及び 1×10^{-4} mol/L）の作用を検討した。

アコチアミドは、濃度依存的に I_{Kr} を抑制し、その IC_{50} 値は 5.4×10^{-5} mol/L であった。

2.6.2.1.3.5 モルモット摘出乳頭筋の活動電位に対する作用

モルモット摘出乳頭筋を用いたガラス微小電極法により、心筋活動電位パラメータ〔静止膜電位、活動電位高、最大立ち上がり速度及び活動電位持続時間（ APD_{50} 及び APD_{90} ）〕に対するアコチアミド（ 1×10^{-7} 、 1×10^{-6} 、 1×10^{-5} 及び 1×10^{-4} mol/L）の作用を検討した。

アコチアミドは、 1×10^{-7} 、 1×10^{-6} 及び 1×10^{-5} mol/L の濃度において、心筋活動電位パラメータに有意な影響を及ぼさなかった。 1×10^{-4} mol/L の濃度において、 APD_{50} を有意に延長させ、 APD_{90} の延長傾向を示したが、他の心筋活動電位パラメータに影響を及ぼさなかった。

2.6.2.1.3.6 無麻酔イヌの心血管系に対する作用

無麻酔イヌの血圧（平均血圧、収縮期血圧及び拡張期血圧）、心拍数及び心電図（ホルター心電計；PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、RR 間隔及び QTc 間隔）に対するアコチアミド（10、100 及び 1,000 mg/kg）の単回経口投与の作用をテレメトリー法で検討した。

アコチアミドは、10 mg/kg 投与群において、無麻酔イヌの一般症状に影響を及ぼさなかった。一方、アコチアミドの 100 mg/kg 投与群では、4 例中 2 例に嘔吐が認められた。さらに、1,000 mg/kg 投与群では、4 例中 3 例に嘔吐が認められ、嘔吐が認められた 3 例中 1 例では同時刻に流涎も認められた。

アコチアミドは、10 及び 1,000 mg/kg 投与群において、平均血圧、収縮期血圧及び拡張期血圧に影響を及ぼさなかった。投与前値からの相対変化を対照群と比較すると、アコチアミドの 100 mg/kg 投与群では、投与直後～投与後 1 時間において拡張期血圧の低下が認められた。

アコチアミドは、10、100 及び 1,000 mg/kg 投与群において、投与用量の増加に伴い、心拍数を減少させる傾向を示した。測定時点ごとの解析では、10 mg/kg 投与群の心拍数に影響は認められなかったが、100 mg/kg 投与群では投与後 7~8 時間、1,000 mg/kg 投与群では投与後 3~4 時間で対照群と比較し心拍数の減少が認められた。一方、投与前値からの相対変化を対照群と比較すると、アコチアミドは、100 mg/kg 投与群で投与後 7~8 時間において心拍数を減少させたが、1,000 mg/kg 投与群では心拍数の有意な減少は認められなかった。

心電図パラメータについて投与前値からの相対変化を対照群と比較すると、アコチアミドは、10 mg/kg 投与群において、投与後 4 時間で QT 間隔を延長させたが、QTc 間隔及びその他の心電図には影響を及ぼさなかった。アコチアミドは、100 mg/kg 投与群において、心電

図に影響を及ぼさなかった。また、アコチアミドは、1,000 mg/kg 投与群において、投与後 1 時間で RR 間隔を短縮させたが、それ以外の心電図には影響を及ぼさなかった。

対照群の 4 例中 1 例に、投与前日に接合部性補充収縮 (JEB) 及び第 II 度房室ブロック (AV II) を認め、溶媒投与後には JEB を認めた。アコチアミドは、10、100 及び 1,000 mg/kg 投与群において、対照群で不整脈を認めた個体と同一の個体で JEB 及び AV II を認めたが、投与前日と比較して、その発現時間及び頻度に差は認められなかった。

2.6.2.1.3.7 麻酔モルモットの心外膜单相活動電位持続時間に対する作用

麻酔モルモットの心外膜单相活動電位持続時間 (MAPD₇₀、MAPD₉₀ 及び各 MAPD のベースライン値からの変化率)、循環器系パラメータ [血圧 (平均血圧、収縮期血圧及び拡張期血圧)、心拍数及び心電図 (RR 間隔、QT 間隔、QTcB 間隔、QTcF 間隔及び QT 間隔のベースライン値からの変化率)] に対するアコチアミド (0.1、0.3、1、3 及び 10 mg/kg) の静脈内投与の作用を検討した。

アコチアミドは、0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg の用量において、MAPD に影響を及ぼさなかった。一方、アコチアミドは、10 mg/kg の用量において、対照群と比較して MAPD₇₀ 及び MAPD₉₀ を有意に延長させたが、投与後 14 分及び 29 分においては、対照群と比較し有意差を認めなかった。また、各 MAPD のベースライン値からの変化率には有意差を認めなかった。

アコチアミドは、0.1、0.3 及び 1 mg/kg の用量において、血圧に影響を及ぼさなかったが、3 及び 10 mg/kg の用量では、平均血圧、収縮期血圧及び拡張期血圧を上昇させ、10 mg/kg 投与時には、対照群と比較して有意差を認めた。しかし、アコチアミド 10 mg/kg 投与時における血圧上昇作用は、投与後 14 分及び 29 分では認められなかった。また、アコチアミドは、いずれの用量においても対照群と比較し心拍数に有意な影響を及ぼさなかった。

アコチアミドは、0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg の用量において、心電図に影響を及ぼさなかった。一方、アコチアミドは、10 mg/kg 投与時には、対照群と比較して QT 間隔、QTcB 間隔及び QTcF 間隔を有意に延長させたが、投与後 14 分及び 29 分においては、対照群と比較し有意差を認めなかった。また、RR 間隔及び QT 間隔のベースライン値からの変化率には有意差を認めなかった。

2.6.2.1.3.8 麻酔ウサギの Torsade de Pointes の誘発に対する作用

メトキサミン (アドレナリン α_1 受容体作動薬) を処置した麻酔ウサギを用いて、心室性不整脈 [心室性期外収縮 (VPC)、心室性頻脈 (VT) 及び Torsade de Pointes (TdP)] の誘発、循環器系パラメータ [血圧 (平均血圧、収縮期血圧及び拡張期血圧)、心拍数及び心電図 (RR 間隔、QT 間隔、QTc 間隔)] に対するアコチアミドの静脈内持続投与の作用を検討した。メトキサミン (15 µg/kg/分) の注入開始後 10 分から、アコチアミド (30 mg/kg) を 30 分間、静脈内投与した。

アコチアミドは、全例 (6 例) に VPC、VT 及び TdP を誘発させなかった。また、アコチアミドは、対照群と比較して、血圧、心拍数及び心電図に有意な影響を及ぼさなかった。

2.6.2.1.3.9 無麻酔ラットの腎機能に対する作用

無麻酔ラットの腎機能（投与後 6 時間までの尿量、尿中電解質排泄量、 Na^+/K^+ ratio 及び浸透圧）に対するアコチアミド（10、100 及び 1,000 mg/kg）の単回経口投与の作用を検討した。

アコチアミドは、1,000 mg/kg まで尿量、尿中 K^+ 排泄量及び浸透圧に影響を及ぼさなかった。アコチアミドは、100 mg/kg 投与群において、尿中 Na^+ 排泄量を有意に増加させたが、1,000 mg/kg 投与群では、尿中 Na^+ 排泄量について増加傾向を示したものの有意な変化ではなかった。また、アコチアミドは、1,000 mg/kg 投与群において、尿中 Cl^- 排泄量を有意に増加させた。

2.6.2.1.3.10 モルモットの摘出気管に対する作用

モルモット摘出気管標本を用いて、アコチアミド（ 1×10^{-7} 、 1×10^{-6} 、 1×10^{-5} 及び 1×10^{-4} mol/L）の単独作用及びヒスタミン（ 3×10^{-5} mol/L）による収縮に対する作用を検討した。

アコチアミドは、いずれの適用濃度においてもモルモット摘出気管に対して単独作用を示さず、ヒスタミンによる収縮に対しても影響を及ぼさなかった。

2.6.2.1.3.11 麻酔ラットの骨格筋に対する作用

麻酔ラットの坐骨神経刺激による腓腹筋収縮に対するアコチアミド（10、100 及び 1,000 mg/kg）の単回十二指腸内投与の作用を検討した。

アコチアミド（10、100 及び 1,000 mg/kg）は、坐骨神経刺激による腓腹筋収縮に影響を及ぼさなかった。

2.6.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

2.6.2.1.4.1 酸分泌抑制薬の胃酸分泌抑制作用に対するアコチアミドの作用

酸分泌抑制薬 [ファモチジン（ヒスタミン H_2 受容体拮抗薬）又はランソプラゾール（プロトンポンプ阻害薬）] のヒスタミン刺激胃酸分泌抑制作用に対するアコチアミド（1、10 及び 100 mg/kg, s.c.）の作用を検討した。

ファモチジン（10 mg/kg, i.d.）又はランソプラゾール（3 mg/kg, i.d.）は、ラットにおけるヒスタミン刺激胃酸分泌を有意に抑制した。これらの胃酸分泌抑制効果に対して、アコチアミド（1、10 及び 100 mg/kg, s.c.）は、影響を及ぼさなかった。

2.6.2.1.4.2 アコチアミドの胃前庭部運動亢進作用に対する酸分泌抑制薬の作用

アコチアミドの胃前庭部運動亢進作用に対する酸分泌抑制薬（ファモチジン又はランソプラゾール）の作用を検討した。

アコチアミド (30 mg/kg, s.c.) は、ラットにおける胃前庭部運動を有意に亢進させた。一方、アコチアミドの胃前庭部運動亢進作用に対して、ファモチジン (0.3 mg/kg, s.c.) 又はランソプラゾール (0.3 mg/kg, s.c.) は、影響を及ぼさなかった。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1 作用機序に関する試験

2.6.2.2.1.1 アセチルコリンエステラーゼ阻害作用 (添付資料 4.2.1.1-1、4.2.1.1-2、4.2.1.1-3 及び 4.2.1.1-4)

ヒトリコンビナント AChE 活性に対するアコチアミド、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」とする) の阻害定数 (K_{i1} 値及び K_{i2} 値) を算出し、その阻害様式を検討した。また、ラット、モルモット及びイヌ胃組織由来 AChE 活性に対するアコチアミド、イトプリド及びネオスチグミンの 50% 阻害濃度 (IC_{50} 値) を算出した。イヌ胃組織由来 AChE 活性においては、モサプリドの作用も検討した。

アコチアミド ($5 \times 10^{-7} \sim 5 \times 10^{-6}$ mol/L) は、ヒトリコンビナント AChE 活性を阻害し、その阻害様式は競合型 (K_{i1} 値: 6.1×10^{-7} mol/L) と非競合型 (K_{i2} 値: 2.7×10^{-6} mol/L) を有する混合型であった。ネオスチグミン ($5 \times 10^{-8} \sim 4 \times 10^{-7}$ mol/L) もヒトリコンビナント AChE 活性を阻害し、その阻害様式はアコチアミドと同様に混合型であった。一方、イトプリド ($5 \times 10^{-7} \sim 3 \times 10^{-6}$ mol/L) はヒトリコンビナント AChE 活性を阻害したが、その阻害様式は非競合型であった (表 2.6.2.2-1)。

アコチアミド ($5 \times 10^{-7} \sim 2.5 \times 10^{-5}$ mol/L) は、ラット及びモルモット胃組織由来 AChE 活性を阻害し、その IC_{50} 値は、それぞれ 2.3×10^{-6} 及び 3.6×10^{-6} mol/L であった。イトプリド ($1 \times 10^{-7} \sim 5 \times 10^{-6}$ mol/L) 及びネオスチグミン ($1 \times 10^{-8} \sim 5 \times 10^{-7}$ mol/L) もアコチアミドと同様にラット及びモルモット胃組織由来 AChE 活性を阻害した。アコチアミド ($2.5 \times 10^{-7} \sim 1 \times 10^{-5}$ mol/L) は、イヌ胃組織由来 AChE 活性も阻害し、その IC_{50} 値は、 1.2×10^{-6} mol/L であった。イトプリド ($2.5 \times 10^{-7} \sim 1 \times 10^{-5}$ mol/L) 及びネオスチグミン ($5 \times 10^{-8} \sim 2.5 \times 10^{-6}$ mol/L) もアコチアミドと同様にイヌ胃組織由来 AChE 活性を阻害した (表 2.6.2.2-2)。一方、モサプリドは、検討可能な最大濃度である 5×10^{-5} mol/L においても、イヌ胃組織由来 AChE 活性に対して $8.3 \pm 1.3\%$ の阻害を示したのみであった。

表 2.6.2.2-1. アコチアミド、イトプリド及びネオスチグミンのヒトリコンビナント AChE 活性に対する阻害作用

被験物質	K_{i1} 値 (mol/L)	K_{i2} 値 (mol/L)	K_i 値 (mol/L)	阻害様式
アコチアミド	$(6.1 \pm 0.3) \times 10^{-7}$	$(2.7 \pm 0.2) \times 10^{-6}$		混合型
イトプリド			$(1.1 \pm 0.0) \times 10^{-6}$	非競合型
ネオスチグミン	$(9.4 \pm 0.4) \times 10^{-8}$	$(2.6 \pm 0.1) \times 10^{-7}$		混合型

2.6.2、2.6.3 薬理

1 試料あたり 2 回測定し、その平均値を 1 標本とした。表中の各値は 6 標本の平均値±標準誤差を示す。 K_{i1} 値は競合型阻害における阻害定数、 K_{i2} 値は非競合型阻害における阻害定数を示す。イトプリドの K_{i1} 値 $[(1.3\pm0.0)\times10^{-6}\text{ mol/L}]$ 及び K_{i2} 値 $[(9.0\pm0.2)\times10^{-7}\text{ mol/L}]$ はほぼ同程度であったため、非競合型として K_i 値を算出した。

表 2.6.2.2-2. アコチアミド、イトプリド及びネオスチグミンの胃組織由来 AChE 活性に対する 50%阻害濃度

被験物質	ラット胃組織由来 AChE IC_{50} (mol/L)	モルモット胃組織由来 AChE IC_{50} (mol/L)	イヌ胃組織由来 AChE IC_{50} (mol/L)
アコチアミド	2.3×10^{-6}	3.6×10^{-6}	1.2×10^{-6}
イトプリド	1.6×10^{-6}	1.4×10^{-6}	1.2×10^{-6}
ネオスチグミン	9.2×10^{-8}	1.9×10^{-7}	3.6×10^{-7}

1 試料あたり 3 回測定し、その平均値を 1 標本とした。表中の IC_{50} 値は、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した。

2.6.2.2.1.2 アセチルコリンエステラーゼ阻害作用の選択性と可逆性（添付資料 4.2.1.1-5）

ヒトリコンビナント AChE 活性とヒト Globulins Cohn fraction IV-4 由来 BuChE 活性に対するアコチアミド、イトプリド、モサプリド、ネオスチグミン及びフィゾスチグミンヘミ硫酸塩（以下「フィゾスチグミン」とする）の 50%阻害濃度（ IC_{50} 値）を算出した。また、AChE 阻害作用の選択性を示すために、阻害比（BuChE の IC_{50} 値 / AChE の IC_{50} 値）を算出した。さらに、これらの被験物質の AChE 阻害作用の可逆性を示すために、ヒトリコンビナント AChE 活性の阻害作用に及ぼす透析の影響を検討した。

アコチアミド（ $5\times10^{-7}\sim2.5\times10^{-5}\text{ mol/L}$ ）の AChE 活性に対する IC_{50} 値は $3.0\times10^{-6}\text{ mol/L}$ であったが、 $1\times10^{-3}\text{ mol/L}$ における BuChE 活性に対する阻害率は 6.0%であり、阻害比は>330 であった。また、イトプリド（ $2.5\times10^{-7}\sim1\times10^{-5}\text{ mol/L}$ ）の AChE 活性に対する IC_{50} 値は $1.2\times10^{-6}\text{ mol/L}$ であったが、 $1\times10^{-3}\sim5\times10^{-5}\text{ mol/L}$ における BuChE 活性に対する IC_{50} 値は $4.3\times10^{-4}\text{ mol/L}$ であり、阻害比は 360 であった。一方、ネオスチグミン（ $2.5\times10^{-8}\sim1\times10^{-6}\text{ mol/L}$ ）及びフィゾスチグミン（ $2.5\times10^{-8}\sim1\times10^{-6}\text{ mol/L}$ ）の AChE 活性に対する IC_{50} 値は、それぞれ 2.1×10^{-7} 及び $2.4\times10^{-7}\text{ mol/L}$ であり、ネオスチグミン（ $5\times10^{-7}\sim1\times10^{-5}\text{ mol/L}$ ）及びフィゾスチグミン（ $5\times10^{-8}\sim1\times10^{-6}\text{ mol/L}$ ）の BuChE 活性に対する IC_{50} 値は、それぞれ 2.4×10^{-6} 及び $2.1\times10^{-7}\text{ mol/L}$ であった。ネオスチグミン及びフィゾスチグミンの阻害比は、それぞれ 11 及び 0.88 であり、アコチアミドと比較して低値であった。また、モサプリド（ $2.5\times10^{-6}\sim5\times10^{-5}\text{ mol/L}$ ）の BuChE 活性に対する IC_{50} 値は、 $2.1\times10^{-5}\text{ mol/L}$ であったが、 $5\times10^{-5}\text{ mol/L}$ における AChE 活性に対する阻害率は 13.6%であり、阻害比は<0.42 であった（表 2.6.2.2-3）。

さらに、アコチアミド（ $1\times10^{-4}\text{ mol/L}$ ）の AChE 阻害作用は、透析によってほとんど消失し、アコチアミドの AChE 阻害作用は可逆的であることが示された。イトプリド（ $6\times10^{-5}\text{ mol/L}$ ）、

2.6.2、2.6.3 薬理

ネオスチグミン (3×10^{-8} mol/L) 及びフィゾスチグミン (8×10^{-8} mol/L) の AChE 阻害作用も透析によってほとんど消失し、可逆的であることが示された (表 2.6.2.2-4)。

表 2.6.2.2-3. アコチアミド、イトプリド、モサプリド、ネオスチグミン及びフィゾスチグミンのヒトリコンビナント AChE 活性及びヒト Globulins Cohn fraction IV-4 由来 BuChE 活性に対する 50% 阻害濃度とその阻害比

被験物質	IC ₅₀ (mol/L)		阻害比 (BuChE の IC ₅₀ 値 / AChE の IC ₅₀ 値)
	ヒトリコンビナント AChE	ヒト Globulins Cohn fraction IV-4 由来 BuChE	
アコチアミド	3.0×10^{-6}	$>1 \times 10^{-3}$	>330
イトプリド	1.2×10^{-6}	4.3×10^{-4}	360
モサプリド	$>5 \times 10^{-5}$	2.1×10^{-5}	<0.42
ネオスチグミン	2.1×10^{-7}	2.4×10^{-6}	11
フィゾスチグミン	2.4×10^{-7}	2.1×10^{-7}	0.88

1 試料あたり 3 回測定し、その平均値を 1 標本とした。表中の IC₅₀ 値は、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した。

表 2.6.2.2-4. アコチアミド、イトプリド、ネオスチグミン及びフィゾスチグミンのヒトリコンビナント AChE 活性阻害に対する可逆性

被験物質	濃度 (mol/L)	ヒトリコンビナント AChE 活性の阻害率 (%)	
		非透析試料	透析試料
アコチアミド	1×10^{-4}	75.1±1.4	1.0±1.0
イトプリド	6×10^{-5}	72.0±1.4	1.4±1.4
ネオスチグミン	3×10^{-8}	77.0±0.8	3.5±2.1
フィゾスチグミン	8×10^{-8}	73.8±0.8	1.6±1.1

1 試料あたり 3 回測定し、その平均値を 1 標本とした。表中の各値は 4 標本の平均値±標準誤差を示す。

2.6.2.2.1.3 モルモット摘出胃前庭部標本のアセチルコリン収縮に対する作用 (添付資料 4.2.1.1-6)

ACh (1×10^{-8} ~ 1×10^{-4} mol/L) によるモルモット摘出胃前庭部標本の収縮に対するアコチアミド (3×10^{-7} ~ 3×10^{-6} mol/L)、イトプリド (3×10^{-6} mol/L) 及びモサプリド (1×10^{-5} mol/L) の作用を検討した。これらの収縮反応は溶媒処置群の ACh (1×10^{-4} mol/L) の収縮反応に対する百分率を算出し、収縮率 (%) として表示した。被験物質は、ACh 添加前 5 分に処置した。

2.6.2、2.6.3 薬理

アコチアミド (1×10^{-6} 及び 3×10^{-6} mol/L) は、ACh による胃前庭部標本の収縮を有意に増強させた。イトプリド (3×10^{-6} mol/L) も ACh による収縮を有意に増強させたが、モサプリド (1×10^{-5} mol/L) は増強させなかった (図 2.6.2.2-1)。

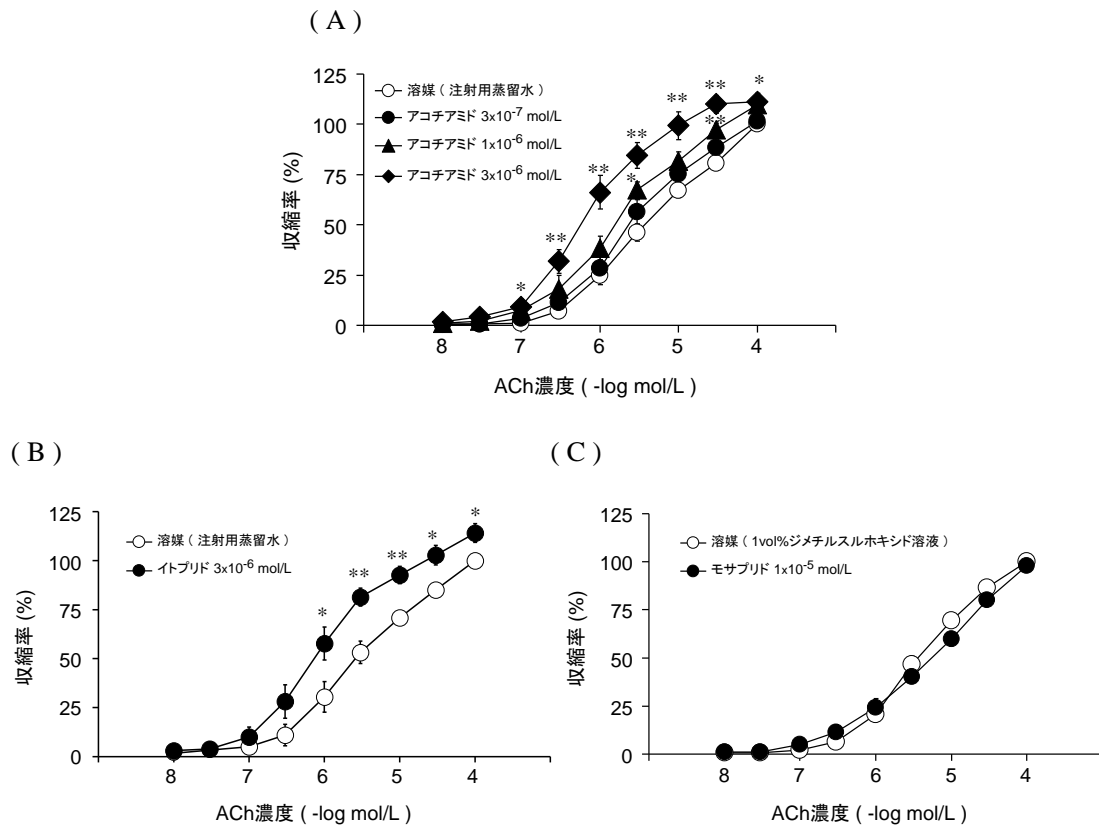


図 2.6.2.2-1. モルモット摘出胃前庭部標本の ACh 収縮に対するアコチアミド、イトプリド及びモサプリドの作用

(A) アコチアミド、(B) イトプリド、(C) モサプリド

図中の各点は、6 例の平均値 \pm 標準誤差を示す。*及び**は、それぞれの溶媒処置群に対する有意差を示す [* : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$; Dunnett 型多重比較検定 (アコチアミド)、及び対応のない t 検定又は Welch 検定 (イトプリド)]。

2.6.2.2.1.4 モルモット摘出胃体部標本のアセチルコリン収縮に対する作用 (添付資料 4.2.1.1-7)

ACh (1×10^{-8} ~ 1×10^{-4} mol/L) によるモルモット摘出胃体部標本の収縮に対するアコチアミド (3×10^{-7} ~ 3×10^{-6} mol/L)、イトプリド (3×10^{-7} ~ 3×10^{-6} mol/L) 及びネオスチグミン (3×10^{-9} ~ 3×10^{-8} mol/L) の作用を検討した。これらの収縮反応は溶媒処置群の ACh (1×10^{-4} mol/L) の収縮反応に対する百分率を算出し、収縮率 (%) として表示した。被験物質は、ACh 添加前 10 分に処置した。

2.6.2、2.6.3 薬理

アコチアミド (3×10^{-7} 、 1×10^{-6} 及び 3×10^{-6} mol/L) は、ACh による胃体部標本の収縮を有意に増強させた。またイトプリド (1×10^{-6} 及び 3×10^{-6} mol/L) 及びネオスチグミン (1×10^{-8} 及び 3×10^{-8} mol/L) も ACh による収縮を有意に増強させた (図 2.6.2.2-2)。

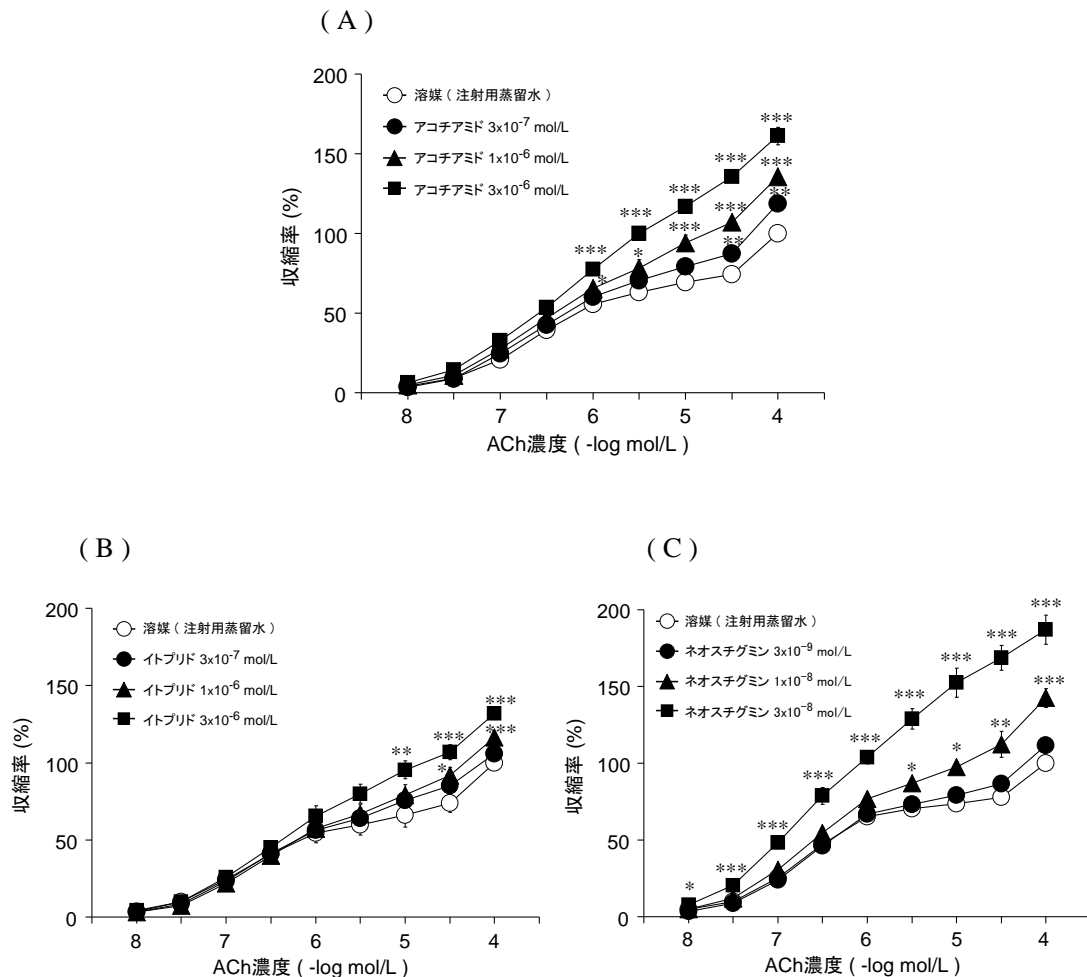


図 2.6.2.2-2. モルモット摘出胃体部標本の ACh 収縮に対するアコチアミド、イトプリド及びネオスチグミンの作用

(A) アコチアミド、(B) イトプリド、(C) ネオスチグミン

図中の各点は、6 例の平均値 \pm 標準誤差を示す。*、**及び***は、それぞれの溶媒処置群に対する有意差を示す [* : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$ 、*** : $p < 0.001$; Dunnett 型多重比較検定 (片側)]。

2.6.2.2.1.5 モルモット摘出胃前庭部標本のカルバコール収縮に対する作用 (添付資料 4.2.1.1-8)

CCh はコリンエステラーゼによって分解されにくいコリン作動薬である。そこで、AChE 阻害作用によって増強されないと考えられる CCh 収縮に及ぼす影響を確認するために、CCh (3×10^{-9} ~ 3×10^{-7} mol/L) によるモルモット摘出胃前庭部標本の収縮に対するアコチアミド、イ

2.6.2、2.6.3 薬理

トプリド及びモサプリドの作用を検討した。これらの収縮反応は溶媒処置群の CCh (3×10^{-7} mol/L) の収縮反応に対する百分率を算出し、収縮率 (%) として表示した。被験物質は、CCh 添加前 10 分に処置した。

アコチアミド (3×10^{-6} mol/L) は、CCh の $3 \times 10^{-9} \sim 1 \times 10^{-7}$ mol/L による胃前庭部標本の収縮に影響を及ぼさなかったが、CCh の 3×10^{-7} mol/L による収縮を約 9% 有意に減弱させた。イトプリド (3×10^{-6} mol/L) 及びモサプリド (1×10^{-5} mol/L) も CCh の $3 \times 10^{-9} \sim 1 \times 10^{-7}$ mol/L による胃前庭部標本の収縮に影響を及ぼさなかったが、CCh の 3×10^{-7} mol/L による収縮を有意に減弱させた (図 2.6.2.2-3)。

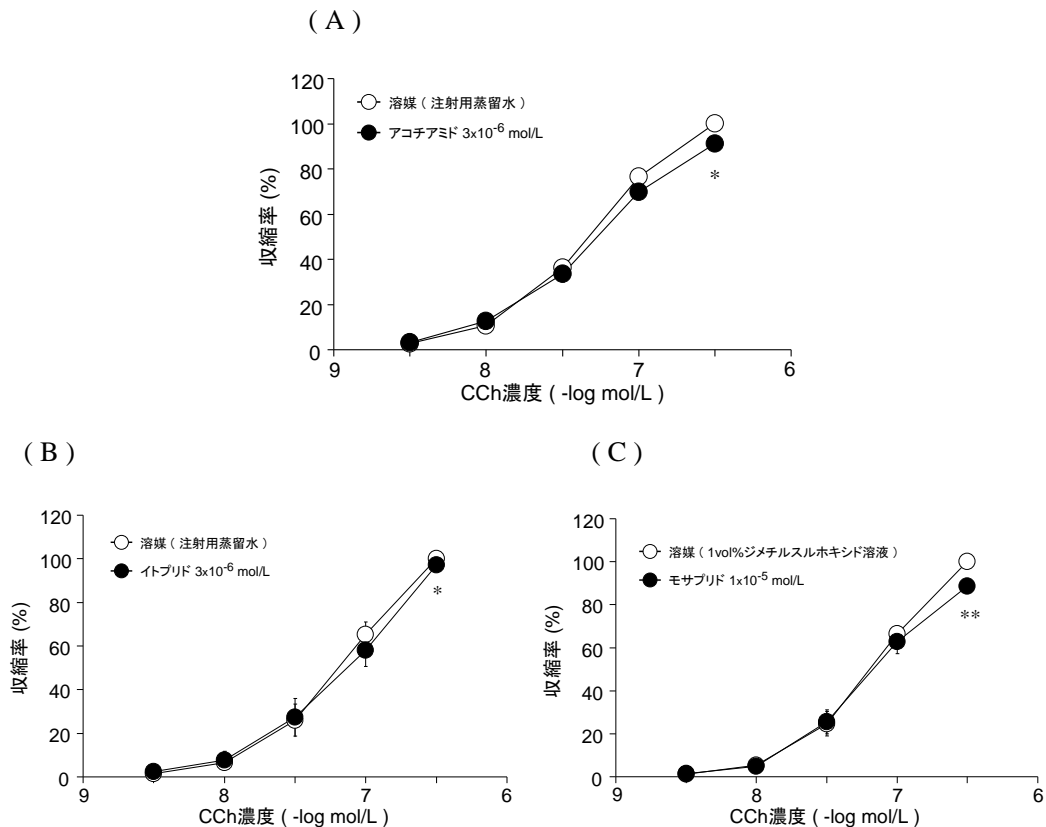


図 2.6.2.2-3. モルモット摘出胃前庭部標本の CCh 収縮に対するアコチアミド、イトプリド及びモサプリドの作用

(A) アコチアミド、(B) イトプリド、(C) モサプリド

図中の各点は、6 例の平均値 \pm 標準誤差を示す。*及び**は、それぞれの溶媒処置群に対する有意差を示す (*: $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$; Welch 検定)。

2.6.2.2.1.6 モルモット摘出胃体部標本のカルバコール収縮に対する作用 (添付資料 4.2.1.1-9)

CCh ($3 \times 10^{-9} \sim 1 \times 10^{-6}$ mol/L) によるモルモット摘出胃体部標本の収縮に対するアコチアミド、イトプリド及びネオスチグミンの作用を検討した。これらの収縮反応は溶媒処置群の CCh (1×10^{-6} mol/L) の収縮反応に対する百分率を算出し、収縮率 (%) として表示した。被験物質は、CCh 添加前 10 分に処置した。

アコチアミド (3×10^{-6} mol/L) は CCh による胃体部標本の収縮に影響を及ぼさなかった。イトプリド (3×10^{-6} mol/L) 及びネオスチグミン (3×10^{-8} mol/L) も CCh による胃体部標本の収縮に影響を及ぼさなかった (図 2.6.2.2-4)。

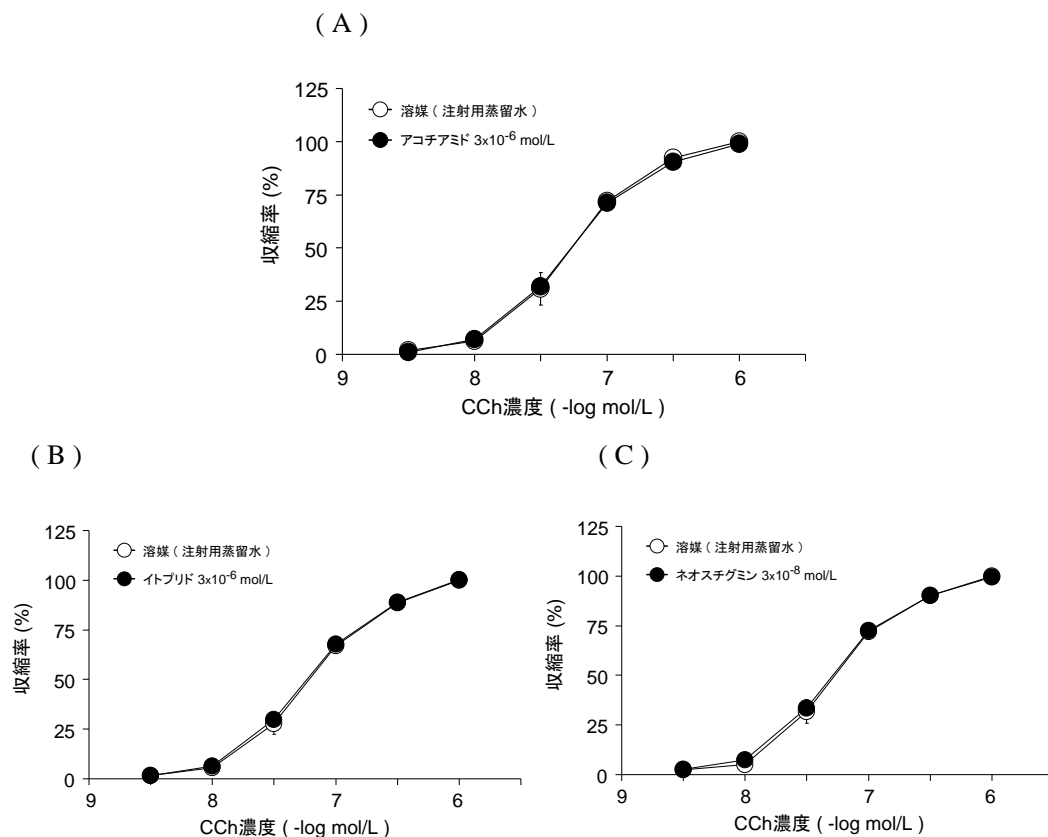


図 2.6.2.2-4. モルモット摘出胃体部標本の CCh 収縮に対するアコチアミド、イトプリド及びネオスチグミンの作用

(A) アコチアミド、(B) イトプリド、(C) ネオスチグミン

図中の各点は、6 例の平均値±標準誤差を示す。

2.6.2.2.1.7 イヌのアセチルコリン誘発胃前庭部運動に対する作用 (添付資料 4.2.1.1-10)

アコチアミドの AChE 阻害作用が *in vivo* で発現することを示すために、イヌの ACh 誘発胃前庭部運動に対するアコチアミド、イトプリド及びネオスチグミンの増強作用を検討した。イヌの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 (フォーストランスデューサー) を縫着し、覚醒下の胃前庭部運動を測定した。胃前庭部の空腹期強収縮運動の終了確認後 5 分 (静止期) に、アコチアミド (3 及び 10 mg/kg)、イトプリド (30 mg/kg) 又はネオスチグミン (1.5 mg/kg) を十二指腸内に投与し、15 分後に ACh (0.05 mg/kg/min) を静脈内に 5 分間持続注入した。その 5 分間の胃前庭部運動の波形を積分化した値を運動係数 (V·s) として算出した。

アコチアミドは、ACh 誘発胃前庭部運動を有意に増強させた (アコチアミド: 3 mg/kg; 65.3 ± 15.5 V·s とその対照群; 20.8 ± 6.1 V·s、10 mg/kg; 106.8 ± 19.7 V·s とその対照群; 20.4 ± 5.9 V·s)。また、イトプリド及びネオスチグミンも ACh 誘発胃前庭部運動を有意に増強させた (イトプリド: 30 mg/kg; 66.8 ± 12.8 V·s とその対照群; 20.3 ± 5.8 V·s、ネオスチグミン: 1.5 mg/kg; 115.8 ± 27.2 V·s とその対照群; 22.0 ± 6.0 V·s) (図 2.6.2.2-5)。

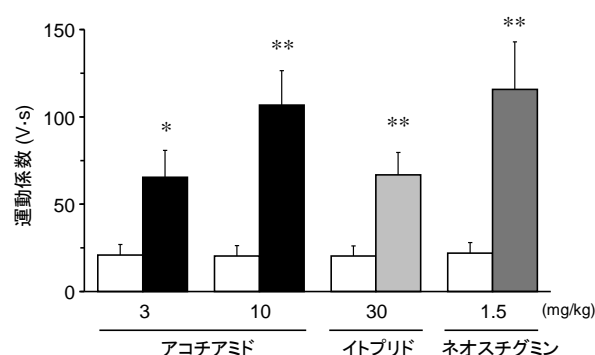


図 2.6.2.2-5. イヌの ACh 誘発胃前庭部運動に対するアコチアミド、イトプリド及びネオスチグミンの作用

□ 対照、■ アコチアミド、■ イトプリド、■ ネオスチグミン

対照群として、0.5w/v% メチルセルロース溶液を投与した。図中の各カラムは、6 例の平均値±標準誤差を示す。

*及び**は、それぞれの対照群に対する有意差を示す (*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$; 対応のある t 検定)。

2.6.2.2.1.8 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 (添付資料 4.2.1.1-11)

モルモット摘出胃体部標本の電気刺激誘発収縮 (頻度 2、4、8 及び 16 Hz、パルス幅 0.5 m 秒、電圧 100 V、時間 60 秒間) は、ムスカリン受容体拮抗薬であるアトロピン又は神経遮断薬 (ナトリウムイオンチャネル遮断薬) であるテトロドトキシンの処置により抑制され

ることから、ムスカリン受容体を介した内因性 ACh による収縮反応であることが示されている^{参考文献1)}。そこで、電気刺激（頻度 1 Hz、パルス幅 1 m 秒、電圧 10 V、時間 2 分間）によるモルモット摘出胃体部標本の収縮に対するアコチアミド（ 1×10^{-7} 、 3×10^{-7} 及び 1×10^{-6} mol/L）、イトプリド（ 3×10^{-7} 、 1×10^{-6} 及び 3×10^{-6} mol/L）及びモサプリド（ 1×10^{-6} 及び 1×10^{-5} mol/L）の作用を検討した。電気刺激を 4 回行い、4 回目の刺激の 10 分前に被験物質を添加した。被験物質処置前（3 回目の電気刺激）の最大収縮力に対する被験物質処置後（4 回目の電気刺激）の最大収縮力の比率（収縮比）を算出した。

アコチアミドは 3×10^{-7} 及び 1×10^{-6} mol/L の濃度で胃体部標本の電気刺激誘発収縮反応を有意に増強させた（対照： 0.96 ± 0.04 、アコチアミド： 1×10^{-7} mol/L; 1.16 ± 0.05 、 3×10^{-7} mol/L; 1.62 ± 0.12 、 1×10^{-6} mol/L; 2.29 ± 0.19 ）。一方、イトプリドは 1×10^{-6} 及び 3×10^{-6} mol/L の濃度で胃体部標本の電気刺激誘発収縮反応を有意に増強させた（対照： 0.94 ± 0.04 、イトプリド： 3×10^{-7} mol/L; 1.23 ± 0.04 、 1×10^{-6} mol/L; 1.62 ± 0.14 、 3×10^{-6} mol/L; 2.60 ± 0.30 ）が、モサプリドは増強作用を示さなかった（対照： 0.94 ± 0.03 、モサプリド： 1×10^{-6} mol/L; 1.08 ± 0.06 、 1×10^{-5} mol/L; 1.11 ± 0.10 ）（図 2.6.2.2-6）。

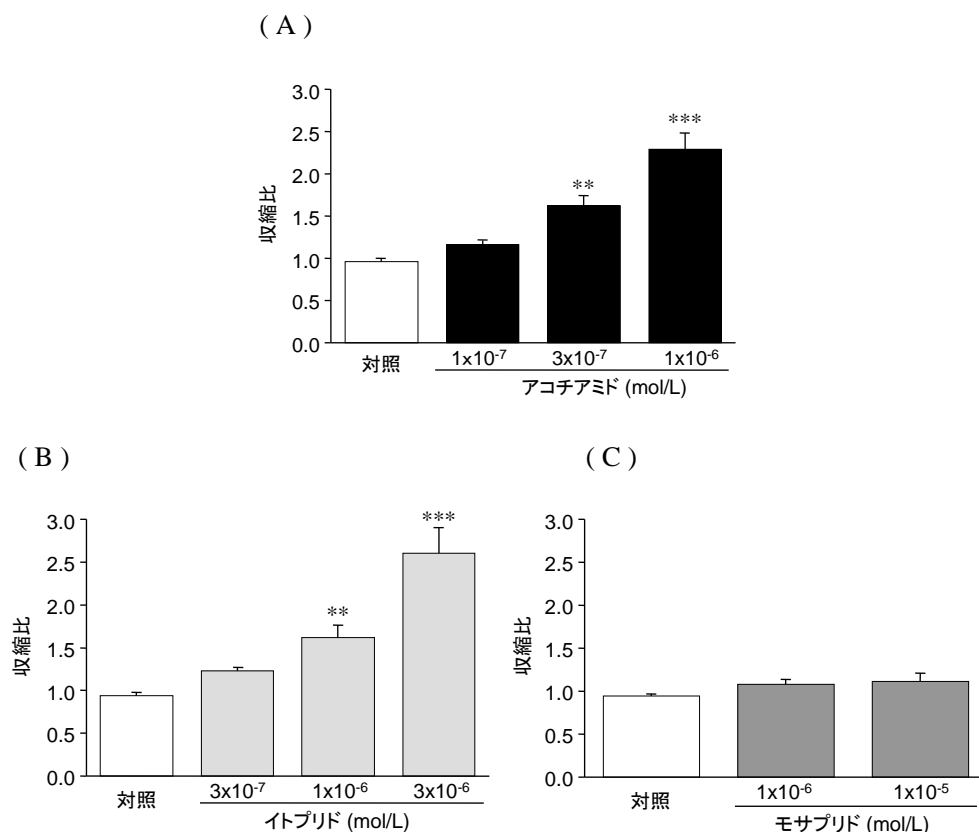


図 2.6.2.2-6. モルモット摘出胃体部標本の電気刺激誘発収縮に対するアコチアミド、イトプリド及びモサプリドの作用

(A) アコチアミド、(B) イトプリド、(C) モサプリド

対照として、0.01vol%ジメチルスルホキシド (DMSO) 溶液を用いた。図中の各カラムは8例の平均値±標準誤差を示す。

及び*は、それぞれの対照群に対する有意差を示す [** : $p < 0.01$ 、*** : $p < 0.001$; ノンパラメトリック

Dunnnett 型多重比較検定 (片側)] 。

2.6.2.2.1.9 麻酔ラットの迷走神経電気刺激による胃体部収縮に対する作用 (添付資料 4.2.1.1-12 及び 4.2.1.1-13)

麻酔ラットの迷走神経電気刺激による胃体部収縮は、ムスカリン受容体を介した内因性 ACh による収縮反応であることが示されている^{参考文献 2)}。そこで、迷走神経電気刺激による麻酔ラットの胃体部収縮に対するアコチアミド、イトプリド及びモサプリドの作用を検討した。

ウレタン麻酔下で、ラットの胃体部にフォーストランスデューサーを縫着し、迷走神経胃枝を電気刺激 (頻度 5Hz、パルス幅 1 m 秒、電圧 20 V、時間 10 秒間) した時の胃体部収縮を測定した。アコチアミド (3、10 及び 30 mg/kg)、イトプリド (10 及び 30 mg/kg) 又はモサプリド (3 及び 10 mg/kg) は皮下投与した。収縮運動の指標として、収縮波形を積分化することにより運動係数 (V・s) を算出した。運動係数率は、アコチアミドの投与前 15 分間及

2.6.2、2.6.3 薬理

び投与後 60 分まで 15 分間ごとの運動係数から、投与前の運動係数に対する百分率 (%) と表示した。また、被験物質の効力比較試験における運動係数率は、被験物質投与後 60 分までの 15 分間あたりの平均運動係数から、被験物質投与前の運動係数に対する百分率 (%) と表示した。

アコチアミドの 10 及び 30 mg/kg は、投与後 60 分まで胃体部収縮を有意に増強させた。被験物質の効力比較試験において、アコチアミドは 30 mg/kg の用量で胃体部収縮を有意に増強させた。一方、イトプリドは 30 mg/kg の用量で胃体部収縮を有意に増強させたが、モサプリドは増強作用を示さなかった。(対照 : $76.2 \pm 3.9\%$ 、アコチアミド : 30 mg/kg; $160.6 \pm 10\%$ 、イトプリド : 10 mg/kg; $96.1 \pm 6.4\%$ 、30 mg/kg; $128.4 \pm 7.6\%$ 、モサプリド : 3 mg/kg; $79.7 \pm 7.5\%$ 、10 mg/kg; $85.9 \pm 6.4\%$) (図 2.6.2.2-7)。

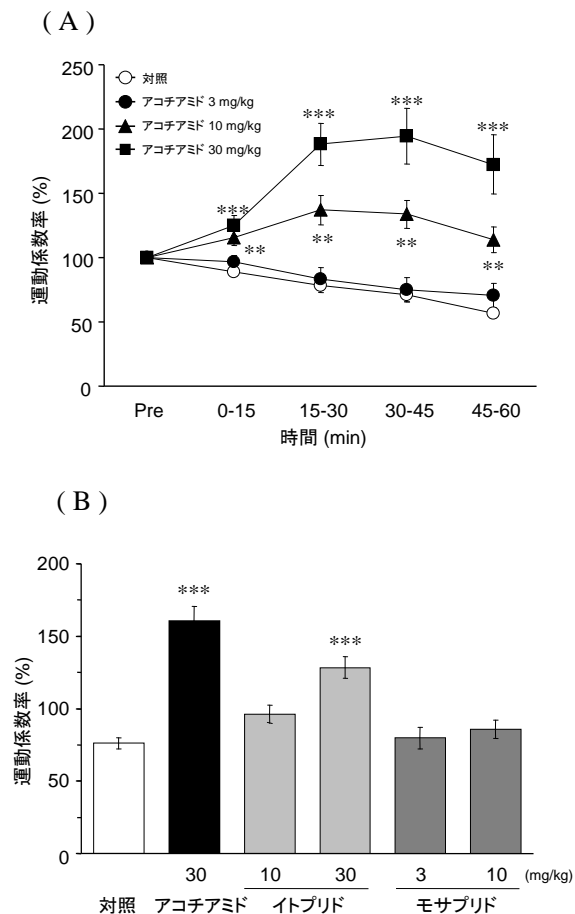


図 2.6.2.2-7. 麻酔ラットの迷走神経電気刺激による胃体部収縮に対するアコチアミド、イトプリド及びモサプリドの作用

(A) アコチアミドの作用、(B) アコチアミド、イトプリド及びモサプリドの作用

対照として、DMSO : 5w/v%ブドウ糖注射液=5 : 95 の混液を用いた。

図中の各点及び各カラムは、10 例の平均値 \pm 標準誤差を示す。**及び***は、それぞれの対照群に対する有意差を示す [** : $p < 0.01$ 、*** : $p < 0.001$; ノンパラメトリック Dunnett 型多重比較検定 (片側)]。

2.6.2.2.1.10 アコチアミドのイヌ食後期胃前庭部運動の亢進作用に及ぼすアトロピンの影響 (添付資料 4.2.1.1-14)

アコチアミドの消化管運動亢進作用に ACh が関与していることを示すため、アコチアミドによるイヌの食後期胃前庭部運動亢進作用に及ぼすアトロピン (ムスカリン受容体拮抗薬) の影響を検討した。イヌの胃前庭部にフォーストランスデューサーを縫着し、覚醒下の食後期胃前庭部運動を測定した。アコチアミド (30 mg/kg) を十二指腸内に投与し、30 分後にアトロピンの 0.05 mg/kg を静脈内投与し、その後 0.05 mg/kg/hr の速度で静脈内に持続投与した。収縮運動の指標として、収縮波形を積分化することにより運動係数 ($V \cdot s$) を算出した。運動係数率は、0.5w/v% メチルセルロース溶液またはアコチアミドの十二指腸内投与前 30 分間の運動係数及び生理食塩液またはアトロピン静脈内投与後 30 分間の運動係数から、0.5w/v% メチルセルロース溶液またはアコチアミド十二指腸内投与前の運動係数に対する百分率 (%) として表示した。

アコチアミド (30 mg/kg) の食後期胃前庭部運動亢進作用に及ぼすアトロピンの影響の典型例を図 2.6.2.2-8 の (A) 及び (B) に示した。

アコチアミド (30 mg/kg) は食後期胃前庭部の運動係数率を有意に増加させ、食後期胃前庭部運動亢進作用を示した。アトロピン (0.05 mg/kg i.v. + 0.05 mg/kg/hr i.v.) はアコチアミド投与後の運動係数率を有意に減少させた。(正常群: $99.6 \pm 8.3\%$ 、対照群: $209.7 \pm 15.8\%$ 、アトロピン投与群: $15.9 \pm 2.7\%$) (図 2.6.2.2-8)。

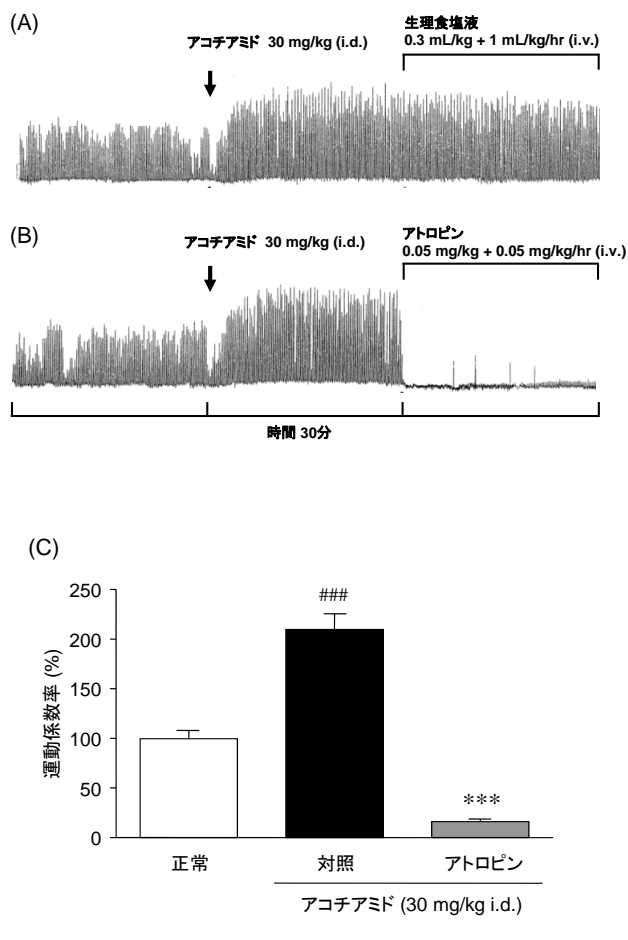


図 2.6.2.2-8. アコチアミドのイヌ食後期胃前庭部運動亢進作用に及ぼすアトロピンの影響

(A): アコチアミド (30 mg/kg i.d.) + 生理食塩液 (0.3 mL/kg i.v. + 1 mL/kg/hr i.v.)

(B): アコチアミド (30 mg/kg i.d.) + アトロピン (0.05 mg/kg i.v. + 0.05 mg/kg/hr i.v.)

(C): アコチアミド (30 mg/kg i.d.) のイヌ食後期胃前庭部運動亢進作用に及ぼすアトロピンの影響

対照群として、生理食塩液を投与した。図中の各カラムは、5例の平均値±標準誤差を示す。###は、正常群に対する有意差を示す (###: $p < 0.001$; 対応のない t 検定)。***は、対照群に対する有意差を示す (***: $p < 0.001$; Welch 検定)。

2.6.2.2.1.11 各種受容体に対する親和性

2.6.2.2.1.11.1 ムスカリン様アセチルコリン受容体、ドパミン D₂ 受容体及びセロトニン 5-HT₄ 受容体に対する親和性 (添付資料 4.2.1.1-15、4.2.1.1-16、4.2.1.1-17、4.2.1.1-18 及び 4.2.1.1-19)

消化管運動の調節に関与することが知られているムスカリン、ドパミン D₂ 及びセロトニン 5-HT₄ 受容体に対するアコチアミドの作用を検討した。表 2.6.2.2-5 に示す各放射性リガンドと各受容体膜標品を用いて、ムスカリン M₁ (ヒト)、M₂ (ヒト) 及び M₃ (ヒト) 受容体、ドパミン D_{2S} (ヒト) 受容体、セロトニン 5-HT₄ (モルモット)、5-HT_{4c} (ヒト)、5-HT_{4d} (ヒト) 及び 5-HT_{4e} (ヒト) 受容体への親和性を検討した。ムスカリン M₁ 受容体に対する検討は、アコチアミドの $3 \times 10^{-7} \sim 1 \times 10^{-3}$ mol/L、イトプリドの $3 \times 10^{-6} \sim 2 \times 10^{-4}$ mol/L、モサプリドの $1 \times 10^{-6} \sim 1 \times 10^{-4}$ mol/L の濃度で、ムスカリン M₂ 受容体に対する検討は、アコチアミドの $1 \times 10^{-6} \sim 3 \times 10^{-3}$ mol/L、イトプリドの $3 \times 10^{-7} \sim 1 \times 10^{-4}$ mol/L、モサプリドの 1×10^{-4} mol/L の濃度で、ムスカリン M₃ 受容体に対する検討は、アコチアミドの $3 \times 10^{-7} \sim 1 \times 10^{-4}$ mol/L、イトプリドの 1×10^{-4} mol/L、モサプリドの 1×10^{-4} mol/L の濃度で実施した。ドパミン D_{2S} 受容体に対する検討は、アコチアミドの $3 \times 10^{-7} \sim 1 \times 10^{-4}$ mol/L、イトプリドの $1 \times 10^{-7} \sim 3 \times 10^{-5}$ mol/L、モサプリドの $3 \times 10^{-7} \sim 1 \times 10^{-4}$ mol/L の濃度で実施した。セロトニン 5-HT₄、5-HT_{4c}、5-HT_{4d} 及び 5-HT_{4e} 受容体に対する検討は、アコチアミドの 1×10^{-4} mol/L、イトプリドの 1×10^{-4} mol/L、モサプリドの $1 \times 10^{-8} \sim 1 \times 10^{-5}$ mol/L の濃度で実施した。

アコチアミドのムスカリン M₁、M₂ 及び M₃ 受容体に対する K_i 値は、それぞれ 27×10^{-6} mol/L、 31×10^{-6} mol/L 及び 270×10^{-6} mol/L であり、ドパミン D_{2S} 受容体、セロトニン 5-HT₄ 受容体 (セロトニン 5-HT_{4c}、5-HT_{4d} 及び 5-HT_{4e} 受容体を含む) に対する K_i 値は、いずれも $>100 \times 10^{-6}$ mol/L であった。イトプリドのドパミン D_{2S} 受容体に対する K_i 値は 3.7×10^{-6} mol/L であり、イトプリドはアコチアミド及びモサプリドよりもドパミン D_{2S} 受容体に高い親和性を示した。またモサプリドのセロトニン 5-HT₄、5-HT_{4c}、5-HT_{4d} 及び 5-HT_{4e} 受容体に対する K_i 値は、それぞれ 0.067×10^{-6} 、 0.18×10^{-6} 、 0.13×10^{-6} 及び 0.14×10^{-6} mol/L であり、モサプリドはアコチアミド及びイトプリドよりもセロトニン 5-HT₄ 受容体 (セロトニン 5-HT_{4c}、5-HT_{4d} 及び 5-HT_{4e} 受容体を含む) に高い親和性を示した (表 2.6.2.2-5)。

2.6.2、2.6.3 薬理

表 2.6.2.2-5. アコチアミド、イトプリド及びモサプリドのムスカリン受容体、ドパミン受容体及びセロトニン受容体に対する親和性

受容体/リガンド/標本	K _i 値 (×10 ⁻⁶ mol/L)		
	アコチアミド	イトプリド	モサプリド
ムスカリン M ₁ /[³ H]ヒレンゼピン/ ヒト組換え型	27 ^{a)}	67 ^{a)}	14 ^{a)}
ムスカリン M ₂ /[³ H] AF-DX 384/ ヒト組換え型	31 ^{a)}	33 ^{a)}	(96%) ^{a,c)}
ムスカリン M ₃ /[³ H] 4-DAMP/ ヒト組換え型	270 ^{a)}	(69%) ^{a,c)}	(75%) ^{a,c)}
ドパミン D _{2S} /[³ H] スピペロン/ ヒト組換え型	>100 ^{b)}	3.7 ^{b)}	14 ^{b)}
セロトニン 5-HT ₄ /[³ H] GR113808/ モルモット線条体	>100 ^{b)}	(57±2%) ^{b,c)}	0.067 ^{b)}
セロトニン 5-HT _{4c} /[³ H] GR113808/ ヒト組換え型	>100 ^{b)}	>100 ^{b)}	0.18 ^{b)}
セロトニン 5-HT _{4d} /[³ H] GR113808/ ヒト組換え型	>100 ^{b)}	>100 ^{b)}	0.13 ^{b)}
セロトニン 5-HT _{4e} /[³ H] GR113808/ ヒト組換え型	>100 ^{b)}	>100 ^{b)}	0.14 ^{b)}

a) : 1 例の値を示す。

b) : 3 例の平均値を示す。

c) : 1×10⁻⁴ mol/L における阻害率を示す。

試験濃度 1×10⁻⁴ mol/L で阻害率の平均値が 50%未満又は阻害率が得られなかった場合の K_i 値は>100 と表記した。

2.6.2.2.1.11.2 その他の受容体に対する作用 (添付資料 4.2.1.1-20)

2.6.2.2.1.11.1 以外の各種受容体として、アデノシン A_{2A} (ラット) 受容体、アドレナリン受容体 [α₁ (ラット)、α₂ (ラット)、β₁ (ラット)、β₂ (モルモット) 及び β₃ (ラット) 受容体]、ベンゾジアゼピン (BZD) (ラット) 受容体、CGRP (ヒト) 受容体、コレシストキニン受容体 [CCK_A (ラット) 及び CCK_B (マウス) 受容体]、ドパミン受容体 [D₁ (ラット)、D₂ (ラット) 及び D₃ (ラット) 受容体]、GABA 受容体 [GABA_A (ラット) 及び GABA_B (ラット) 受容体]、ヒスタミン受容体 [H₁ (モルモット)、H₂ (モルモット) 及び H₃ (ラット) 受容体]、モチリン (ヒト) 受容体、ムスカリン受容体 [M₁ (ラット)、M₂ (ラット)、M₃ (ラット)、M₄ (ヒト) 及び M₅ (ヒト) 受容体]、ニューロキニン受容体 [NK₁ (ラット) 及び NK₂ (ラット) 受容体]、ニューロペプチド Y (ラ

2.6.2、2.6.3 薬理

ット) 受容体、ニコチン受容体 [N (neuroral : ラット及び muscle-type : BC₃H-1 細胞) 受容体]、オピオイド受容体 [δ (モルモット)、 κ (モルモット) 及び μ (ラット) 受容体]、PACAP (ラット) 受容体、プロスタノイド受容体 [EP₁ (ヒト) 及び PGI₂ (ヒト) 受容体]、ATP 受容体 [P2X (ラット) 受容体]、セロトニン受容体 [5-HT_{1A} (ラット)、5-HT_{2A} (ラット) 及び 5-HT₃ (N1E-115 細胞) 受容体]、 σ (ラット) 受容体及び VIP₁ (ヒト) 受容体に対するアコチアミドの作用を検討した。

アコチアミドの 1×10^{-6} mol/L における各種受容体に対する阻害率は、30%未満であった。 1×10^{-5} mol/L におけるアデノシン A_{2A} 受容体、アドレナリン β_2 受容体、ドパミン D₂ 受容体、ヒスタミン H₂ 受容体及びムスカリン M₁ 受容体に対する阻害率は、それぞれ 41%、51%、48%、31% 及び 44% であったが、これら以外の受容体に対する阻害率は 30%未満であった。また、 1×10^{-4} mol/L におけるアデノシン A_{2A} 受容体、アドレナリン β_2 受容体、ドパミン D₂、D₃ 受容体、GABA_A 受容体、GABA_B 受容体、ヒスタミン H₂、H₃ 受容体、モチリン受容体、ムスカリン M₁、M₂、M₃、M₄ 受容体及びオピオイド μ 、 σ 受容体に対する阻害率は、それぞれ 83%、92%、86%、59%、66%、33%、39%、33%、37%、97%、93%、37%、79%、32% 及び 32% であったが、これら以外の受容体に対する阻害率は 30%未満であった (表 2.6.2.2-6)。

表 2.6.2.2-6. アコチアミドの各種受容体に対する親和性

受容体	結合阻害率 (%)		
	アコチアミド濃度		
	1×10^{-6} mol/L	1×10^{-5} mol/L	1×10^{-4} mol/L
アデノシン A _{2A}	-	41	83
アドレナリン β_2	-	51	92
ドパミン D ₂	10	48	86
ドパミン D ₃	-	11	59
GABA _A	-	14	66
GABA _B	20	17	33
ヒスタミン H ₂	-	31	39
ヒスタミン H ₃	-	-	33
モチリン	-	-	37
ムスカリン M ₁	-	44	97
ムスカリン M ₂	-	24	93
ムスカリン M ₃	-	11	37
ムスカリン M ₄	-	24	79
オピオイド μ	-	-	32
オピオイド σ	-	27	32

- : 阻害率 10%未満を示す。

2.6.2.2.2 消化管運動に対する作用

2.6.2.2.2.1 イヌの食後期胃前庭部運動に対する作用（添付資料 4.2.1.1-21）

イヌの食後期胃前庭部運動に対するアコチアミド、イトプリド及びモサプリドの作用を検討した。イヌの胃前庭部にフォーストランスデューサーを縫着し、覚醒下の食後期胃前庭部運動を給餌後 0~2 及び 2~4 時間に測定した。アコチアミド（3、10 及び 30 mg/kg）、イトプリド（30 mg/kg）又はモサプリド（10 mg/kg）は、給餌前 30 分に経口投与した。収縮運動の指標として、収縮波形を積分化することにより運動係数（g・min）を算出した。

アコチアミド（30 mg/kg）の食後期胃前庭部運動亢進作用の典型例を図 2.6.2.2-9 の（A）に示した。

アコチアミドは 30 mg/kg の用量で給餌後 0~2 時間の食後期胃前庭部運動を有意に亢進させた。また、イトプリド及びモサプリドも給餌後 0~2 時間の食後期胃前庭部運動を有意に亢進させた（アコチアミド：3 mg/kg; 995.2±235.1 g・min とその対照群; 796.0±96.8 g・min、10 mg/kg; 1,085.7±238.5 g・min とその対照群; 787.3±67.1 g・min、30 mg/kg; 2,340.5±473.4 g・min とその対照群; 932.9±222.6 g・min、イトプリド：30 mg/kg; 1,494.7±316.2 g・min とその対照群; 886.8±193.5 g・min、モサプリド：10 mg/kg; 1,618.5±269.3 g・min とその対照群; 698.8±112.0 g・min）。アコチアミドは 10 及び 30 mg/kg の用量で給餌後 2~4 時間の食後期胃前庭部運動を有意に亢進させた。一方、モサプリドは、給餌後 2~4 時間の食後期胃前庭部運動を有意に亢進させたが、イトプリドは有意な亢進作用を示さなかった（アコチアミド：3 mg/kg; 728.9±176.3 g・min とその対照群; 748.0±137.7 g・min、10 mg/kg; 934.8±180.0 g・min とその対照群; 684.8±154.5 g・min、30 mg/kg; 1,233.8±270.4 g・min とその対照群; 715.5±186.4 g・min、イトプリド：30 mg/kg; 1,057.9±198.3 g・min とその対照群; 825.6±100.4 g・min、モサプリド：10 mg/kg; 1,648.4±110.8 g・min とその対照群; 709.0±142.1 g・min）（図 2.6.2.2-9）。

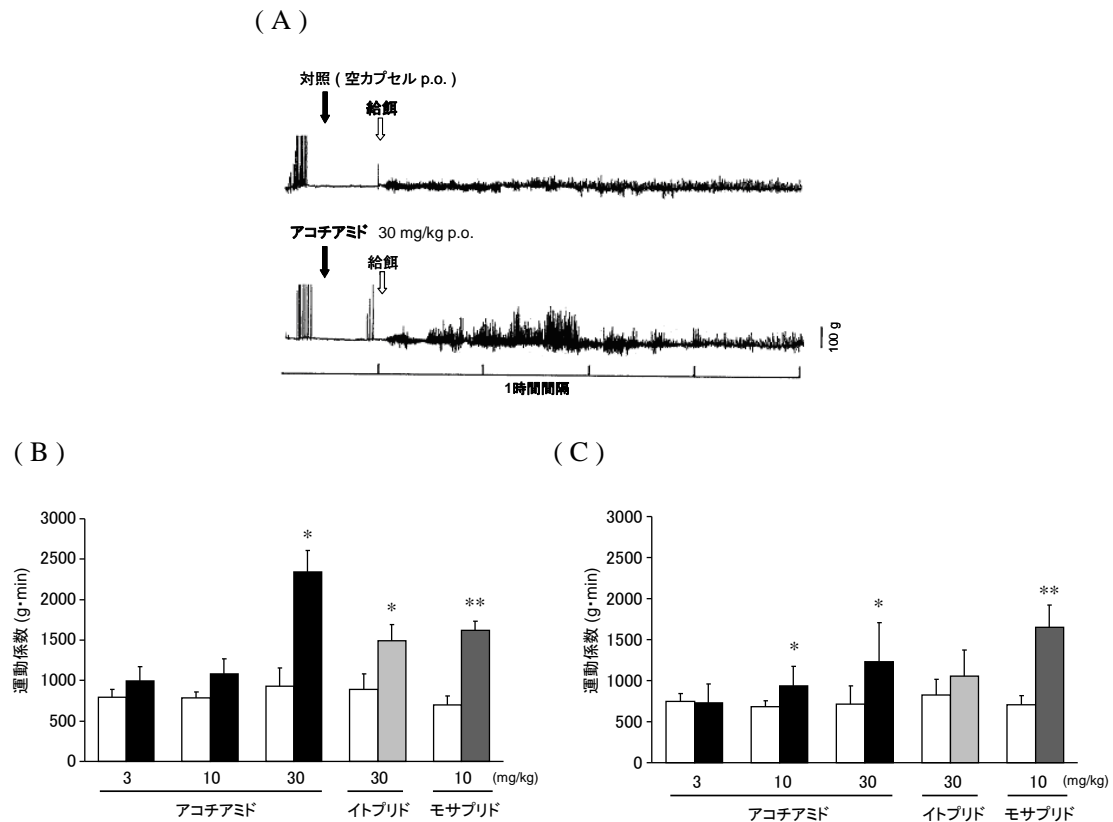


図 2.6.2.2-9. イヌの食後期胃前庭部運動に対するアコチアミド、イトプリド及びモサプリドの作用

□ 対照、■ アコチアミド、■ イトプリド、■ モサプリド

(A) アコチアミド 30 mg/kg による食後期胃前庭部運動亢進作用

(B) アコチアミド、イトプリド及びモサプリドの食後期 (0~2 時間) 胃前庭部運動に対する作用

(C) アコチアミド、イトプリド及びモサプリドの食後期 (2~4 時間) 胃前庭部運動に対する作用

対照群として、空のゼラチンカプセルを投与した。図中の各カラムは、6 例の平均値±標準誤差を示す。

*及び**は、それぞれの対照群に対する有意差を示す (* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$; 対応のある t 検定)。

2.6.2.2.2.2 イヌの食後期消化管運動に対する作用 (添付資料 4.2.1.1-21)

イヌの食後期十二指腸、回腸及び結腸運動に対するアコチアミド、イトプリド及びモサプリドの作用を検討した。イヌの十二指腸、回腸及び結腸にフォーストランスデューサーを縫着し、覚醒下の食後期消化管運動を給餌後 0~2 時間及び 2~4 時間に測定した。アコチアミド (3、10 及び 30 mg/kg)、イトプリド (30 mg/kg) 及びモサプリド (10 mg/kg) は、給餌前 30 分に経口投与した。収縮運動の指標として、収縮波形を積分化することにより運動係数 (g·min) を算出した。

2.6.2、2.6.3 薬理

アコチアミド（10 及び 30 mg/kg）は、給餌後 0~2 時間の食後期十二指腸及び結腸運動を有意に亢進させた。イトプリドは給餌後 0~2 時間及び 2~4 時間の食後期回腸運動を有意に亢進させたが、モサプリドはいずれの消化管に対しても有意な作用を示さなかった（表 2.6.2.2-7）。

表 2.6.2.2-7. イヌの食後期消化管運動に対するアコチアミド、イトプリド及びモサプリドの効果

被験物質	用量	給餌後の運動係数（g・min）					
		十二指腸		回腸		結腸	
		0~2 時間	2~4 時間	0~2 時間	2~4 時間	0~2 時間	2~4 時間
対照	—	643.9±148.4	750.2±118.7	1403.2±264.9	1206.7±186.6	1219.5±279.2	1726.9±354.1
アコチアミド	3 mg/kg p.o.	730.5±133.1	711.0±127.6	1164.4±232.4	951.6±149.9	1235.7±171.2	1394.5±268.1
対照	—	619.3±108.4	667.8±118.8	1055.3±173.7	1051.8±196.2	1097.7±233.8	1504.8±295.6
アコチアミド	10 mg/kg p.o.	921.3±131.3 **	728.9±149.4	1381.4±252.3	988.5±209.6	2258.1±492.8 *	1849.1±547.0
対照	—	574.7±61.4	650.5±83.1	810.8±107.4	837.8±144.1	1260.3±151.1	1822.2±417.9
アコチアミド	30 mg/kg p.o.	1609.3±316.9 *	1044.7±292.8	1848.3±583.8	968.3±174.3	2956.3±397.0 **	2291.8±465.7
対照	—	636.9±71.8	734.4±102.0	850.7±203.8	802.6±134.1	1161.1±199.0	1424.7±203.2
イトプリド	30 mg/kg p.o.	1110.4±232.7	633.3±105.2	1381.2±259.9 **	1175.1±147.0 **	1796.7±423.0	1472.8±369.5
対照	—	554.6±44.2	546.1±61.5	1317.3±391.0	1127.0±215.6	797.2±165.6	1046.6±301.7
モサプリド	10 mg/kg p.o.	577.2±118.0	636.9±180.2	1206.3±310.6	1335.6±270.3	1106.4±230.1	1451.1±285.0

対照群として、空のゼラチンカプセルを投与した。表中の各値は、6 例の平均値±標準誤差を示す。

*及び**は、それぞれの対照群に対する有意差を示す（*：p<0.05、**：p<0.01；対応のある t 検定）。

2.6.2.2.2.3 イヌの食後期胃前庭部運動に及ぼすアコチアミドの反復投与の影響（添付資料 4.2.1.1-22）

イヌの食後期胃前庭部運動に及ぼすアコチアミドの反復投与の影響を検討した。イヌの胃前庭部にフォーストランスデューサーを縫着し、覚醒下の食後期胃前庭部運動を測定した。溶媒又はアコチアミド（30 mg/kg）を 1 日 1 回、6 日間、十二指腸内に反復投与した。最終投与翌日、給餌後に両群共にアコチアミド（30 mg/kg）を十二指腸内投与し、覚醒下の食後期胃前庭部運動を測定した。収縮運動の指標として、収縮波形を積分化することにより運動

2.6.2、2.6.3 薬理

係数 ($V \cdot s$) を算出した。運動係数率は、アコチアミドの十二指腸内投与前 30 分間の運動係数及び投与後 60 分までの 30 分間あたりの平均運動係数から、投与前の運動係数に対する百分率 (%) として表示した。

アコチアミド (30 mg/kg, i.d.) を反復投与した場合も、単回投与した場合と同様の胃前庭部運動増強効果が認められた (0.5w/v% メチルセルロース溶液: $220.4 \pm 14.5\%$ 、アコチアミド: $223.7 \pm 8.3\%$) (図 2.6.2.2-10)。

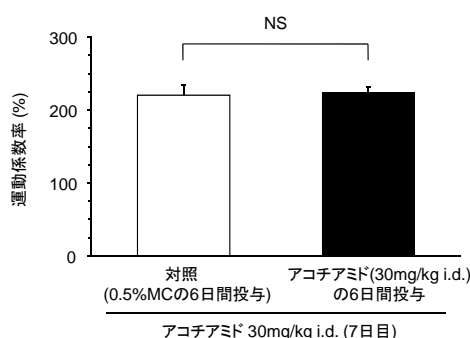


図 2.6.2.2-10. イヌの食後期胃前庭部運動に及ぼすアコチアミドの反復投与の影響

対照群として、0.5w/v% メチルセルロース溶液 (0.5%MC) を 6 日間反復投与した。図中の各カラムは、6 例の平均値 \pm 標準誤差を示す。NS: 有意差なし (対応のない t 検定)

2.6.2.2.2.4 イヌのクロニジン誘発胃前庭部運動低下に対する作用 (添付資料 4.2.1.1-23)

クロニジン (アドレナリン α_2 受容体作動薬) は、神経終末からの ACh 遊離を抑制することによって、イヌにおいて胃運動低下を誘発すると考えられている^{参考文献 3)、4)}。そこで、イヌのクロニジン誘発胃前庭部運動低下に対するアコチアミド、イトプリド及びモサプリドの作用を検討した。イヌの胃前庭部にフォーストランスデューサーを縫着し、その食後期にクロニジン (15 $\mu\text{g/kg}$) を皮下投与することによって、胃前庭部運動の低下を惹起した。アコチアミド (3、10 及び 30 mg/kg)、イトプリド (30 mg/kg) 又はモサプリド (10 mg/kg) は、クロニジン投与後 15 分に十二指腸内投与した。収縮運動の指標として、収縮波形を積分化することにより運動係数 ($V \cdot s$) を算出した。運動係数率は、クロニジン投与前 30 分間の運動係数及び被験物質の十二指腸内投与後 60 分までの 30 分間あたりの平均運動係数から、クロニジン投与前の運動係数に対する百分率 (%) として表示した。

クロニジンの投与により、胃前庭部の運動係数率は有意に減少した。アコチアミドは、10 及び 30 mg/kg の用量でクロニジンにより減少した運動係数率を有意に増加させ、クロニジンによる胃前庭部運動低下を改善させた。また、イトプリド及びモサプリドもクロニジンによ

2.6.2、2.6.3 薬理

り減少した運動係数率を有意に増加させ、クロニジンによる胃前庭部運動低下を改善させた（正常群：96.0±4.3%、対照群：23.8±4.2%、アコチアミド：3 mg/kg; 24.9±3.1%、10 mg/kg; 86.8±7.6%、30 mg/kg; 138.7±6.9%、イトプリド：30 mg/kg; 105.1±10.5%、モサプリド：10 mg/kg; 63.1±5.1%）（図 2.6.2.2-11）。

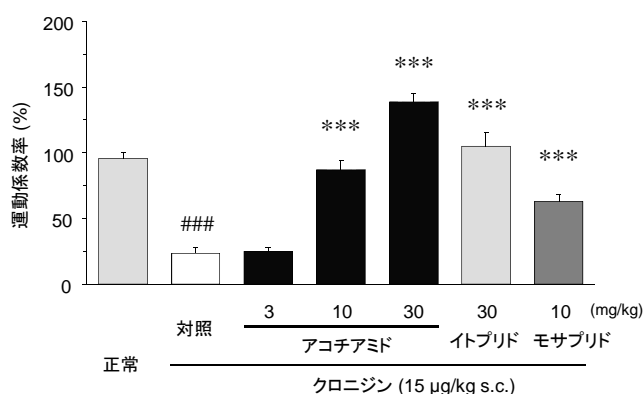


図 2.6.2.2-11. イヌのクロニジン誘発胃前庭部運動低下に対するアコチアミド、イトプリド及びモサプリドの作用

対照群として、0.5w/v%メチルセルロース溶液を投与した。図中の各カラムは、8例の平均値±標準誤差を示す。###は、正常群に対する有意差を示す（###: $p < 0.001$; 対応のない t 検定）。***は、対照群に対する有意差を示す [***: $p < 0.001$; Dunnett 型多重比較検定（片側）]。

2.6.2.2.2.5 ラットの胃前庭部運動に対する作用（添付資料 4.2.1.1-24）

ラットの胃前庭部運動に対するアコチアミド、イトプリド及びモサプリドの作用を検討した。ラットの胃前庭部にフォーストランスデューサーを縫着し、覚醒下の胃前庭部運動を測定した。アコチアミド（10、30 及び 100 mg/kg）、イトプリド（100 mg/kg）又はモサプリド（10 mg/kg）は皮下投与した。収縮運動の指標として、収縮波形を積分化することにより運動係数（V·s）を算出した。運動係数率は、被験物質の投与前 30 分間及び投与後 90 分まで 30 分間ごとの運動係数から、被験物質投与前の運動係数に対する百分率（%）として表示した。

アコチアミドの 30 及び 100 mg/kg は、すべての時間において運動係数率を有意に増加させ、投与後 90 分まで胃前庭部運動亢進作用を示した。また、イトプリドの 100 mg/kg は、投与後 0~30 及び 30~60 分の運動係数率を有意に増加させ、投与後 60 分まで胃前庭部運動亢進作用を示した。一方、モサプリドは、すべての時間において運動係数率に有意な増加作用を示さず、投与後 90 分まで胃前庭部運動に影響を及ぼさなかった（被験物質投与後の運動係数率は、対照群: 77.3±6.8%~98.9±12.1%、アコチアミド: 10 mg/kg 投与群; 95.0±9.8%~146.3±18.6%、30 mg/kg 投与群; 175.6±44.3%~248.0±38.3%、100 mg/kg 投与群; 172.0±19.1%~255.4±33.7%、イトプリド: 100 mg/kg 投与群; 166.1±19.3%~190.0±28.0% 及びモサプリド: 10 mg/kg 投与群; 64.6±6.8%~75.1±6.6%であった）（図 2.6.2.2-12）。

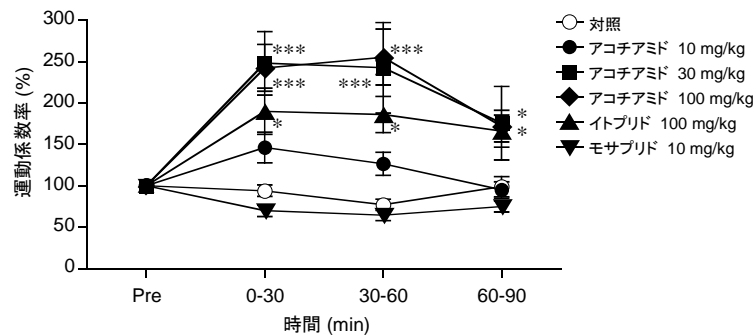


図 2.6.2.2-12. ラットの胃前庭部運動に対するアコチアミド、イトプリド及びモサプリドの作用

対照群として、DMSO : 5w/v%ブドウ糖注射液 = 5 : 95 の混液を投与した。図中の各点は 10 例の平均値±標準誤差を示す。

*及び***は、対照群に対する有意差を示す [* : $p < 0.05$ 、*** : $p < 0.001$; Dunnett 型多重比較検定 (片側)] 。

2.6.2.2.2.6 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 (添付資料 4.2.1.1-25)

ラットのクロニジン誘発胃前庭部運動低下に対するアコチアミド、イトプリド及びモサプリドの作用を検討した。ラットの胃前庭部にフォーストランスデューサーを縫着し、クロニジン (100 $\mu\text{g/kg}$) を皮下投与することによって、胃前庭部運動の低下を惹起した。アコチアミド (10、30 及び 100 mg/kg)、イトプリド (100 mg/kg) 又はモサプリド (10 mg/kg) は、クロニジン投与後 30 分に皮下投与した。収縮運動の指標として、収縮波形を積分化することにより運動係数 ($\text{V}\cdot\text{s}$) を算出した。運動係数率は、クロニジンの投与前 30 分間の運動係数及び被験物質の投与後 30 分間の運動係数から、クロニジンの投与前の運動係数に対する百分率 (%) として表示した。

クロニジンの投与により、胃前庭部の運動係数率は有意に減少した。アコチアミドは 100 mg/kg の用量でクロニジンにより減少した運動係数率を有意に増加させ、クロニジンによる胃前庭部運動低下を改善させた。一方、イトプリドも 100 mg/kg の用量でクロニジンにより減少した運動係数率を有意に増加させ、クロニジンによる胃前庭部運動低下を改善させたが、モサプリドは改善作用を示さなかった (正常群 : $87.7 \pm 11.5\%$ 、対照群 : $40.9 \pm 6.0\%$ 、アコチアミド : 10 mg/kg ; $74.4 \pm 14.2\%$ 、30 mg/kg ; $93.3 \pm 21.2\%$ 、100 mg/kg ; $127.5 \pm 16.0\%$ 、イトプリド : 100 mg/kg ; $139.2 \pm 35.7\%$ 、モサプリド : 10 mg/kg ; $62.9 \pm 9.0\%$) (図 2.6.2.2-13) 。

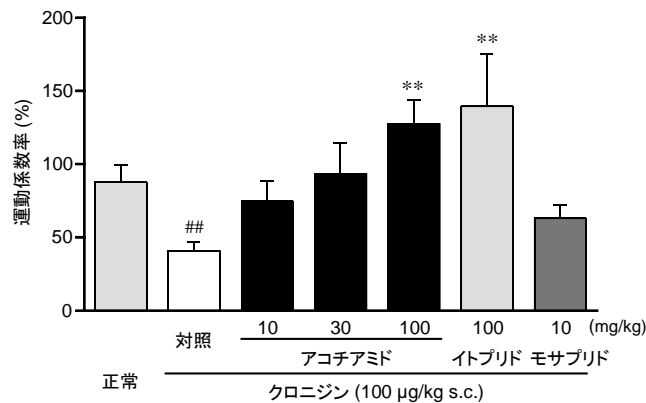


図 2.6.2.2-13. ラットのクロニジン誘発胃前庭部運動低下に対するアコチアミド、イトブリド及びモサプリドの作用

対照群として、DMSO : 5w/v%ブドウ糖注射液 = 5 : 95 の混液を投与した。図中の各カラムは、10 例の平均値±標準誤差を示す。##は、正常群に対する有意差を示す (##: $p < 0.01$; 対応のない t 検定)。**は、対照群に対する有意差を示す [**: $p < 0.01$; Dunnett 型多重比較検定 (片側)]。

2.6.2.2.3 胃排出能に対する作用

2.6.2.2.3.1 ラットの正常胃排出に対する作用 (添付資料 4.2.1.1-26)

液体試験食を用いて、ラットの正常胃排出に対するアコチアミド、イトブリド及びモサプリドの作用を検討した。絶食したラットに 0.05w/v%フェノールレッド含有液体試験食を経口投与し、15 分後に胃を摘出した。胃内に残存するフェノールレッドの量を吸光度法により測定し胃排出率 (%) を算出した。アコチアミド (10、30 及び 100 mg/kg)、モサプリド (10 mg/kg) 又はイトブリド (100 mg/kg) は、試験食投与前 10 分に皮下投与した。

アコチアミド及びイトブリドは、正常胃排出に影響を及ぼさなかった。一方、モサプリド (10 mg/kg) は、正常胃排出を有意に促進させた (対照群 : $39.7 \pm 3.0\%$ 、アコチアミド : 10 mg/kg; $45.1 \pm 2.9\%$ 、30 mg/kg; $42.2 \pm 3.1\%$ 、100 mg/kg; $37.3 \pm 4.9\%$ 、モサプリド : 10 mg/kg; $70.0 \pm 3.1\%$ 、イトブリド : 100 mg/kg; $36.2 \pm 3.5\%$) (図 2.6.2.2-14)。

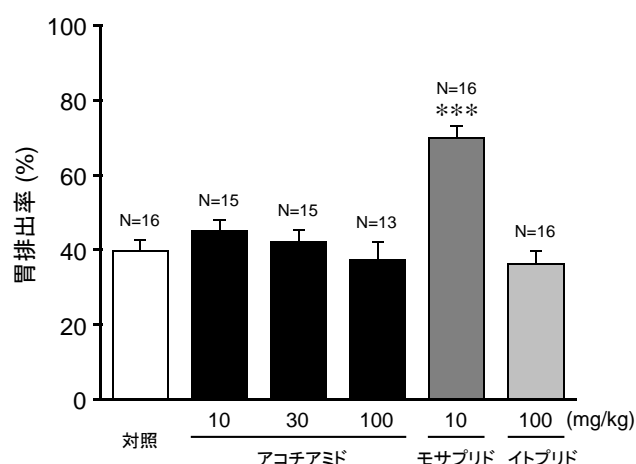


図 2.6.2.2-14. ラットの正常胃排出に対するアコチアミド、モサプリド及びイトプリドの作用

対照群として、DMSO : 5w/v%ブドウ糖注射液 = 5 : 95 の混液を投与した。図中の各カラムは、13~16 例の平均値±標準誤差を示す。***は、対照群に対する有意差を示す [*** : $p < 0.001$; Dunnett 型多重比較検定]。

2.6.2.2.3.2 ラットのクロニジン誘発胃排出遅延に対する作用 (添付資料 4.2.1.1-27)

クロニジンは、液体試験食を用いたラットの胃排出を遅延させることが報告されている^{参考文献 5)、6)}。そこで、液体試験食を用いて、ラットのクロニジン誘発胃排出遅延に対するアコチアミド、イトプリド及びモサプリドの作用を検討した。絶食したラットに 0.05w/v% フェノールレッド含有液体試験食を経口投与し、30 分後に胃を摘出した。胃内に残存するフェノールレッドの量を吸光度法により測定し胃排出率 (%) を算出した。クロニジン (100 µg/kg) は試験食投与前 5 分に皮下投与した。アコチアミド (10、30 及び 100 mg/kg)、モサプリド (10 mg/kg) 又はイトプリド (100 mg/kg) は、試験食投与前 10 分に皮下投与した。

クロニジンの投与により、胃排出率は有意に減少し、胃排出遅延を認めた。アコチアミドは、100 mg/kg の用量でクロニジン誘発胃排出遅延を有意に改善させた。一方、イトプリドも 100 mg/kg の用量でクロニジン誘発胃排出遅延を有意に改善させたが、モサプリドはクロニジン誘発胃排出遅延に改善作用を示さなかった (正常群 : $68.7 \pm 2.2\%$ 、対照群 : $30.8 \pm 2.5\%$ 、アコチアミド : 10 mg/kg; $32.1 \pm 2.3\%$ 、30 mg/kg; $39.1 \pm 2.5\%$ 、100 mg/kg; $47.8 \pm 3.0\%$ 、モサプリド : 10 mg/kg; $28.4 \pm 2.4\%$ 、イトプリド : 100 mg/kg; $48.9 \pm 1.8\%$) (図 2.6.2.2-15)。

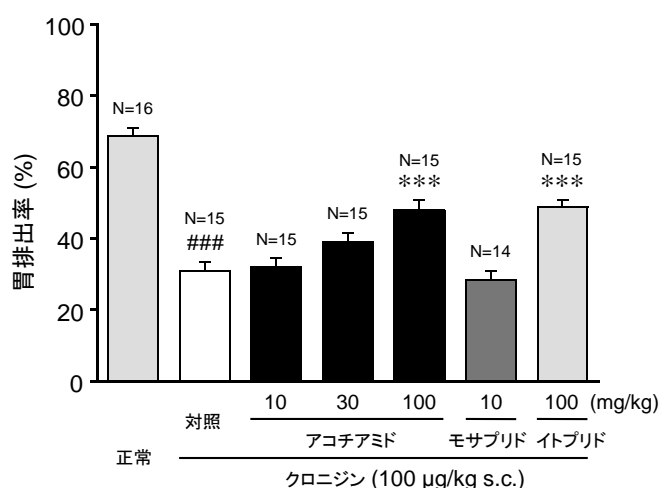


図 2.6.2.2-15. ラットのクロニジン誘発胃排出遅延に対するアコチアミド、モサプリド及びイトプリドの作用

正常群及び対照群として、DMSO : 5w/v%ブドウ糖注射液 = 5 : 95 の混液を投与した。図中の各カラムは、14~16 例の平均値±標準誤差を示す。###は、正常群に対する有意差を示す (### : $p < 0.001$; 対応のない t 検定)。

***は、対照群に対する有意差を示す [*** : $p < 0.001$; Dunnett 型多重比較検定]。

2.6.2.2.4 代謝物の薬理作用

2.6.2.2.4.1 代謝物の各種受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素に対する作用 (添付資料 4.2.1.1-28)

アコチアミドのヒト血漿中主代謝物であるアコチアミドのグルクロン酸抱合体 (M-1) 及びアコチアミドの脱イソプロピル体のグルクロン酸抱合体 (M-2) について、アデノシン A_1 (ラット) 受容体、アドレナリン受容体 [α_1 (ラット) 、 α_2 (ラット) 及び β (ラット) 受容体] 、アンジオテンシン受容体 [AT_1 (ヒト) 及び AT_2 (マウス) 受容体] 、ブラジキニン B_2 (ヒト) 受容体、Ca チャネル [L 型 (ジヒドロピリジン、ラット) 及び N 型 (ラット)] 、コレシストキニン受容体 [CCK_A (ヒト) 及び CCK_B (ヒト) 受容体] 、CRF₁ (ヒト) 受容体、ドパミン受容体 [D_1 (ラット) 及び D_{2s} (ヒト) 受容体] 、ドパミントランスポーター (ヒト) 、エストロゲン (ラット) 受容体、エンドセリン受容体 [ET_A (ヒト) 及び ET_B (ヒト) 受容体] 、GABA 受容体 [$GABA_A$ (agonist site、ラット) 、central BZ (ラット) 及び $GABA_B$ (ラット) 受容体] 、Glutamate 受容体 [AMPA (ラット) 、Kainate (ラット) 、NMDA agonist site (ラット) 及び NMDA glycine site (ラット)] 、グリシン (ラット) 受容体、ヒスタミン受容体 [H_1 (モルモット) 、 H_2 (ラット) 及び H_3 (ラット) 受容体] 、K チャネル [KATP (ラット) 及び SkCa (ラット)] 、ロイコトリエン受容体 [LTB_4 (モルモット) 及び LTD_4 (モルモット) 受容体] 、メラトニン MT_1 (ヒト) 受容体、ムスカリン受容体 [Non-selective (ラット) 、 M_1 (ヒト) 、 M_2 (ヒト) 及

び M_3 (ヒト) 受容体]、Na チャネル Site 2 (ラット)、ニューロキニン受容体 [NK_1 (ヒト)、 NK_2 (ヒト) 及び NK_3 (ヒト) 受容体]、ノルエピネフリントランスポーター (ヒト)、ニコチン (ラット) 受容体、オピオイド受容体 [Non-selective (ラット) 及び μ (ヒト) 受容体]、オキシトシン (ラット) 受容体、PAF (ウサギ) 受容体、セロトニン受容体 [$5-HT_1$ (ラット) 及び $5-HT_{2B}$ (ヒト) 受容体]、セロトニントランスポーター (ヒト)、 σ (モルモット) 受容体、テストステロン (ヒト) 受容体、バソプレシン V_1 (ラット) 受容体、 VIP_1 (ヒト) 受容体、AChE (ヒト) 及びモノアミンオキシダーゼ [MAO-A (ラット) 及び MAO-B (ラット)] に対する阻害作用を検討した。

M-1 (1×10^{-5} mol/L) 及び M-2 (1×10^{-5} mol/L) の各種受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素に対する阻害率は 25%未満であった。アコチアミド (1×10^{-5} mol/L) は、アデノシン A_1 受容体、アドレナリン β 受容体、Na チャネル Site 2、 $5-HT_{2B}$ 受容体及び AChE に対して、それぞれ 40.34%、37.34%、53.09%、42.06% 及び 27.83% の阻害率を示したが、それ以外の各種受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素に対する阻害率は 20%未満であった。

2.6.2.3 副次的薬理試験

2.6.2.3.1 ラットの基礎胃液分泌に対する影響 (添付資料 4.2.1.2-1)

ラットの基礎胃液分泌に対するアコチアミドの作用を検討した。絶食したラットの前胃に胃瘻管を装着し、生理食塩液を尾静脈から持続注入した。アコチアミド (1、10 及び 100 mg/kg) を皮下投与し、投与後 4 時間までの酸排出量を経時的に測定した。

アコチアミドの 1 及び 10 mg/kg は、ラットの基礎胃液分泌に影響を及ぼさなかった。一方、100 mg/kg の投与により、投与後 1 及び 2 時間で有意に基礎胃液分泌は増加したが、投与後 3 時間及び 4 時間ではその作用は認められなかった (表 2.6.2.3-1)。

2.6.2、2.6.3 薬理

表 2.6.2.3-1. ラットの基礎胃液分泌に及ぼすアコチアミドの影響

被験物質	酸排出量 (μEq/hr)				
	投与開始時	投与後 1 時間	投与後 2 時間	投与後 3 時間	投与後 4 時間
対照	33.9±8.6	17.3±7.9	27.1±7.7	44.0±10.1	62.2±23.7
アコチアミド 1 mg/kg	32.7±6.6	35.2±9.8	32.1±9.5	34.9±10.0	49.2±12.5
アコチアミド 10 mg/kg	29.6±6.5	46.5±8.6	31.6±8.4	50.5±14.7	67.1±11.9
アコチアミド 100 mg/kg	34.0±6.1	78.3±10.6***	61.2±10.5*	49.6±11.7	52.8±15.8

対照群として、DMSO : 5w/v%ブドウ糖注射液 = 5 : 95 の混液を投与した。表中の各値は、8 例の平均値±標準誤差を示す。

*及び***は、対照群に対する有意差を示す [* : $p < 0.05$ 、*** : $p < 0.001$; Dunnett 型多重比較検定] 。

2.6.2.4 安全性薬理試験

2.6.2.4.1 無麻酔ラットの中樞神経系に対する作用 (添付資料 4.2.1.3-1)

無麻酔ラットの中樞神経系に対するアコチアミド (10、100 及び 1,000 mg/kg) の単回経口投与の作用を機能観察総合評価法 (FOB) により、投与後 1、2、4、8 及び 24 時間に検討した。

アコチアミドは、10 mg/kg 投与群において、FOB の評価項目 (ホームケージ及びオープンフィールド内での観察、ハンドリングによる評価、感覚・運動機能検査及び体温測定) に影響を及ぼさなかった。100 mg/kg 投与群において、8 例中 1 例に、投与後 2 及び 4 時間で縮腫を認め、また 1,000 mg/kg 投与群では、投与後 1、2 及び 4 時間で、それぞれ 8 例中 1、4 及び 1 例に縮腫を認めた。この縮腫は投与後 8 時間以降では認められず、一時的であり可逆的であった。100 及び 1,000 mg/kg 投与群において、縮腫以外の FOB の評価項目に影響を及ぼさなかった。

2.6.2.4.2 無麻酔ラットの呼吸機能に対する作用 (添付資料 4.2.1.3-2)

無麻酔ラットの呼吸機能 [呼吸数、1 回換気量、分時換気量及び enhanced pause (Penh : 気管支収縮の指標)] に対するアコチアミド (10、100 及び 1,000 mg/kg) の単回経口投与の作用を無拘束下で投与後 1、2、4、8 及び 24 時間に検討した。

アコチアミド (10、100 及び 1,000 mg/kg) は、すべての測定時間において、呼吸数、1 回換気量、分時換気量及び Penh に影響を及ぼさなかった。

一方、塩酸クロルプロマジン（100 mg/kg）の単回経口投与は、投与後2及び4時間で1回換気量の有意な減少、投与後2、4及び8時間で分時換気量の有意な減少、並びに投与後1及び4時間でPenhの有意な増加を示した。

2.6.2.4.3 循環器系に対する作用

2.6.2.4.3.1 hERG カリウムチャネルに対する作用（添付資料 4.2.1.3-3）

hERG カリウムチャネル発現細胞を用いたホールセルパッチクランプ法により、hERG カリウム電流に対するアコチアミド（ 1×10^{-7} 、 1×10^{-6} 、 1×10^{-5} 及び 1×10^{-4} mol/L）の作用を検討した。

アコチアミドは、 1×10^{-7} 、 1×10^{-6} 及び 1×10^{-5} mol/L の濃度において、hERG カリウム電流に影響を及ぼさなかったが、 1×10^{-4} mol/L で hERG カリウム電流を有意に抑制した〔対照群及びアコチアミド 1×10^{-4} mol/L 群の relative tail current（処置前の tail current に対する比）は、それぞれ 0.95 ± 0.02 及び 0.57 ± 0.04 であった〕。

一方、シサプリド（ 3×10^{-9} 、 1×10^{-8} 、 3×10^{-8} 及び 1×10^{-7} mol/L）は、濃度依存的に hERG カリウム電流を抑制し、その IC_{50} 値（95%信頼区間）は 2.93 （ 2.49 - 7.28 ） $\times 10^{-8}$ mol/L であった。

2.6.2.4.3.2 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）（添付資料 4.2.1.3-4）

ウサギ心室筋細胞を用いたホールセルパッチクランプ法により、急速活性型遅延整流カリウム電流（ I_{Kr} ）に対するアコチアミド（ 3×10^{-6} 、 1×10^{-5} 、 3×10^{-5} 及び 1×10^{-4} mol/L）の作用を検討した。

アコチアミドは、 3×10^{-6} 、 1×10^{-5} 、 3×10^{-5} 及び 1×10^{-4} mol/L の濃度で、 I_{Kr} をそれぞれ 14.3%、31.6%、41.0% 及び 58.1% 抑制し、その IC_{50} 値は 5.4×10^{-5} mol/L であった。

一方、シサプリドは、 3×10^{-9} 、 1×10^{-8} 、 3×10^{-8} 、 1×10^{-7} 及び 3×10^{-7} mol/L の濃度で、 I_{Kr} をそれぞれ 6.3%、16.8%、39.9%、78.0% 及び 77.6% 抑制し、その IC_{50} 値は 4.2×10^{-8} mol/L であった。

2.6.2.4.3.3 モルモット摘出乳頭筋の心筋活動電位に対する作用（添付資料 4.2.1.3-5）

モルモット摘出乳頭筋を用いたガラス微小電極法により、心筋活動電位パラメータ〔静止膜電位、活動電位高、最大立ち上がり速度及び活動電位持続時間（ APD_{50} 及び APD_{90} ）〕に対するアコチアミド（ 1×10^{-7} 、 1×10^{-6} 、 1×10^{-5} 及び 1×10^{-4} mol/L）の作用を検討した。 APD_{50} 及び APD_{90} は投与前値に対する投与後の値を相対値（%）として表記した。

アコチアミドは、 1×10^{-7} 及び 1×10^{-6} mol/L の濃度において、心筋活動電位パラメータに影響を及ぼさなかった。 1×10^{-5} mol/L の濃度において、 APD_{50} 及び APD_{90} の相対値（%）はそれ

ぞれ $106.3 \pm 6.5\%$ 及び $104.3 \pm 3.8\%$ を示したが、有意差を認めず、他の心筋活動電位パラメータにも影響を及ぼさなかった。 1×10^{-4} mol/L の濃度において、 APD_{50} を有意に延長させ、 APD_{90} の延長傾向を示したが、他の心筋活動電位パラメータには影響を及ぼさなかった。対照群及びアコチアミド 1×10^{-4} mol/L 群の APD_{50} の相対値は、それぞれ $100.8 \pm 2.1\%$ 及び $111.1 \pm 2.9\%$ であった。また、これらの対照群及びアコチアミド群の APD_{90} の相対値は、それぞれ $100.3 \pm 1.1\%$ 及び $110.2 \pm 2.1\%$ であった。

一方、シサプリドは、 1×10^{-6} mol/L の濃度において、 APD_{50} 及び APD_{90} を有意に延長させたが、他の心筋活動電位パラメータには影響を及ぼさなかった。対照群及びシサプリド 1×10^{-6} mol/L 群の APD_{50} の相対値は、それぞれ $100.8 \pm 2.1\%$ 及び $115.0 \pm 7.5\%$ であった。また、これらの対照群及びシサプリド群の APD_{90} の相対値は、 $100.3 \pm 1.1\%$ 及び $117.7 \pm 5.0\%$ であった。

2.6.2.4.3.4 無麻酔イヌの心血管系に対する作用（添付資料 4.2.1.3-6）

無麻酔イヌの血圧（平均血圧、収縮期血圧及び拡張期血圧）、心拍数及び心電図（ホルター心電計；PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、RR 間隔及び QTc 間隔）に対するアコチアミド（10、100 及び 1,000 mg/kg）の単回経口投与の作用をテレメトリー法で検討した。なお、これらのデータは投与前値に対する投与後の値を相対値（%）として表記した。

一般症状の変化：投与後 4 時間まで一般症状の変化を観察した。アコチアミドは、10 mg/kg 投与群において、無麻酔イヌの一般症状に影響を及ぼさなかった。100 mg/kg 投与群では、4 例中 2 例において投与後 1~3 時間に 1 又は 2 回の嘔吐が認められた。また 1,000 mg/kg 投与群では、4 例中 3 例において投与後 1~2 時間に 1 又は 2 回の嘔吐が認められ、嘔吐が認められた 3 例中 1 例には同時刻に流涎が認められた。

血圧に対する作用：投与前 1 時間~投与直前、投与直後~1 時間、1~2 時間、2~3 時間、3~4 時間、5~6 時間、7~8 時間及び 11~12 時間に平均血圧、収縮期血圧及び拡張期血圧を測定した。

対照群、アコチアミドの 10、100 及び 1,000 mg/kg 投与群の投与前 1 時間~投与後 12 時間における平均血圧は、それぞれ $100.8 \sim 114.8$ 、 $99.3 \sim 114.5$ 、 $97.5 \sim 114.5$ 及び $101.0 \sim 111.3$ mmHg の範囲で変動した。10 及び 1,000 mg/kg 投与群において、平均血圧、収縮期血圧及び拡張期血圧に影響を及ぼさなかったが、100 mg/kg 投与群では、投与直後~1 時間で対照群と比較し、平均血圧、収縮期血圧及び拡張期血圧をそれぞれ有意に低下させた。対照群及びアコチアミド 100 mg/kg 投与群の平均血圧、収縮期血圧並びに拡張期血圧は、それぞれ 112.8 ± 11.1 及び 104.3 ± 9.2 mmHg、 153.3 ± 13.7 及び 142.0 ± 9.8 mmHg 並びに 92.5 ± 9.3 及び 84.5 ± 8.3 mmHg であった。また、投与前値からの相対変化の比較においてもアコチアミドは、100 mg/kg 投与群において、投与直後~1 時間で対照群と比較し、拡張期血圧を有意に低下させたが、この血圧低下作用は一過性であり、投与後 1 時間以降の測定時間では認められなかった。対照群及びアコチアミド 100 mg/kg 投与群の拡張期血圧の相対値（%）は、それぞれ $104.2 \pm 4.5\%$ 及び $91.8 \pm 5.7\%$ であった。

心拍数に対する作用：投与前 1 時間~投与直前、投与直後~投与後 1 時間、1~2 時間、2~3 時間、3~4 時間、5~6 時間、7~8 時間及び 11~12 時間に心拍数を測定した。

対照群の投与前 1 時間~投与後 12 時間における心拍数は、73.0~88.8 bpm の範囲で変動した。アコチアミドの 10、100 及び 1,000 mg/kg 投与群の投与前 1 時間~投与後 12 時間における心拍数は、それぞれ 74.8~86.3、72.5~85.5 及び 65.0~77.3 bpm の範囲で変動し、投与用量の増加に伴い減少する傾向を示した。また、対照群を含むすべての投与群で、投与直後~1 時間に投与操作の影響と考えられる一過性の心拍数の増加が認められた。測定時点ごとの解析では、10 mg/kg 投与群における心拍数に影響は認められなかった。しかし、100 及び 1,000 mg/kg 投与群では、それぞれ投与後 7~8 時間及び 3~4 時間で対照群と比較し心拍数の有意な減少が認められた。対照群及びアコチアミド 100 mg/kg 投与群における投与後 7~8 時間の心拍数は、それぞれ 84.3 ± 17.7 及び 72.5 ± 14.0 bpm であった。また、対照群及びアコチアミド 1,000 mg/kg 投与群における投与後 3~4 時間の心拍数は、それぞれ 85.3 ± 3.3 及び 70.5 ± 6.9 bpm であった。投与前値からの相対変化の比較においてもアコチアミドの 100 mg/kg 投与群では、投与後 7~8 時間で対照群と比較し有意な減少が認められたが、それ以外の測定時間で心拍数の減少は認められなかった。対照群及びアコチアミド 100 mg/kg 投与群の心拍数の相対値 (%) は、それぞれ $115.4 \pm 14.8\%$ 及び $94.0 \pm 13.3\%$ であった。また、アコチアミドの投与前値からの相対変化の比較において、1,000 mg/kg 投与群では、対照群と比較し有意な減少は認められなかった。

心電図に対する作用：投与前、投与後 1 時間、2 時間、3 時間、4 時間、6 時間、8 時間及び 12 時間に PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、RR 間隔及び QTc 間隔を測定した。

投与前値からの相対変化の比較において、測定時点ごとの解析で、アコチアミドの 10 mg/kg 投与群では、投与後 4 時間で対照群と比較し QT 間隔の有意な延長が認められたが、QTc 間隔及びそれ以外の心電図に影響は認められなかった。対照群及びアコチアミド 10 mg/kg 投与群の QT 間隔の相対値 (%) は、それぞれ $84.7 \pm 5.9\%$ 及び $94.9 \pm 5.3\%$ であった。一方、100 mg/kg 投与群では、これらの心電図に影響は認められなかった。さらに、1,000 mg/kg 投与群では、投与後 1 時間で RR 間隔の有意な短縮が認められたが、それ以外の心電図に影響は認められなかった。対照群及びアコチアミド 1,000 mg/kg 投与群の RR 間隔の相対値 (%) は、それぞれ $115.5 \pm 32.7\%$ 及び $59.4 \pm 10.0\%$ であった。

不整脈の誘発：対照群の 4 例中 1 例に、投与前日に接合部性補充収縮 (JEB) 及び第 II 度房室ブロック (AV II) を認め、この不整脈を認めた同一個体では、媒体投与後も JEB を認めた。対照群で不整脈を認めた個体と同一の個体において、アコチアミドは、いずれの投与用量においても JEB を認めたが、投与前日と比較して、その発現時間及び頻度に差は認められなかった。また、AV II も認めたが、その発現頻度は少なく、経時的な増加も認められなかった。100 mg/kg 投与群において、対照群で不整脈を認めた個体とは別の個体で投与後に JEB を 1 回認めた。

2.6.2.4.3.5 麻酔モルモットの心外膜単相活動電位持続時間に対する作用（添付資料 4.2.1.3-7）

麻酔モルモットの心外膜単相活動電位持続時間（MAPD₇₀、MAPD₉₀及び各 MAPD のベースライン値からの変化率）及び循環器系パラメータ〔血圧（平均血圧、収縮期血圧及び拡張期血圧）、心拍数及び心電図（RR 間隔、QT 間隔、QTcB 間隔、QTcF 間隔及び QT 間隔のベースライン値からの変化率）〕に対するアコチアミドの静脈内投与の作用を検討した。アコチアミド（0.1、0.3、1、3 及び 10 mg/kg）又はシサプリド（0.01、0.03、0.1、0.3 及び 1 mg/kg）は、その最低用量から 6 分間隔で累積的に静脈内投与した。同様に、対照群には溶媒を 6 分間隔で静脈内投与した。MAPD₇₀、MAPD₉₀、動脈血圧、心拍数及び心電図（RR 間隔、QT 間隔、QTcB 間隔及び QTcF 間隔）は、各用量の投与後 3 分及び最終投与後 14 分、29 分に測定し、各 MAPD 及び QT 間隔のベースライン値からの変化率は、各用量の投与後 4 分及び最終投与後 15 分、30 分に測定した。

MAPD に対する作用：アコチアミドは、0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg の用量において、MAPD₇₀、MAPD₉₀ 及び各 MAPD のベースライン値からの変化率に影響を及ぼさなかった。10 mg/kg の用量において、対照群と比較して MAPD₇₀ 及び MAPD₉₀ を有意に延長させたが、投与後 14 分及び 29 分では有意差を認めなかった。溶媒投与時の MAPD₇₀ 及び MAPD₉₀ は、それぞれ 179±13 及び 188±13 ms であった。アコチアミド 10 mg/kg 投与時の MAPD₇₀ 及び MAPD₉₀ は、それぞれ 213±8 及び 226±10 ms であった。また、アコチアミド 10 mg/kg 投与時の各 MAPD のベースライン値からの変化率においては、対照群と比較して有意差を認めなかった。

一方、シサプリドは、0.01、0.03、0.1、0.3 及び 1 mg/kg の用量において、投与用量の増加に伴い、MAPD₇₀ 及び MAPD₉₀ を延長させ、各 MAPD のベースライン値からの変化率においても増加させた。

血圧に対する作用：アコチアミドは、0.1、0.3 及び 1 mg/kg の用量において、平均血圧、収縮期血圧及び拡張期血圧に影響を及ぼさなかった。3 及び 10 mg/kg の用量において、平均血圧、収縮期血圧及び拡張期血圧を上昇させ、10 mg/kg の用量で対照群と比較して有意差を認めた。溶媒投与時の平均血圧、収縮期血圧及び拡張期血圧は、それぞれ 47±4、55±5 及び 37±3 mmHg であった。アコチアミド 10 mg/kg 投与時の平均血圧、収縮期血圧及び拡張期血圧は、それぞれ 60±2、70±2 及び 49±1 mmHg であった。この 10 mg/kg 投与時の血圧は、投与後 14 分及び 29 分では対照群と比較して有意差を認めなかった。

一方、シサプリドは、0.01、0.03、0.1、0.3 及び 1 mg/kg の用量において、平均血圧、収縮期血圧及び拡張期血圧に影響を及ぼさなかった。

心拍数に対する作用：アコチアミドは、0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg の用量において、心拍数に影響を及ぼさなかった。10 mg/kg 投与時には、心拍数を減少させる傾向を示したが、対照群と比較して有意な変化ではなかった。溶媒及びアコチアミド 10 mg/kg 投与時の心拍数は、それぞれ 190±11 及び 164±4 bpm であった。

一方、シサプリド（0.01、0.03、0.1、0.3 及び 1 mg/kg）は、投与用量の増加に伴い心拍数を減少させた。

心電図に対する作用：アコチアミドは、0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg の用量において、RR 間隔、QT 間隔、QTcB 間隔、QTcF 間隔及び QT 間隔のベースライン値からの変化率に影響を及ぼさなかった。10 mg/kg の用量において、対照群と比較して QT 間隔、QTcB 間隔及び QTcF 間隔をそれぞれ有意に延長させたが、投与後 14 分及び 29 分では有意差を認めなかった。溶媒投与時の QT 間隔、QTcB 間隔及び QTcF 間隔は、それぞれ 211 ± 16 、 370 ± 18 及び 307 ± 17 ms であった。アコチアミド 10 mg/kg 投与時の QT 間隔、QTcB 間隔及び QTcF 間隔は、それぞれ 257 ± 8 、 425 ± 12 及び 359 ± 10 ms であった。アコチアミド 10 mg/kg 投与時の QT 間隔のベースライン値からの変化率においては対照群と比較して有意差を認めなかった。また、RR 間隔には影響を及ぼさなかった。

一方、シサプリドは、0.01、0.03、0.1、0.3 及び 1 mg/kg の用量において、投与用量の増加に伴い RR 間隔、QT 間隔、QTcB 間隔及び QTcF 間隔を延長させ、QT 間隔のベースライン値からの変化率も増加させた。

アコチアミド投与後の血漿中濃度：アコチアミド（0.1、0.3、1、3 及び 10 mg/kg）の静脈内投与後 2 分における血漿中濃度は、それぞれ 478、1,394、4,615、13,148 及び 36,181 ng/mL であった。また、アコチアミド（10 mg/kg）の静脈内投与後 30 分における血漿中濃度は、5,544 ng/mL であった。

2.6.2.4.3.6 麻酔ウサギの Torsade de Pointes の誘発に対する作用（添付資料 4.2.1.3-8）

メトキサミン（アドレナリン α_1 受容体作動薬）を処置した麻酔ウサギを用いて、心室性不整脈 [心室性期外収縮（VPC）、心室性頻脈（VT）及び Torsade de Pointes 型（TdP）] の誘発、循環器系パラメータ [血圧（平均血圧、収縮期血圧及び拡張期血圧）、心拍数及び心電図（RR 間隔、QT 間隔及び QTc 間隔）] に対するアコチアミドの静脈内持続投与の作用を検討した。メトキサミン（15 $\mu\text{g/kg/分}$ ）の注入開始後 10 分から、アコチアミド（30 mg/kg）、クロフィリウム（1.9 $\mu\text{mol/kg}$ ）又はシサプリド（9 $\mu\text{mol/kg}$ ）を 30 分間、静脈内持続投与した。

心室性不整脈の誘発に対する作用：メトキサミン処置下にアコチアミドの 30 mg/kg を投与しても、全例（6 例）に VPC、VT 及び TdP を誘発させなかった。

一方、クロフィリウムは、VPC を 6 例全例に誘発させ、VT 及び TdP を 6 例中 2 例に誘発させた。またシサプリドは、VPC を 6 例中 3 例に誘発させたが、VT 及び TdP を誘発させなかった。

血圧に対する作用：メトキサミンの注入後、対照群の平均血圧、収縮期血圧及び拡張期血圧は上昇した。メトキサミン注入前 1 分及びメトキサミン注入下、溶媒投与開始後 30 分の平均血圧、収縮期血圧並びに拡張期血圧は、それぞれ 43 ± 1 及び 110 ± 6 mmHg、 57 ± 3 及び 134 ± 7 mmHg 並びに 36 ± 1 及び 92 ± 5 mmHg であった。アコチアミドは、メトキサミンによる血圧上

昇に影響を及ぼさなかった。また、クロフィリウムもメトキサミンによる血圧上昇に影響を及ぼさなかった。一方、シサプリドは、対照群と比較し平均血圧、収縮期血圧及び拡張期血圧を低下させた。メトキサミン注入下、溶媒及びシサプリド投与開始後 15 分の平均血圧、収縮期血圧並びに拡張期血圧は、それぞれ 98 ± 5 及び 52 ± 5 mmHg、 123 ± 7 及び 81 ± 7 mmHg 並びに 80 ± 4 及び 38 ± 4 mmHg であった。

心拍数に対する作用：メトキサミンの注入後、対照群の心拍数は減少した。メトキサミン注入前 1 分及びメトキサミン注入下、溶媒投与開始後 30 分の心拍数は、それぞれ 183 ± 10 及び 92 ± 4 bpm であった。アコチアミドは、メトキサミンによる心拍数の減少に影響を及ぼさなかった。また、クロフィリウムもメトキサミンによる心拍数の減少に影響を及ぼさなかった。一方、シサプリドは、投与開始後 5 及び 10 分において対照群と比較し心拍数を増加させた。メトキサミン注入下、溶媒及びシサプリド投与開始後 5 分並びに 10 分の心拍数は、それぞれ 109 ± 6 及び 133 ± 10 bpm 並びに 103 ± 6 及び 132 ± 10 bpm であった。このシサプリドによる心拍数の増加は、投与後 15 分には認められなかった。

心電図に対する作用：メトキサミンの注入後、対照群の RR 間隔及び QT 間隔は延長したが、QTc 間隔は延長しなかった。メトキサミン注入前 1 分及びメトキサミン注入下、溶媒投与開始後 30 分の RR 間隔並びに QT 間隔は、それぞれ 335 ± 20 及び 661 ± 31 ms 並びに 201 ± 8 及び 313 ± 11 ms であった。アコチアミドは、メトキサミンによる RR 間隔及び QT 間隔の延長に影響を及ぼさなかった。また QTc 間隔にも影響を及ぼさなかった。

一方、クロフィリウムは、メトキサミンによる RR 間隔の延長に影響を及ぼさなかったが、投与開始後 30 分において対照群と比較し QT 間隔及び QTc 間隔を延長させた。メトキサミン注入下、溶媒及びクロフィリウム投与開始後 30 分の QTc 間隔は、それぞれ 263 ± 15 及び 442 ± 37 ms であった。またシサプリドは、投与開始後 5 分及び 10 分において対照群と比較し RR 間隔を短縮させた。メトキサミン注入下、溶媒及びシサプリド投与開始後 5 分並びに 10 分の RR 間隔は、それぞれ 553 ± 27 及び 466 ± 39 ms 並びに 587 ± 28 及び 468 ± 38 ms であった。このシサプリドによる RR 間隔の短縮は、投与開始後 15 分には認められなかった。さらにシサプリドは、対照群と比較し QT 間隔及び QTc 間隔を延長させ、投与開始後 25 分に QTc 間隔を最も延長させた。メトキサミン注入下、溶媒及びシサプリド投与開始後 25 分の QTc 間隔は、それぞれ 266 ± 16 及び 407 ± 27 ms であった。

アコチアミド投与後の血漿中濃度：アコチアミドの 30 mg/kg を静脈内持続投与した 2 例において、投与開始後 20 分に C_{\max} を示し、その濃度はそれぞれ 50,609 及び 67,039 ng/mL であった。

2.6.2.4.4 その他の器官系に対する作用

2.6.2.4.4.1 無麻酔ラットの腎機能に対する作用（添付資料 4.2.1.3-9）

無麻酔ラットの腎機能（投与後 6 時間までの尿量、尿中電解質排泄量、 Na^+/K^+ ratio 及び浸透圧）に対するアコチアミド（10、100 及び 1,000 mg/kg）の単回経口投与の作用を検討した。

尿量、尿中 K^+ 排泄量及び浸透圧に対して、アコチアミドは 1,000 mg/kg まで影響を及ぼさなかった。100 mg/kg 投与群において、尿中 Na^+ 排泄量を有意に増加させたが、1,000 mg/kg 投与群では、増加傾向を示したものの有意な変化ではなかった。対照群及びアコチアミド 100 mg/kg 投与群の尿中 Na^+ 排泄量は、それぞれ 192 ± 43 及び $276 \pm 39 \mu\text{Eq}/100 \text{ g}/6 \text{ hr}$ であった。

アコチアミドは、1,000 mg/kg 投与群において、尿中 Cl^- 排泄量を有意に増加させた。対照群及びアコチアミド 1,000 mg/kg 投与群の尿中 Cl^- 排泄量は、それぞれ 221 ± 48 及び $313 \pm 38 \mu\text{Eq}/100 \text{ g}/6 \text{ hr}$ であった。

アコチアミドは、100 mg/kg 投与群において、 Na^+/K^+ ratio について増加傾向を示したものの有意な変化ではなく、また 1,000 mg/kg 投与群においても有意な変化は認められなかった。

2.6.2.4.4.2 モルモット摘出気管に対する作用（添付資料 4.2.1.3-10）

モルモット摘出気管標本を用いて、アコチアミド（ 1×10^{-7} 、 1×10^{-6} 、 1×10^{-5} 及び $1 \times 10^{-4} \text{ mol/L}$ ）の単独作用及びヒスタミン（ $3 \times 10^{-5} \text{ mol/L}$ ）による収縮反応に対する作用を検討した。

アコチアミドは、いずれの適用濃度においてもモルモット摘出気管に対して単独作用を示さず、ヒスタミンによる収縮に対しても影響を及ぼさなかった。ジフェンヒドラミン塩酸塩は、 $1 \times 10^{-7} \text{ mol/L}$ の濃度において、モルモット摘出気管に対して単独作用を示さなかったが、ヒスタミンによる収縮を有意に抑制した。

2.6.2.4.4.3 麻酔ラットの骨格筋に対する作用（添付資料 4.2.1.3-11）

麻酔ラットの坐骨神経刺激（頻度: 0.2 Hz、パルス幅: 1 m 秒、電圧: 5.0~5.5 V）による腓腹筋収縮に対するアコチアミド（10、100 及び 1,000 mg/kg）の単回十二指腸内投与の作用を投与後 60 分まで検討した。

アコチアミドは、10、100 及び 1,000 mg/kg 投与群において、坐骨神経刺激による腓腹筋収縮に影響を及ぼさなかった。ツボクラリン塩化物水和物は、0.1 mg/kg 投与群において、投与後 1、5 及び 10 分で坐骨神経刺激による腓腹筋収縮を有意に抑制した。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

2.6.2.5.1 酸分泌抑制薬の胃酸分泌抑制作用に対するアコチアミドの作用（添付資料 4.2.1.4-1）

酸分泌抑制薬 [ファモチジン（ヒスタミン H₂ 受容体拮抗薬）又はランソプラゾール（プロトンポンプ阻害薬）] のヒスタミン刺激胃酸分泌抑制作用に対するアコチアミドの作用を検討した。絶食したラットの前胃に胃瘻管を装着し、ヒスタミン（8 mg/kg/hr）溶液を尾静脈から持続注入した。アコチアミド（1、10 及び 100 mg/kg）又はその溶媒は皮下投与し、ファモチジン（10 mg/kg）、ランソプラゾール（3 mg/kg）又はそれらの溶媒は十二指腸内に投与した。酸分泌抑制薬の単独投与又はアコチアミドとの併用投与後 1 時間から 4 時間までの 3 時間の酸排出量の総和（総酸排出量：μEq/3 hr）を算出した。

ファモチジン又はランソプラゾールは、ヒスタミン刺激胃酸分泌を有意に抑制した。この胃酸分泌抑制作用に対して、アコチアミド（1、10 及び 100 mg/kg）は影響を及ぼさなかった（表 2.6.2.5-1 及び表 2.6.2.5-2）。

表 2.6.2.5-1. ファモチジンの胃酸分泌抑制作用に対するアコチアミドの作用

被験物質	例	総酸排出量 (μEq/3hr)	抑制率 (%)
アコチアミドの溶媒+ファモチジンの溶媒	9	1060.2±103.8	-
アコチアミドの溶媒+ファモチジン 10 mg/kg	9	86.0±21.9 ***	91.9
アコチアミド 1 mg/kg+ファモチジン 10 mg/kg	8	101.9±24.6	90.4
アコチアミド 10 mg/kg+ファモチジン 10 mg/kg	8	84.6±24.3	92.0
アコチアミド 100 mg/kg+ファモチジン 10 mg/kg	8	102.8±15.0	90.3

アコチアミドの溶媒として、DMSO:5w/v%ブドウ糖注射液 = 5:95 の混液を投与した。ファモチジンの溶媒として、0.5w/v%メチルセルロース溶液を投与した。表中の各値は、8 又は 9 例の平均値±標準誤差を示す。***は、アコチアミドの溶媒+ファモチジンの溶媒群に対する有意差を示す（***：p<0.001；Welch 検定）。

表 2.6.2.5-2. ランソプラゾールの胃酸分泌抑制作用に対するアコチアミドの作用

被験物質	例	総酸排出量 (μEq/3hr)	抑制率 (%)
アコチアミドの溶媒+ランソプラゾールの溶媒	8	806.7±82.1	-
アコチアミドの溶媒+ランソプラゾール 3 mg/kg	7	96.4±32.1 ***	88.1
アコチアミド 1 mg/kg+ランソプラゾール 3 mg/kg	8	60.4±13.5	92.5
アコチアミド 10 mg/kg+ランソプラゾール 3 mg/kg	7	74.2±31.7	90.8
アコチアミド 100 mg/kg+ランソプラゾール 3 mg/kg	7	123.9±32.3	84.6

2.6.2、2.6.3 薬理

アコチアミドの溶媒として、DMSO : 5w/v%ブドウ糖注射液 = 5 : 95 の混液を投与した。ランソプラゾールの溶媒として、0.5w/v%メチルセルロース溶液を投与した。表中の各値は、7 又は 8 例の平均値±標準誤差を示す。***は、アコチアミドの溶媒+ランソプラゾールの溶媒群に対する有意差を示す（*** : $p < 0.001$; Welch 検定）。

2.6.2.5.2 アコチアミドの胃前庭部運動亢進作用に対する酸分泌抑制薬の作用 (添付資料 4.2.1.4-2)

アコチアミドの胃前庭部運動亢進作用に対する酸分泌抑制薬（ファモチジン及びランソプラゾール）の作用を検討した。

絶食したラットの胃前庭部にフォーストランスデューサーを縫着し、胃前庭部運動を測定した。アコチアミド（30 mg/kg）及びファモチジン（0.3 mg/kg）又はランソプラゾール（0.3 mg/kg）は皮下投与した。収縮運動の指標として、収縮波形を積分化することにより運動係数（V・s）を算出した。運動係数率は、被験物質投与前 30 分間の運動係数及び投与後 60 分までの 30 分間あたりの平均運動係数から、投与前の運動係数に対する百分率（%）として表示した。

アコチアミド（30 mg/kg）は、胃前庭部運動を有意に亢進させた。このアコチアミドによる胃前庭部運動亢進作用に対して、ファモチジン又はランソプラゾールは影響を及ぼさなかった（表 2.6.2.5-3）。

表 2.6.2.5-3. アコチアミドの胃前庭部運動亢進作用に対するファモチジン及びランソプラゾールの作用

被験物質	例	運動係数率（%）
アコチアミドの溶媒+ ファモチジン及びランソプラゾールの溶媒	10	97.6±2.1
アコチアミド 30 mg/kg+ ファモチジン及びランソプラゾールの溶媒	10	198.9±15.2 ***
アコチアミド 30 mg/kg +ファモチジン 0.3 mg/kg	10	195.9±20.7
アコチアミド 30 mg/kg +ランソプラゾール 0.3 mg/kg	10	214.0±17.7

アコチアミドの溶媒として、DMSO : 5w/v%ブドウ糖注射液 = 5 : 95 の混液を投与した。ファモチジン及びランソプラゾールの溶媒として、生理食塩液を投与した。表中の各値は、10 例の平均値±標準誤差を示す。***は、アコチアミドの溶媒+ファモチジン及びランソプラゾールの溶媒群に対する有意差を示す（*** : $p < 0.001$; Welch 検定）。

2.6.2.6 考察及び結論

2.6.2.6.1 作用機序

機能性ディスペプシア（FD : Functional Dyspepsia）は、内視鏡検査では症状の原因となり得る器質的疾患は認められないが、慢性の上腹部愁訴を呈する症候群であり、「辛いと感じ

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」などの症状のうち、一つ以上の症状を呈する疾患と規定されている。また、現在、「食後愁訴症候群（PDS：Postprandial Distress Syndrome）」と「心窩部痛症候群（EPS：Epigastric Pain Syndrome）」の二つのカテゴリーが提唱されている^{参考文献 7)}。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、小腸の運動障害など）、消化管知覚過敏（胃・十二指腸の知覚過敏、酸感受性過敏など）、ストレス・脳腸相関（迷走神経障害、心理的苦痛、中枢神経障害など）、食後の胃底部弛緩不全、*H. pylori* 感染などが考えられているが、症状との関連性は不明な点も多い^{参考文献 8)、9)、10)}。

FD 患者においては、胃前庭部運動の低下や胃排出の遅延などの消化管機能の異常を認めることが知られている^{参考文献 11)、12)}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 に対する治療のひとつとして期待される。

一方、消化管の筋層間神経叢に分布するコリン作動性神経から遊離される ACh は、消化管平滑筋のムスカリン（主にムスカリン M₃）受容体に結合することによって、消化管の収縮運動を誘発する^{参考文献 13)}。また、種々の受容体^{参考文献 14)、15)}を介して神経終末から遊離された ACh は、AChE によって速やかに分解され、消化管運動を調節していると考えられている。したがって、消化管運動を亢進させるためには、ACh の分解を抑制することは重要であると考えられる。そこで、ゼリア新薬工業株式会社は AChE 阻害作用を有するアコチアミドを創製し、その作用機序、各種動物モデルでの効果及び安全性に関する検討を実施した。

アコチアミドは、ヒトリコンビナント並びにイヌ、モルモット及びラット胃組織由来の AChE を阻害した（表 2.6.2.2-1 及び表 2.6.2.2-2）。そのヒトリコンビナント AChE 阻害作用の強度は、イトプリドとほぼ同程度であった。また、アコチアミドはヒトリコンビナント AChE に対し混合型阻害を示し、その阻害作用は選択的（表 2.6.2.2-3）かつ可逆的（表 2.6.2.2-4）であった。

アコチアミドは、モルモット胃前庭部標本（図 2.6.2.2-1）及び胃体部標本（図 2.6.2.2-2）の ACh による収縮を増強させたが、同標本の CCh（コリンエステラーゼで分解されにくいコリン作動薬）による収縮を増強させなかった（図 2.6.2.2-3 及び図 2.6.2.2-4）。これら *in vitro* 試験結果から、アコチアミドは、AChE 阻害作用により胃前庭部及び胃体部の収縮を増強させることが薬理的に示された。また、アコチアミドは、無麻酔イヌの ACh による胃前庭部運動を増強させたことから、*in vivo* においても AChE 阻害作用によって胃前庭部運動を増強させることが示された（図 2.6.2.2-5）。一方、アコチアミドはモルモット胃体部標本の電気刺激誘発収縮及び麻酔ラットの迷走神経電気刺激誘発胃体部収縮（いずれもムスカリン受容体を介した内因性 ACh による収縮）を増強させた（図 2.6.2.2-6 及び図 2.6.2.2-7）。さらにアコチアミドによるイヌの食後期胃前庭部運動亢進作用は、アトロピン（ムスカリン受容体拮抗薬）処置によって消失したことから、この作用はムスカリン受容体を介することが推察された（図 2.6.2.2-8）。

モルモット胃前庭部の CCh（ 3×10^{-7} mol/L）による収縮に対して、本薬、イトプリド及びモサプリドによる有意な抑制作用が認められたが、本薬（ 3×10^{-6} mol/L）、イトプリド（ 3×10^{-6}

mol/L) 及びモサプリド (1×10^{-5} mol/L) の抑制作用はそれぞれ約 8.7%、約 2.9% 及び約 11.5% 程度の僅かな抑制であった。また、本薬 (3×10^{-6} mol/L)、イトプリド (3×10^{-6} mol/L) 及びモサプリド (1×10^{-5} mol/L) はモルモット胃前庭部の ACh (1×10^{-4} mol/L) による収縮を抑制しないことが示されている (図 2.6.2.2-1)。したがって、CCh (3×10^{-7} mol/L) による胃前庭部の収縮に対する本薬、イトプリド及びモサプリドによる有意な抑制作用が生体内で生理的に意義のある影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

消化管運動の調節に関与することが知られている受容体のムスカリン M_1 、 M_2 、 M_3 、ドパミン D_2 及びセロトニン 5-HT_4 受容体に対するアコチアミドの親和性は低かったことから (表 2.6.2.2-5)、アコチアミド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えられた。

以上の結果から、アコチアミドは、AChE 阻害作用により神経終末から遊離される ACh の分解を抑制することで、*in vitro* 及び *in vivo* において胃前庭部及び胃体部の ACh による収縮や運動を増強させることが示された。

2.6.2.6.2 消化管運動及び胃排出能に対する作用

アコチアミドは、無麻酔イヌの食後期胃前庭部運動を増強させ (図 2.6.2.2-9)、十二指腸及び結腸運動も増強させた (表 2.6.2.2-7)。また、アコチアミドの標識体である [^{14}C] アコチアミドの 30 mg/kg をイヌの十二指腸内に投与した時の胃前庭部付近の最高組織中濃度 (1.44 nmol eq./g、第 2.6.4.4.6 項) は、試料の比重を 1 とした場合、アコチアミドのイヌ胃組織由来 AChE に対する IC_{50} 値 (1.2×10^{-6} mol/L) と近似していた (表 2.6.2.2-2)。したがって、アコチアミドによるイヌの食後期胃前庭部運動増強作用には、アコチアミドの AChE 阻害作用が関与すると考えられた。また、アコチアミドの胃前庭部運動増強効果は、イトプリド (30 mg/kg, p.o.) 及びモサプリド (10 mg/kg, p.o.) とほぼ同程度であると考えられた。一方、イヌにアコチアミドを反復投与した場合も、単回投与の場合と同様の胃前庭部運動増強作用が認められたことから (図 2.6.2.2-10)、本剤をヒトに反復投与しても、その薬理作用が増強又は減弱する可能性は低いと推察された。さらに、アコチアミドは、イヌにおいてクロニジン (アドレナリン α_2 受容体作動薬) による胃前庭部運動低下を改善させた (図 2.6.2.2-11)。この効果はイトプリド (30 mg/kg, i.d.) とほぼ同程度であると考えられた。クロニジンによる胃前庭部運動の低下は、アドレナリン α_2 受容体を介した ACh 遊離量の減少によって誘発され则认为られている^{参考文献 3)}ことから、この胃前庭部運動の低下は神経終末からの ACh 量の増加によって改善されると考えられる。したがって、アコチアミドの胃前庭部運動低下改善作用は、アコチアミドの AChE 阻害作用によりシナプス間隙での ACh 量が増加したことに起因すると推察された。

アコチアミドは、無麻酔ラットの胃前庭部運動を亢進させ (図 2.6.2.2-12)、またラットのクロニジンによる胃前庭部運動低下も改善させた (図 2.6.2.2-13)。これらの効果は、イトプリド (100 mg/kg, s.c.) とほぼ同程度であると考えられた。ラットにアコチアミドを皮下投与した時の胃組織中濃度の検討 (第 2.6.4.4.6 項) から、アコチアミドがラットにおいて

消化管運動亢進作用を示すためには、胃組織中濃度として約 20 nmol/g of tissue (試料の比重を 1 とした場合 20 μ mol/L) 程度を必要とすると考えられた。この薬効発現組織中濃度は、アコチアミドのラット胃組織由来 AChE に対する IC₅₀ 値 (2.3 μ mol/L) と比較して、約 9 倍高く、AChE 阻害作用を発現するために十分な組織中濃度であると考えられた。

アコチアミドは、ラットの正常胃排出能にほとんど影響を及ぼさなかったが (図 2.6.2.2-14)、ラットのクロニジンによる胃排出遅延を改善させた (図 2.6.2.2-15)。その改善効果は、イトプリド (100 mg/kg, s.c.) とほぼ同程度であると考えられた。一方、モサプリド (10 mg/kg, s.c.) は、ラットのクロニジンによる胃排出遅延を改善させなかった。クロニジンによる胃排出能の低下、すなわち胃排出遅延は、クロニジンによる胃運動の低下に起因すると考えられている^{参考文献 4)}。今回の検討からも、ラットにおいてアコチアミドがクロニジン誘発胃排出遅延を改善させる用量 (100 mg/kg, s.c.) とクロニジン誘発胃前庭部運動低下を改善させる用量 (100 mg/kg, s.c.) が一致したこと (図 2.6.2.2-13 及び図 2.6.2.2-15) を考慮すると、アコチアミドは、クロニジンによる胃運動低下を改善させることによって、結果的に胃排出遅延を改善させたと考えられた。

以上の結果から、アコチアミドは、*in vivo* 評価系において食後期の消化管運動 (胃運動) を増強させ、また胃運動低下及び胃排出遅延を改善させることが示された。

2.6.2.6.3 代謝物の薬理作用

47 種類の受容体、5 種類のイオンチャネル、3 種類のトランスポーター及び 3 種類の酵素に対するアコチアミドのヒト血漿中主代謝物であるアコチアミドのグルクロン酸抱合体 (M-1) 及びアコチアミドの脱イソプロピル体のグルクロン酸抱合体 (M-2) の阻害作用を検討したところ、M-1 及び M-2 のこれら各種受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素に対する親和性は低かった。したがって、これら代謝物が薬理効果を示す可能性は低いと考えられた。

2.6.2.6.4 副次的薬理作用

アコチアミドは、ラットの胃前庭部運動を増強させる用量又は胃前庭部運動低下及び胃排出遅延を改善させる用量 (100 mg/kg, s.c.) で、対照群と比較し投与後 1 時間及び 2 時間に基礎胃液分泌 (酸排出量) を増加させたが、投与後 3 時間及び 4 時間ではその作用は認められなかった (表 2.6.2.3-1)。アコチアミドによる一時的な酸排出量の増加は、アコチアミドの AChE 阻害作用によって増加した ACh による副次的作用であると考えられた。しかし、アコチアミドの反復投与毒性試験の結果 (第 2.6.6.3 項) においても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、アコチアミドの胃酸分泌刺激作用による一時的な酸排出量の増加が、ヒトで重篤な副作用を引き起こす可能性は低いと推察された。

2.6.2.6.5 安全性薬理試験

中枢神経系に対する作用の検討において、ラットにアコチアミド 100 及び 1,000 mg/kg の単回経口投与により、アコチアミドの AChE 阻害作用に起因すると考えられる縮瞳を認めたが、この作用は一時的であり可逆的であった。また、縮瞳以外の FOB の評価項目への影響は認められなかった。ラットを用いたアコチアミドの 4 週間反復投与毒性試験において、100 及び 1,000 mg/kg を初回経口投与した時の C_{max} は、それぞれ 316.1 及び 2,410 ng/mL であった（第 2.6.7.3 項）。一方、第 I 相臨床試験の反復投与試験において、健常成人男性に本剤の 1 回 100 mg を 1 日 3 回の反復経口投与期間中での最も高い血漿中濃度は、投与 8 日目で 109.0 ng/mL であった（第 2.7.6.1.2.2.3 項）。これらの結果から、本試験でラットに縮瞳を認めたアコチアミドの最小用量投与時（100 mg/kg の単回経口投与）の C_{max} は、第 I 相臨床試験で確認された本剤 100 mg の反復投与期間中での最も高い血漿中濃度（109.0 ng/mL）の約 3 倍であるが、これまで本剤 100 mg を反復投与した臨床試験（第 2.7.6 項）において、縮瞳に関連すると考えられる有害事象は認められていない。

アコチアミドは、 1×10^{-4} mol/L の濃度で hERG カリウムチャネル発現細胞のカリウム電流を抑制し、モルモット摘出乳頭筋の APD_{50} を延長させた。また、アコチアミドは、ウサギ心室筋細胞の急速活性型遅延整流カリウム電流を抑制し、その IC_{50} 値は 54.01 μ mol/L であった（非 GLP 試験）。これらのアコチアミド濃度は、第 I 相臨床試験で確認された本剤 100 mg の反復投与期間中での最も高い血漿中濃度の [109.0 ng/mL (0.24 μ mol/L) 、第 2.7.6.1.2.2.3 項] のそれぞれ約 417 及び 225 倍であることを考慮すると、本剤が臨床で不整脈を誘発させる可能性は低いと推察された。

無麻酔イヌを用いた心血管系に対する作用の検討において、一般症状変化として、アコチアミドは 100 及び 1,000 mg/kg の投与により嘔吐を認め、さらに 1,000 mg/kg の投与によっては同時刻に流涎も認めた。一方、投与前値からの相対変化の比較において、10 及び 1,000 mg/kg の用量では、血圧及び心拍数に影響は及ぼさなかったが、100 mg/kg の用量では投与直後~投与後 1 時間で拡張期血圧を低下させ、投与後 7~8 時間に心拍数を減少させた。これらの作用は、いずれも軽度であった。心電図変化の検討では、投与前値からの相対変化の比較において、アコチアミドは 10 mg/kg の用量では投与後 4 時間で QT 間隔を延長させたが、QTc 間隔及びそれ以外の心電図には影響を及ぼさなかった。また 100 mg/kg の投与によっても、心電図に影響は認められなかった。さらに 1,000 mg/kg の投与では、投与前値からの相対変化の比較において、投与後 1 時間で RR 間隔を短縮させたが、QTc 間隔及びそれ以外の心電図には影響を及ぼさなかった。イヌを用いたアコチアミドの 4 週間反復経口投与毒性試験において、100 mg/kg を初回経口投与した時の C_{max} (3,997.6 ng/mL、第 2.6.7.3 項) は、第 I 相臨床試験で確認された本剤 100 mg の反復投与期間中での最も高い血漿中濃度の (109.0 ng/mL、第 2.7.6.1.2.2.3 項) の約 37 倍であった。イヌにおいてアコチアミド 100 mg/kg の拡張期血圧及び心拍数に対する作用は、いずれも一過性で軽度であること、また心電図に対するアコチアミドの主な作用として、1,000 mg/kg の投与で RR 間隔を短縮したのみであることを考慮す

ると、本剤が臨床で一般症状、血圧、心拍数及び QT 間隔に影響を及ぼす可能性は低いと推察された。

麻酔モルモットを用いた心外膜単相活動電位の持続時間の検討において、アコチアミドの 10 mg/kg を静脈内に投与しても、一過性の血圧上昇を認めたのみであり、対照群と比較して、心拍数、MAPD₇₀ 及び MAPD₉₀ のベースライン値からの変化率及び QT 間隔のベースライン値からの変化率には有意差を認めなかった。モルモットにおいて、アコチアミド 10 mg/kg の静脈内投与後 2 分における血漿中濃度 (36,181 ng/mL) は、第 I 相臨床試験で確認された本剤 100 mg の反復投与期間中での最も高い血漿中濃度 (109.0 ng/mL、第 2.7.6.1.2.2.3 項) の約 332 倍であることを考慮すると、麻酔モルモットにおいてアコチアミド 10 mg/kg の静脈内投与により認められた一過性の血圧上昇作用が、臨床で発現する可能性は低いと推察された。

メトキシサミンを処置した麻酔ウサギを用いた心室性不整脈の発現の検討では、アコチアミドの 30 mg/kg を静脈内に投与しても、VPC、VT 及び TdP は誘発せず、血圧、心拍数及び心電図にも影響は認められなかった。さらに、ウサギにおいて、30 mg/kg の静脈内投与後 20 分における C_{max} (50,609 ng/mL 及び 67,039 ng/mL) は、第 I 相臨床試験で確認された本剤 100 mg の反復投与期間中での最も高い血漿中濃度 (109.0 ng/mL、第 2.7.6.1.2.2.3 項) のそれぞれ約 464 及び 615 倍であることを考慮すると、本剤が臨床で TdP を含む心室性不整脈を誘発させる可能性は低いと推察された。

無麻酔ラットの腎機能に対するアコチアミドの単回経口投与の作用を検討した結果、100 mg/kg の投与により尿中 Na⁺排泄量は増加し、また 1,000 mg/kg の投与により尿中 Cl⁻排泄量が有意に増加した。しかし、ラットを用いた 6 カ月間反復投与毒性試験 (第 2.6.6.3.1.3 項) において、アコチアミド 100 mg/kg の投与によっても尿検査の異常及び腎臓の病理組織学的変化が認められていないことを考慮すると、本剤が臨床で腎機能に影響を及ぼす可能性は低いと推察された。

2.6.2.6.6 薬力学的薬物相互作用試験

アコチアミドは、ファモチジン (ヒスタミン H₂ 受容体拮抗薬) 又はランソプラゾール (プロトンポンプ阻害薬) の胃酸分泌抑制効果に対して影響を及ぼさなかった (表 2.6.2.5-1 及び表 2.6.2.5-2)。また、ファモチジン及びランソプラゾールも、アコチアミドの胃前庭部運動亢進効果に対して影響を及ぼさなかった (表 2.6.2.5-3)。したがって、臨床で本剤と酸分泌抑制薬を併用した場合、薬力学的な薬物相互作用を示す可能性は低いと推察された。

2.6.2.6.7 アセチルコリンエステラーゼ阻害作用と臨床試験成績との関連性

第 III 相臨床試験において、アコチアミドは 1 回 100 mg、1 日 3 回投与 (1 日量 300 mg) で有効性を示した。第 I 相臨床試験において、健常成人男性に本剤の 1 回 100 mg を 1 日 3 回反復経口投与した時の C_{max} は 45.94~56.69 ng/mL であることが示されている (第 2.7.6.1.2.2.3 項)。一方、薬理試験において、アコチアミドのヒト AChE に対する K_{i1} 値 (競合型阻害)

は 0.61×10^{-6} mol/L であり、また K_{i2} 値（非競合型阻害）は 2.7×10^{-6} mol/L であることを示した（表 2.6.2.2-1）。一方、アコチアミドの胃組織移行性の検討において、アコチアミドの胃組織中濃度は、その血漿中濃度の約 4 倍になることが推定されている（第 2.6.4.4.6 項）。このアコチアミドの胃組織移行性を考慮すると、本剤の 1 回 100 mg を 1 日 3 回反復経口投与した時の胃組織濃度は、試料の比重を 1 とした場合、約 $0.4 \times 10^{-6} \sim 0.5 \times 10^{-6}$ mol/L に達すると推定され、アコチアミドのヒト AChE に対する K_{i1} 値（ 0.61×10^{-6} mol/L）と近似する。したがって、臨床において、本剤は競合型の AChE 阻害作用を発現すると推察された。

2.6.2.6.8 アコチアミドとイトプリド及びモサプリドとの違い

無麻酔イヌの食後期胃前庭部運動の検討では、アコチアミド（30 mg/kg, p.o.）及びイトプリド（30 mg/kg, p.o.）は、給餌後 0~2 時間において食後期胃前庭部運動を有意に亢進させたが、給餌後 2~4 時間では、アコチアミド（10 及び 30 mg/kg, p.o.）が食後期胃前庭部運動を有意に亢進させたのに対して、イトプリド（30 mg/kg, p.o.）は明確な胃前庭部運動の亢進作用を示さなかった（図 2.6.2.2-9）。したがって、アコチアミドの食後期胃前庭部運動亢進作用は、イトプリドよりも持続的であると考えられた。アコチアミドの作用の持続性は、胃組織からの消失が緩やかなこと（第 2.6.4.4.6 項）によると考えられた。また、アコチアミド（10 及び 30 mg/kg, s.c.）は、固形食を用いたラットの拘束ストレス誘発胃排出遅延を有意に改善するのに対して、イトプリド（10, 30 及び 100 mg/kg, s.c.）は、同モデルの胃排出遅延を改善しないことも報告されている。この拘束ストレスモデルにおいて、アコチアミドは、ストレス関連遺伝子であるニューロメジン U 遺伝子の発現量を抑制することが示されている^{参考文献 16)}。一方、ドパミン D_2 受容体遮断作用を有する薬剤は、パーキンソン症状などの錐体外路系への副作用が懸念されている^{参考文献 17)}。アコチアミドは、イトプリドと異なりドパミン D_2 受容体に対する親和性が低いこと（表 2.6.2.2-5）及び中枢にほとんど移行しないこと（第 2.6.4.4.1 項）を考慮すると、アコチアミドがドパミン D_2 受容体を介した中枢性の副作用を発現する可能性は、イトプリドよりも低いと推察された。

イヌ又はラットを用いたクロニジン処置による胃運動低下モデル及び胃排出遅延モデルにおける検討では、アコチアミドがこれらのすべての動物モデルに対して有効であったのに対して、モサプリドは、ラットのクロニジン処置による胃運動低下モデル及び胃排出遅延モデルに対しては明確な効果を示さなかった（図 2.6.2.2-13 及び図 2.6.2.2-15）。また、イヌのクロニジン処置による胃運動低下モデルにおいて、アコチアミドがほぼ正常レベルまで胃運動低下を改善させたのに対して、モサプリドは胃運動低下に有意な改善効果を示したものの、正常レベルまで十分に改善させなかった（図 2.6.2.2-11）。クロニジン処置による胃運動の低下又は胃排出能の低下は、神経終末からのアドレナリン α_2 受容体を介した ACh 遊離量の減少によって誘発されることを考慮すると^{参考文献 3)、4)、5)、6)}、アコチアミドは、神経終末からの ACh 遊離が抑制されている状態でも、その AChE 阻害作用によって、低下した胃運動・胃排出能を改善させる可能性がある^{参考文献 18)、19)}と推察された。さらに、一部の FD 患者では、迷走神経の機能が低下していることが示唆されていることを考慮すると^{参考文献 18)、19)}、アコチアミドは、モ

サプリドと異なり、ヒトで迷走神経の機能が低下している状態、すなわち神経終末から ACh の遊離が抑制されている状態でも十分に薬効を発現する可能性がある」と推察された。

2.6.2.7 図表

図表は、本文中に記載した。

2.6.2.8 参考文献

- 1) James AN, Ryan JP, Parkman HP. Effects of clonidine and tricyclic antidepressants on gastric smooth muscle contractility. *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16: 143-153. (資料 4.3-10)
- 2) Takahashi T, Owyang C. Vagal control of nitric oxide and vasoactive intestinal polypeptide release in the regulation of gastric relaxation in rat. *J Physiol*. 1995;484(2):481-492. (資料 4.3-11)
- 3) Yokotani K, Okuma Y, Nakamura K, Osumi Y. Release of endogenous acetylcholine from a vascularly perfused rat stomach in vitro; inhibition by M3 muscarinic autoreceptors and alpha-2 adrenoceptors. *J Pharmacol Exp Ther*. 1993;266(3):1190-1195. (資料 4.3-12)
- 4) Tanaka T, Mizumoto A, Mochiki E, Suzuki H, Itoh Z, Omura S. Effects of EM574 and cisapride on gastric contractile and emptying activity in normal and drug-induced gastroparesis in dogs. *J Pharmacol Exp Ther*. 1998;287(2):712-719. (資料 4.3-13)
- 5) Fülöp K, Zádori Z, Rónai AZ, Gyires K. Characterisation of alpha2-adrenoceptor subtypes involved in gastric emptying, gastric motility and gastric mucosal defence. *Eur J Pharmacol*. 2005;528(1-3):150-157. (資料 4.3-14)
- 6) Asai T, Mapleson WW, Power I. Differential effects of clonidine and dexmedetomidine on gastric emptying and gastrointestinal transit in the rat. *Br J Anaesth*. 1997;78(3):301-307. (資料 4.3-15)
- 7) Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1466-1479. (資料 4.3-4)
- 8) 金子 宏, 小長谷敏浩, 後藤秀実. 機能性ディスぺプシアの病態と治療. *日消誌*. 2009;106:335-345. (資料 4.3-6)
- 9) Mimidis K, Tack J. Pathogenesis of dyspepsia. *Dig Dis*. 2008;26(3):194-202. (資料 4.3-16)
- 10) Tack J, Bisschops R, Sarnelli G. Pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2004;127(4):1239-1255. (資料 4.3-17)
- 11) Timmons S, Liston R, Moriarty KJ. Functional dyspepsia: motor abnormalities, sensory dysfunction, and therapeutic options. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(4):739-749. (資料 4.3-7)
- 12) Lunding JA, Nordström LM, Haukelid AO, Gilja OH, Berstad A, Hausken T. Vagal activation by sham feeding improves gastric motility in functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil*. 2008;20(6):618-624. (資料 4.3-8)

-
- 13) Olsson C, Holmgren S. The control of gut motility. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 2001;128(3):481-503. (資料 4.3-9)
 - 14) 上園保仁, 谷山紘太郎. 消化管運動と消化管運動機能改善薬. *G. I. Research.* 2006;14(3):253-259. (資料 4.3-18)
 - 15) Ogishima M, Kaibara M, Ueki S, Kurimoto T, Taniyama K. Z-338 facilitates acetylcholine release from enteric neurons due to blockade of muscarinic autoreceptors in guinea pig stomach. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000;294(1):33-37. (資料 4.3-19)
 - 16) Seto K, Sasaki T, Katsunuma K, Kobayashi N, Tanaka K, Tack J. Acotiamide hydrochloride (Z-338), a novel prokinetic agent, restores delayed gastric emptying and feeding inhibition induced by restraint stress in rats. *Neurogastroenterol Motil.* 2008;20:1051-1059. (資料 4.3-20)
 - 17) Tonini M, Cipollinal L, Poluzzi E, Crema F, Corazza G.R, De Ponti F. Review article: clinical implications of enteric and central D2 receptor blockade by antidopaminergic gastrointestinal prokinetics. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19:379-390. (資料 4.3-21)
 - 18) Haug TT, Svebak S, Hausken T, Wilhelmsen I, Berstad A, Ursin H. Low vagal activity as mediating mechanism for the relationship between personality factors and gastric symptoms in functional dyspepsia. *Psychosom Med.* 1994;56(3):181-186. (資料 4.3-22)
 - 19) Hausken T, Svebak S, Wilhelmsen I, Haug TT, Olafsen K, Pettersson E, et al. Low vagal tone and antral dysmotility in patients with functional dyspepsia. *Psychosom Med.* 1993;55(1):12-22. (資料 4.3-23)

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

薬理試験 一覧表 (1/4)

被験物質 アコチアミド塩酸塩水和物 (以下、アコチアミド)、代謝物

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所	
					Vol.	Section
効力を裏付ける試験	ヒトリコンビナントアセチルコリンエステラーゼ (AChE) 活性に対する阻害作用	<i>in vitro</i>	ゼリア新薬工業株式会社	620-210	4-1	4.2.1.1-1
	ラット胃組織由来 AChE 活性に対する阻害作用	<i>in vitro</i>	ゼリア新薬工業株式会社	620-213	4-1	4.2.1.1-2
	モルモット胃組織由来 AChE 活性に対する阻害作用	<i>in vitro</i>	ゼリア新薬工業株式会社	620-214	4-1	4.2.1.1-3
	イヌ胃組織由来 AChE 活性に対する阻害作用	<i>in vitro</i>	ゼリア新薬工業株式会社	620-202	4-1	4.2.1.1-4
	ヒトリコンビナント AChE 阻害作用の選択性と可逆性	<i>in vitro</i>	ゼリア新薬工業株式会社	620-226	4-1	4.2.1.1-5
	モルモット摘出胃前庭部標本のアセチルコリン (ACh) 収縮に対する作用	<i>in vitro</i>	()	611-034	4-1	4.2.1.1-6
	モルモット摘出胃体部標本の ACh 収縮に対する作用	<i>in vitro</i>	ゼリア新薬工業株式会社	620-201	4-1	4.2.1.1-7
	モルモット摘出胃前庭部標本のカルバコール (CCh) 収縮に対する作用	<i>in vitro</i>	ゼリア新薬工業株式会社	620-214	4-1	4.2.1.1-8

薬理試験 一覧表 (2/4)

被験物質 アコチアミド、代謝物

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所	
					Vol.	Section
効力を裏付ける試験 (続き)	モルモット摘出胃体部標本の CCh 収縮に対する作用	<i>in vitro</i>	ゼリア新薬工業株式会社	620-202	4-1	4.2.1.1-9
	イヌの ACh 誘発胃前庭部運動に対する作用	十二指腸内	ゼリア新薬工業株式会社	620-201	4-1	4.2.1.1-10
	モルモット摘出胃体部標本の電気刺激収縮に対する作用	<i>in vitro</i>	ゼリア新薬工業株式会社	620-204	4-1	4.2.1.1-11
	麻酔ラットの迷走神経電気刺激による胃体部収縮に対する作用	皮下	ゼリア新薬工業株式会社	620-210	4-1	4.2.1.1-12
		皮下	ゼリア新薬工業株式会社	620-203	4-1	4.2.1.1-13
	アコチアミドのイヌ食後期胃前庭部運動の亢進作用に及ぼすアトロピンの影響	十二指腸内	ゼリア新薬工業株式会社	620-211	4-1	4.2.1.1-14
	ムスカリン様 ACh 受容体、ドパミン D ₂ 受容体及びセロトニン 5-HT ₄ 受容体に対する親和性	<i>in vitro</i>	████████	611-001	4-1	4.2.1.1-15
		<i>in vitro</i>	████████	611-002	4-1	4.2.1.1-16
		<i>in vitro</i>	████████	611-003	4-1	4.2.1.1-17
		<i>in vitro</i>	████████	611-036	4-1	4.2.1.1-18
		<i>in vitro</i>	ゼリア新薬工業株式会社	620-223	4-1	4.2.1.1-19
	その他の受容体に対する作用	<i>in vitro</i>	████████	620-202	4-1	4.2.1.1-20
	イヌの食後期胃前庭部運動に対する作用	経口	████████ (██████████)	611-035	4-1	4.2.1.1-21
	イヌの食後期消化管運動に対する作用	経口	████████ (██████████)	611-035	4-1	4.2.1.1-21

2.6.2、2.6.3 薬理

薬理試験 一覧表 (3/4)

被験物質 アコチアミド、代謝物

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所	
					Vol.	Section
効力を裏付ける試験 (続き)	イヌの食後期胃前庭部運動に及ぼすアコチアミドの反復投与の影響	十二指腸内	ゼリア新薬工業株式会社	620-203	4-1	4.2.1.1-22
	イヌのクロニジン誘発胃前庭部運動低下に対する作用	十二指腸内	ゼリア新薬工業株式会社	620-205	4-1	4.2.1.1-23
	ラットの胃前庭部運動に対する作用	皮下	ゼリア新薬工業株式会社	620-219	4-1	4.2.1.1-24
	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	皮下	ゼリア新薬工業株式会社	620-203	4-1	4.2.1.1-25
	ラットの正常胃排出に対する作用	皮下	ゼリア新薬工業株式会社	620-203	4-1	4.2.1.1-26
	ラットのクロニジン誘発胃排出遅延に対する作用	皮下	ゼリア新薬工業株式会社	620-204	4-1	4.2.1.1-27
	代謝物の各種受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素に対する作用	<i>in vitro</i>	██████████ (██████████)	620-202	4-1	4.2.1.1-28
副次的薬理試験	ラットの基礎胃液分泌に対する作用	皮下	ゼリア新薬工業株式会社	620-211	4-1	4.2.1.2-1
安全性薬理試験	無麻酔ラットの中樞神経系に対する作用	経口	██████████	611-509	4-1	4.2.1.3-1
	無麻酔ラットの呼吸機能に対する作用	経口	██████████	611-508	4-1	4.2.1.3-2
	hERG カリウムチャネルに対する作用	<i>in vitro</i>	██████████	621-075	4-1	4.2.1.3-3
	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	<i>in vitro</i>	██████████	611-025	4-1	4.2.1.3-4

被験物質 アコチアミド、代謝物

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所	
					Vol.	Section
安全性薬理試験 (続き)	モルモット摘出乳頭筋の心筋活動電位に対する作用	<i>in vitro</i>	████████████████████	620-217	4-1	4.2.1.3-5
	無麻酔イヌの心血管系に対する作用	経口	████████████████████	621-082	4-1	4.2.1.3-6
	麻酔モルモットの心外膜単相活動電位持続時間に対する作用	静脈内	████████	611-551	4-1	4.2.1.3-7
	麻酔ウサギにおける Torsade de Pointes 誘発に対する作用	静脈内持続	████████	611-550	4-1	4.2.1.3-8
	無麻酔ラットの腎機能に対する作用	経口	████████████████████	620-218	4-1	4.2.1.3-9
	モルモット摘出気管に対する作用	<i>in vitro</i>	████████████████████	620-219	4-1	4.2.1.3-10
	麻酔ラットの骨格筋に対する作用	十二指腸内	████████████████████	620-220	4-1	4.2.1.3-11
薬力学的薬物 相互作用試験	酸分泌抑制薬の酸分泌抑制作用に対するアコチアミドの作用	皮下	ゼリア新薬工業株式会社	620-207	4-1	4.2.1.4-1
	アコチアミドの胃前庭部運動亢進作用に対する酸分泌抑制薬の作用	皮下	ゼリア新薬工業株式会社	620-204	4-1	4.2.1.4-2

GLP 適合試験：611-509、611-508、621-075、620-217、621-082、611-551、611-550、620-218、620-219、620-220

hERG : ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

効力を裏付ける試験（1/11）

被験物質：アコチアミド、代謝物

試験内容	性別/動物種/ 系統	試験方法	投与 方法	投与量	試験結果	試験番号
ヒトリコンビナント AChE 活性に対する阻害 作用	ヒトリコンビナ ント	ヒトリコンビナント AChE 活性 に対する K_{i1} 値（競合型阻害） 及び K_{i2} 値（非競合型阻害）を 算出し、阻害様式を推定。	<i>in vitro</i>	$5 \times 10^{-7} \sim 5 \times 10^{-6}$ mol/L	アコチアミドの K_{i1} 値及び K_{i2} 値は、そ れぞれ 6.1×10^{-7} mol/L 及び 2.7×10^{-6} mol/L であり、その阻害様式は混合型阻害であ った。イトブリドもヒトリコンビナント AChE 活性を阻害したが、その阻害様式 は非競合型であった。ネオスチグミンも ヒトリコンビナント AChE の活性を阻害 し、その阻害様式は混合型阻害であっ た。	620-210
ラット胃組織由来 AChE 活性に対する阻害作用	雄性/ラット /CD (SD)	ラット胃組織由来 AChE 活性に 対する IC_{50} 値を算出。	<i>in vitro</i>	$5 \times 10^{-7} \sim 2.5 \times 10^{-5}$ mol/L	アコチアミドの IC_{50} 値は、 2.3×10^{-6} mol/L であった。イトブリド及びネオスチグミ ンもラット胃組織由来 AChE の活性を阻 害した。	620-213
モルモット胃組織由来 AChE 活性に対する阻害 作用	雄性/モルモット /Hartley	モルモット胃組織由来 AChE 活 性に対する IC_{50} 値を算出。	<i>in vitro</i>	$5 \times 10^{-7} \sim 2.5 \times 10^{-5}$ mol/L	アコチアミドの IC_{50} 値は、 3.6×10^{-6} mol/L であった。イトブリド及びネオスチグミ ンもモルモット胃組織由来 AChE の活性 を阻害した。	620-214

効力を裏付ける試験 (2/11)

被験物質：アコチアミド、代謝物

試験内容	性別/動物種/ 系統	試験方法	投与 方法	投与量	試験結果	試験番号
イヌ胃組織由来 AChE 活性に対する阻害作用	イヌ胃組織	イヌ胃組織由来 AChE 活性に対する IC ₅₀ 値を算出。	<i>in vitro</i>	$2.5 \times 10^{-7} \sim 1 \times 10^{-5}$ mol/L	アコチアミドの IC ₅₀ 値は、 1.2×10^{-6} mol/L であった。イトプリド及びネオスチグミンもイヌ胃組織由来 AChE の活性を阻害した。モサプリドは、イヌ胃組織由来 AChE の活性を阻害しなかった。	620-202
ヒトリコンビナント AChE 阻害作用の選択性と可逆性	ヒトリコンビナント又はヒト Globulins Cohn fraction IV-4 由来	ヒトリコンビナント AChE 活性とヒト Globulins Cohn fraction IV-4 由来ブチリルコリンエステラーゼ (BuChE) 活性に対する阻害比 (BuChE の IC ₅₀ 値 / AChE の IC ₅₀ 値) を算出。AChE 阻害作用の可逆性の検討として、ヒトリコンビナント AChE 活性の阻害作用に及ぼす透析処理の影響を検討。	<i>in vitro</i>	AChE 活性 : $5 \times 10^{-7} \sim 2.5 \times 10^{-5}$ mol/L BuChE 活性 : 1×10^{-3} mol/L	アコチアミドの阻害比は、>330 であり、BuChE より AChE に対して高い選択性を示した。イトプリドも AChE に対して選択性を示したが、ネオスチグミン及びフィゾスチグミンの選択性は、低かった。モサプリドは AChE 活性を阻害しなかった。アコチアミドの AChE 阻害作用は、透析によってほとんど消失したため、可逆的であると推定された。イトプリド、ネオスチグミン及びフィゾスチグミンの AChE 阻害作用も可逆的であると推定された。	620-226

効力を裏付ける試験 (3/11)

被験物質：アコチアミド、代謝物

試験内容	性別/動物種/ 系統	試験方法	投与 方法	投与量	試験結果	試験番号
モルモット摘出胃前庭部 標本の ACh 収縮に対する 作用	雄性/モルモッ ト/Hartley	モルモット摘出胃前庭部標本の ACh ($1 \times 10^{-8} \sim 1 \times 10^{-4}$ mol/L) 収縮 に対する作用を検討。溶媒処置群 の ACh (1×10^{-4} mol/L) の収縮反 応に対する百分率で算出。	<i>in vitro</i>	$3 \times 10^{-7} \sim 3 \times 10^{-6}$ mol/L	アコチアミド (1×10^{-6} 及び 3×10^{-6} mol/L) は、モルモット摘出胃前庭部標本の ACh による収縮を有意に増強させた。イトプ リドも ACh による収縮を有意に増強さ せたが、モサブリドは増強させなかつ た。	611-034
モルモット摘出胃体部標 本の ACh 収縮に対する作 用	雄性/モルモッ ト/Hartley	モルモット摘出胃体部標本の ACh ($1 \times 10^{-8} \sim 1 \times 10^{-4}$ mol/L) 収縮 に対する作用を検討。溶媒処置群 の ACh (1×10^{-4} mol/L) の収縮反 応に対する百分率で算出。	<i>in vitro</i>	$3 \times 10^{-7} \sim 3 \times 10^{-6}$ mol/L	アコチアミド (3×10^{-7} 、 1×10^{-6} 及び 3×10^{-6} mol/L) は、モルモット摘出胃体部標本 の ACh による収縮を有意に増強させた。 またイトブリド及びネオスチグミンも ACh 収縮を有意に増強させた。	620-201
モルモット摘出胃前庭部 標本の CCh 収縮に対する 作用	雄性/モルモッ ト/Hartley	モルモット摘出胃前庭部標本の CCh ($3 \times 10^{-9} \sim 3 \times 10^{-7}$ mol/L) 収縮 に対する作用を検討。溶媒処置群 の CCh (3×10^{-7} mol/L) の収縮反 応に対する百分率で算出。	<i>in vitro</i>	3×10^{-6} mol/L	アコチアミドは、モルモット摘出胃前庭 部標本の CCh の $3 \times 10^{-9} \sim 1 \times 10^{-7}$ mol/L 処置 による収縮に影響を及ぼさなかったが、 3×10^{-7} mol/L 処置による収縮を約 9%有 意に減弱させた。またイトブリド及びモ サブリドも CCh の $3 \times 10^{-9} \sim 1 \times 10^{-7}$ mol/L 処置による収縮に影響を及ぼさなかつ たが、 3×10^{-7} mol/L 処置による収縮を有 意に減弱させた。	620-214

効力を裏付ける試験 (4/11)

被験物質：アコチアミド、代謝物

試験内容	性別/動物種/ 系統	試験方法	投与 方法	投与量	試験結果	試験番号
モルモット摘出胃体部標本の CCh 収縮に対する作用	雄性/モルモット/Hartley	モルモット摘出胃体部標本の CCh ($3 \times 10^{-9} \sim 1 \times 10^{-6}$ mol/L) 収縮に対する作用を検討。溶媒処置群の CCh (1×10^{-6} mol/L) の収縮反応に対する百分率で算出。	<i>in vitro</i>	3×10^{-6} mol/L	アコチアミドは、モルモット摘出胃体部標本の CCh による収縮に影響を及ぼさなかった。またイトプリド及びネオスチグミンも CCh による収縮に影響を及ぼさなかった。	620-202
イヌの ACh 誘発胃前庭部運動に対する作用	雄性/イヌ/ビーグル	ACh (0.05 mg/kg/min) を静脈内投与した時の胃前庭部運動を測定。	十二指腸内	3、10 mg/kg	アコチアミド (3 及び 10 mg/kg) は、ACh による胃前庭部運動を有意に増強させた。またイトプリド及びネオスチグミンも ACh による胃前庭部運動を有意に増強させた。	620-201
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	雄性/モルモット/Hartley	モルモット摘出胃体部標本の電気刺激 (頻度 1 Hz、パルス幅 1 m 秒、電圧 10 V、時間 2 分間) 収縮に対する作用を検討。被験物質処置前の最大収縮力に対する被験物質処置後の最大収縮力の比率 (収縮比) で算出。	<i>in vitro</i>	$1 \times 10^{-7} \sim 1 \times 10^{-6}$ mol/L	アコチアミド (3×10^{-7} 及び 1×10^{-6} mol/L) は、モルモット摘出胃体部標本の電気刺激誘発収縮反応を有意に増強させた。またイトプリドも電気刺激誘発収縮反応を有意に増強させたが、モサプリドは増強させなかった。	620-204

効力を裏付ける試験 (5/11)

被験物質：アコチアミド、代謝物

試験内容	性別/動物種/ 系統	試験方法	投与 方法	投与量	試験結果	試験番号
麻酔ラットの迷走神経 電気刺激による胃体部 収縮に対する作用	雄性/ラット/ CD (SD)	麻酔ラットの胃枝迷走神経を電 気刺激 (頻度 5Hz、パルス幅 1 m 秒、電圧 20 V、時間 10 秒間) し た時の胃体部収縮を測定。被験物 質投与前の運動係数に対する被 験物質投与後の運動係数の百分 率 (運動係数率) で算出。	皮下	3、10、30 mg/kg	アコチアミド (10 及び 30 mg/kg) は、 投与後 60 分まで迷走神経の電気刺激に よる胃体部収縮を有意に増強させた。	620-210
	雄性/ラット/ CD (SD)	麻酔ラットの胃枝迷走神経を電 気刺激 (頻度 5Hz、パルス幅 1 m 秒、電圧 20 V、時間 10 秒間) し た時の胃体部収縮を測定。被験物 質投与前の運動係数に対する被 験物質投与後の平均運動係数の 百分率 (運動係数率) で算出。	皮下	30 mg/kg	アコチアミドは、迷走神経の電気刺激に よる胃体部収縮を有意に増強させた。ま たイトプリドも胃体部収縮を有意に増 強させたが、モサプリドは増強させなか った。	620-203
アコチアミドのイヌ食 後期胃前庭部運動亢進 作用に及ぼすアトロピ ンの影響	雄性/イヌ/ ビーグル	アコチアミド投与後に、アトロピ ン (0.05 mg/kg + 0.05 mg/kg/hr) を静脈内投与した時の食後期の 胃前庭部運動を測定。	十二指腸内	30 mg/kg	アコチアミドの食後期胃前庭部運動亢進 作用は、アトロピン処置によって消失し た。	620-211

効力を裏付ける試験 (6/11)

被験物質：アコチアミド、代謝物

試験内容	性別/動物種/ 系統	試験方法	投与 方法	投与量	試験結果	試験番号
ムスカリン様 ACh 受容体、ドパミン D ₂ 受容体及びセロトニン 5-HT ₄ 受容体に対する親和性	ヒトリコンビナント	ムスカリン M ₁ (ヒト) 受容体に対する IC ₅₀ 値、K _i 値及び Hill 係数を算出。	<i>in vitro</i>	$3 \times 10^{-7} \sim 1 \times 10^{-3}$ mol/L	M ₁ 受容体に対するアコチアミドの IC ₅₀ 値、K _i 値及び Hill 係数は、それぞれ 3.2×10^{-5} mol/L、 2.7×10^{-5} mol/L 及び 1.7 であった。	611-001
	ヒトリコンビナント	ムスカリン M ₂ (ヒト) 受容体に対する IC ₅₀ 値、K _i 値及び Hill 係数を算出。	<i>in vitro</i>	$1 \times 10^{-6} \sim 3 \times 10^{-3}$ mol/L	M ₂ 受容体に対するアコチアミドの IC ₅₀ 値、K _i 値及び Hill 係数は、それぞれ 4.5×10^{-5} mol/L、 3.1×10^{-5} mol/L 及び 1.6 であった。	611-002
	ヒトリコンビナント	ムスカリン M ₃ (ヒト) 受容体に対する IC ₅₀ 値、K _i 値及び Hill 係数を算出。	<i>in vitro</i>	$3 \times 10^{-6} \sim 5 \times 10^{-3}$ mol/L	M ₃ 受容体に対するアコチアミドの IC ₅₀ 値、K _i 値及び Hill 係数は、それぞれ 3.7×10^{-4} mol/L、 2.7×10^{-4} mol/L 及び 1.1 であった。	611-003
	ヒトリコンビナント、モルモット組織由来	ドパミン D _{2S} (ヒト) 受容体に対する IC ₅₀ 値、K _i 値及び Hill 係数を算出。セロトニン 5-HT ₄ (モルモット)、5-HT _{4c} (ヒト)、5-HT _{4d} (ヒト)、5-HT _{4e} (ヒト) 受容体に対する作用を阻害率として算出。K _i 値、Hill 係数又は阻害率の平均値を算出。	<i>in vitro</i>	$3 \times 10^{-7} \sim 1 \times 10^{-4}$ mol/L	D _{2S} 受容体に対するアコチアミドの IC ₅₀ 値及び K _i 値は、 $>1 \times 10^{-4}$ mol/L であった。アコチアミドは 1×10^{-4} mol/L の濃度において、5-HT ₄ 、5-HT _{4c} 、5-HT _{4d} 及び 5-HT _{4e} 受容体をそれぞれ 30±8%、5±6%、-5±3% 及び 13±3% 阻害した。	611-036 620-223

効力を裏付ける試験 (7/11)

被験物質：アコチアミド、代謝物

試験内容	性別/動物種/ 系統	試験方法	投与 方法	投与量	試験結果	試験番号
その他の受容体に対する作用	マウス、ラット、 モルモット及び ヒト組織由来、ヒ トリコンビナン ト、ラットリコン ビナント、 SK-N-MC 細胞、 BC ₃ H-1 細胞、 N1E-115 細胞、 HT-29 細胞	41 種類の受容体に対する作用を それぞれの阻害率として算出。	<i>in vitro</i>	1×10^{-6} 、 1×10^{-5} 及び 1×10^{-4} mol/L	アコチアミドの 1×10^{-5} mol/L におけるア デノシン A _{2A} 、アドレナリン β_2 、ドパミ ン D ₂ 、ヒスタミン H ₂ 及びムスカリン M ₁ 受容体に対する阻害率は、それぞれ 41%、51%、48%、31% 及び 44% であつ た。また、 1×10^{-4} mol/L におけるアデノ シン A _{2A} 、アドレナリン β_2 、ドパミン D ₂ 、D ₃ 、GABA _A 、GABA _B 、ヒスタミン H ₂ 、H ₃ 、モチリン、ムスカリン M ₁ 、M ₂ 、 M ₃ 、M ₄ 及びオピオイド μ 、 σ 受容体に対 する阻害率は、それぞれ 83%、92%、86%、 59%、66%、33%、39%、33%、37%、97%、 93%、37%、79%、32% 及び 32% であつ た。	620-202

効力を裏付ける試験 (8/11)

被験物質：アコチアミド、代謝物

試験内容	性別/動物種/ 系統	試験方法	投与 方法	投与量	試験結果	試験番号
イヌの食後期胃前庭部運動に対する作用	雄性/イヌ/ ビーグル	食後期胃前庭部運動を給餌後 0~2 時間及び 2~4 時間に測定。給餌後の運動係数を算出。	経口	3、10、30 mg/kg	アコチアミド (30 mg/kg) 、イトプリド及びモサプリドは、給餌後 0~2 時間における食後期胃前庭部運動を有意に亢進させた。アコチアミド (10 及び 30 mg/kg) 及びモサプリドは、給餌後 2~4 時間における食後期胃前庭部運動を有意に亢進させたが、イトプリドは、明確な亢進作用を示さなかった。	611-035
イヌの食後期消化管運動に対する作用	雄性/イヌ/ ビーグル	食後期十二指腸、回腸及び結腸運動を給餌後 0~2 時間及び 2~4 時間に測定。給餌後の運動係数を算出。	経口	3、10、30 mg/kg	アコチアミド (10 及び 30 mg/kg) は、給餌後 0~2 時間における食後期十二指腸及び結腸運動を有意に亢進した。イトプリドは給餌後 0~2 時間及び 2~4 時間における食後期回腸運動を有意に亢進させたが、モサプリドはいずれの消化管に対しても有意な作用を示さなかった。	611-035

効力を裏付ける試験 (9/11)

被験物質：アコチアミド、代謝物

試験内容	性別/動物種/ 系統	試験方法	投与 方法	投与量	試験結果	試験番号
イヌの食後期胃前庭部運動に及ぼすアコチアミドの反復投与の影響	雄性/イヌ/ ビーグル	溶媒又はアコチアミドを 1 日 1 回、6 日間反復投与し、その翌日に両群にアコチアミドを投与した時の胃前庭部運動を測定。測定日におけるアコチアミド投与前の運動係数に対するアコチアミド投与後の運動係数の百分率（運動係数率）で算出。	十二指腸内	30 mg/kg	アコチアミドの反復投与は、本薬の単回投与時と同様の胃前庭部運動の亢進作用を示した。	620-203
イヌのクロニジン誘発胃前庭部運動低下に対する作用	雄性/イヌ/ ビーグル	食後期において、クロニジン（15 µg/kg）の皮下投与により惹起される胃前庭部運動低下に対するアコチアミドの作用を検討。クロニジン投与前の運動係数に対する被験物質投与後の運動係数の百分率（運動係数率）で算出。	十二指腸内	3、10、30 mg/kg	クロニジン投与により有意に低下した胃前庭部運動を、アコチアミド（10 及び 30 mg/kg）は有意に改善させた。イトプリド及びモサプリドもクロニジンによる胃前庭部運動低下を改善させた。	620-205
ラットの胃前庭部運動に対する作用	雄性/ラット/ CD (SD) IGS	被験物質投与前 30 分間及び投与後 90 分間の胃前庭部運動を測定。被験物質投与前の運動係数に対する被験物質投与後の運動係数の百分率（運動係数率）で算出。	皮下	10、30、100 mg/kg	アコチアミド（30 及び 100 mg/kg）は、投与後 90 分まで胃前庭部運動を有意に増強させた。イトプリドは投与後 60 分まで胃前庭部運動を有意に増強させたが、モサプリドは増強させなかった。	620-219

効力を裏付ける試験 (10/11)

被験物質：アコチアミド、代謝物

試験内容	性別/動物種/ 系統	試験方法	投与 方法	投与量	試験結果	試験番号
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	雄性/ラット/ CD (SD)	クロニジン (100 µg/kg) の皮下 投与により惹起される胃前庭部 運動低下に対するアコチアミド の作用を検討。クロニジン投与前 の運動係数に対する被験物質投 与後の運動係数の百分率 (運動 係数率) で算出。	皮下	10、30、100 mg/kg	クロニジン投与により有意に低下した 胃前庭部運動を、アコチアミド (100 mg/kg) は有意に改善させた。イトプリ ドはクロニジンによる胃前庭部運動低 下を改善させたが、モサプリドは改善さ せなかった。	620-203
ラットの正常胃排出に 対する作用	雄性/ラット/ CD (SD) IGS	0.05w/v% フェノールレッド含有 液体試験食を経口投与し、胃内に 残存するフェノールレッドの量 を吸光度法により測定すること で胃排出率を算出。	皮下	10、30、100 mg/kg	アコチアミド及びイトプリドは、正常胃 排出に影響を及ぼさなかった。モサプリ ドは正常胃排出を有意に促進させた。	620-203
ラットのクロニジン誘 発胃排出遅延に対する 作用	雄性/ラット/ CD (SD) IGS	クロニジン (100 µg/kg) の皮下 投与により惹起される胃排出遅 延に対するアコチアミドの作用 を検討。胃排出率は、0.05w/v% フェノールレッド含有液体試験 食を経口投与し、胃内に残存する フェノールレッドの量を吸光度 法により測定することで算出。	皮下	10、30、100 mg/kg	クロニジン投与により、胃排出率は有意 に減少し、胃排出遅延が認められた。こ の胃排出遅延をアコチアミド (100 mg/kg) は有意に改善させた。またイト プリドもクロニジンによる胃排出遅延 を改善させたが、モサプリドは改善させ なかった。	620-204

効力を裏付ける試験 (11/11)

被験物質：アコチアミド、代謝物

試験内容	性別/動物種/ 系統	試験方法	投与 方法	投与量	試験結果	試験番号
代謝物の各種受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素に対する作用	ラット、モルモット、ウサギ及びヒトの組織由来、ヒトリコンビナント、マウスリコンビナント	47 種類の受容体、5 種類のイオンチャネル、3 種類のトランスポーター及び 3 種類の酵素に対する作用を阻害率として算出。	<i>in vitro</i>	1×10^{-5} mol/L	アコチアミドのヒト血漿中主代謝物である M-1 (アコチアミドのグルクロン酸抱合体) 及び M-2 (アコチアミドの脱イソプロピル体のグルクロン酸抱合体) は、各種受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素に対して作用を示さなかった。	620-202

BC₃H-1 細胞：C3H マウス脳腫瘍由来細胞、¹⁴C：質量数 14 の炭素放射性同位元素、GABA：γ-アミノ酪酸、HT-29 細胞：ヒト結腸癌由来細胞、IC₅₀：50%阻害濃度、K_i：解離定数、N1E-115 細胞：マウス神経芽腫由来細胞、SK-N-MC 細胞：ヒト神経芽腫由来細胞

2.6.3.3 副次的薬理試験

副次的薬理試験（1/1）

被験物質：アコチアミド

試験内容	性別/動物種/ 系統	試験方法	投与 方法	投与量 (mg/kg)	試験結果	試験番号
ラットの基礎胃液分泌に対する 作用	雄性/ラット/ CD (SD)	投与後 4 時間までの酸排出量を経 時的に測定。	皮下	1、10、100 mg/kg	アコチアミド (100 mg/kg) は、投与後 1 時間及び 2 時間で有意に基礎胃液分 泌を増加させた。	620-211

2.6.3.4 安全性薬理試験

安全性薬理試験 (1 / 6)

被験物質：アコチアミド

評価対象となる組織	動物種/系統	投与方法	濃度又は投与量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP適用	試験番号
中枢神経系	ラット/ CD (SD) IGS (無麻酔)	経口	10、100、1,000 mg/kg	雄性 8 例/群	アコチアミドは、10 mg/kg 投与群において、機能観察総合評価法 (FOB) の評価項目 (ホームケージ及びオープンフィールド内での観察、ハンドリングによる評価、感覚・運動機能検査及び体温測定) に影響を及ぼさなかった。100 及び 1,000 mg/kg 投与群では、縮瞳以外の FOB の評価項目に影響を及ぼさなかった。	適	611-509
呼吸機能	ラット/ CD (SD) IGS (無麻酔)	経口	10、100、1,000 mg/kg	雄性 8 例/群	アコチアミドは、10、100 及び 1,000 mg/kg 投与群において、呼吸数、1 回換気量、分時換気量及び enhanced pause (Penh : 気管支収縮の指標) に影響を及ぼさなかった。	適	611-508
hERG カリウム チャンネル	HEK293 細胞	<i>in vitro</i>	1×10^{-7} 、 1×10^{-6} 、 1×10^{-5} 、 1×10^{-4} mol/L	5 細胞/処 置濃度	アコチアミドは、 1×10^{-7} 、 1×10^{-6} 及び 1×10^{-5} mol/L の濃度において、hERG カリウム電流に影響を及ぼさなかったが、 1×10^{-4} mol/L の濃度では、hERG カリウム電流を有意に抑制した。	適	621-075
急速活性型遅延 整流カリウム電 流 (心室筋細胞)	ウサギ/New Zealand White	<i>in vitro</i>	3×10^{-6} 、 1×10^{-5} 、 3×10^{-5} 、 1×10^{-4} mol/L	雄性及び 雌性 4 又は 5 細胞/処置濃 度	アコチアミドは、急速活性型遅延整流カリウム電流 (I_{Kr}) を抑制し、その IC_{50} 値は 5.4×10^{-5} mol/L であった。	非	611-025

安全性薬理試験 (2/6)

被験物質：アコチアミド

評価対象となる組織	動物種/系統	投与方法	濃度又は投与量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP適用	試験番号
心筋細胞活動電位 (摘出乳頭筋)	モルモット/Hartley	<i>in vitro</i>	1×10^{-7} 、 1×10^{-6} 、 1×10^{-5} 、 1×10^{-4} mol/L	雄性 5 例/群	アコチアミドは、 1×10^{-7} 、 1×10^{-6} 及び 1×10^{-5} mol/L の濃度において、心筋活動電位パラメータ [静止膜電位、活動電位高、最大立ち上がり速度及び活動電位持続時間 (APD ₅₀ 及び APD ₉₀)] に影響を及ぼさなかった。 1×10^{-4} mol/L の濃度では APD ₅₀ を有意に延長させた。	適	620-217
心血管系 (テレメトリ一法)	イヌ/ビーグル (無麻酔)	経口	10、100、1,000 mg/kg	雄性 4 例/群	<p><u>一般症状の変化</u>：アコチアミドは、10 mg/kg 投与群において、無麻酔イヌの一般症状に影響を及ぼさなかったが、100 mg/kg 及び 1,000 mg/kg 投与群では嘔吐を認め、1,000 mg/kg 投与群では同時刻に流涎を認めた。</p> <p><u>血圧に対する作用</u>：アコチアミドは、10 及び 1,000 mg/kg 投与群において、平均血圧、収縮期血圧及び拡張期血圧に影響を及ぼさなかった。100 mg/kg 投与群では、投与直後 0~1 時間で拡張期血圧を有意に低下させたが、この低下は一過性であった。</p> <p><u>心拍数に対する作用</u>：アコチアミドは、10 及び 1,000 mg/kg 投与群において、心拍数に影響を及ぼさなかった。100 mg/kg 投与群では、投与後 7~8 時間で心拍数を有意に減少させたが、この減少は軽度であった。</p>	適	621-082

安全性薬理試験 (3/6)

被験物質：アコチアミド

評価対象となる組織	動物種/系統	投与方法	濃度又は投与量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号
心血管系 (テレメトリ 一法) (続き)					<p><u>心電図に対する作用</u>：アコチアミドは、10 mg/kg 投与群において、投与後 4 時間で QT 間隔を有意に延長させたが、それ以外の心電図 (QTc 間隔を含む) には影響を及ぼさなかった。100 mg/kg 投与群では、心電図に影響を及ぼさなかった。1,000 mg/kg 投与群では、投与後 1 時間で RR 間隔を有意に短縮させたが、それ以外の心電図 (QTc 間隔を含む) には影響を及ぼさなかった。</p> <p><u>不整脈の誘発</u>：アコチアミドは、接合部性補充収縮 (JEB) 及び第 II 度房室ブロック (AV II) の発現時間又は頻度に明らかな影響を及ぼさなかった。</p>		
心外膜单相性 活動電位持続 時間	モルモット /Dunkin-Hartley (麻酔)	静脈内	0.1、0.3、1、3、 10 mg/kg	雄性 6 例/群	<p><u>心外膜单相活動電位持続時間 (MAPD₇₀、MAPD₉₀ 及び各 MAPD のベースライン値からの変化率) に対する作用</u>：アコチアミドは、0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg の用量において、MAPD₇₀、MAPD₉₀ 及び各 MAPD のベースライン値からの変化率に影響を及ぼさなかった。10 mg/kg の用量では、対照群と比較して MAPD₇₀ 及び MAPD₉₀ を有意に延長させたが、各 MAPD のベースライン値からの変化率においては有意差を認めなかった。</p>	適	611-551

安全性薬理試験（4/6）

被験物質：アコチアミド

評価対象となる組織	動物種/系統	投与方法	濃度又は投与量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP適用	試験番号
心外膜単相性活動電位持続時間 (続き)					<p><u>血圧に対する作用</u>：アコチアミドは、0.1、0.3 及び 1 mg/kg の用量において、平均血圧、収縮期血圧及び拡張期血圧に影響を及ぼさなかった。3 及び 10 mg/kg の用量では、平均血圧、収縮期血圧及び拡張期血圧を上昇させ、10 mg/kg 投与時には対照群と比較して有意差を認めた。</p> <p><u>心拍数に対する作用</u>：アコチアミドは、心拍数に影響を及ぼさなかった。</p> <p><u>心電図に対する作用</u>：アコチアミドは、0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg の用量において、心電図に影響を及ぼさなかった。10 mg/kg の用量では、対照群と比較して QT 間隔、QTcB 間隔及び QTcF 間隔を有意に延長させたが、QT 間隔のベースライン値からの変化率には有意差を認めなかった。また、RR 間隔には影響を及ぼさなかった。</p> <p><u>アコチアミドの血漿中濃度</u>：アコチアミド（0.1、0.3、1、3 及び 10 mg/kg）の静脈内投与後 2 分における血漿中濃度は、それぞれ 478 ng/mL、1,394 ng/mL、4,615 ng/mL、13,148 ng/mL 及び 36,181 ng/mL であった。また、アコチアミド（10 mg/kg）の静脈内投与後 30 分の血漿中濃度は、5,544 ng/mL であった。</p>		

安全性薬理試験 (5/ 6)

被験物質：アコチアミド

評価対象となる組織	動物種/系統	投与方法	濃度又は投与量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP適用	試験番号
Torsade de Pointes (メトキシアミン処置下)	ウサギ/New Zealand White (麻酔)	静脈内持続	30 mg/kg	雄性 6 例/群	<p><u>心室性不整脈の誘発に対する作用</u>：メトキシアミン処置下、アコチアミド 30 mg/kg は、全例に心室性期外収縮 (VPC) 、心室性頻脈 (VT) 及び Torsade de Pointes (TdP) を誘発させなかった。</p> <p><u>血圧に対する作用</u>：アコチアミドは、メトキシアミンによる平均血圧、収縮期血圧及び拡張期血圧の上昇に影響を及ぼさなかった。</p> <p><u>心拍数に対する作用</u>：アコチアミドは、メトキシアミンによる心拍数の減少に影響を及ぼさなかった。</p> <p><u>心電図に対する作用</u>：アコチアミドは、メトキシアミンによる RR 間隔及び QT 間隔の延長に影響を及ぼさなかった。また QTc 間隔にも影響を及ぼさなかった。</p> <p><u>アコチアミドの血漿中濃度</u>：アコチアミドの 30 mg/kg を静脈内持続投与した 2 例において、投与開始後 20 分に最高血漿中濃度 (C_{max}) を示し、その濃度は、それぞれ 50,609 ng/mL 及び 67,039 ng/mL であった。</p>	適	611-550
腎・泌尿器系	ラット/CD (SD) (無麻酔)	経口	10、100、1,000 mg/kg	雄性 6 例/群	<p>アコチアミドは、1,000 mg/kg まで尿量、尿中 K⁺排泄量及び浸透圧に影響を及ぼさなかった。アコチアミドは、100 mg/kg 投与群において、尿中 Na⁺排泄量を有意に増加させたが、1,000 mg/kg 投与群では有意な変化は認められなかった。1,000 mg/kg 投与群では、尿中 Cl⁻排泄量を有意に増加させた。アコチアミドは、1,000 mg/kg まで Na⁺/K⁺ ratio に影響を及ぼさなかった。</p>	適	620-218

安全性薬理試験（6/6）

被験物質：アコチアミド

評価対象となる組織	動物種/系統	投与方法	濃度又は投与量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP適用	試験番号
気管	モルモット /Hartley	<i>in vitro</i>	1×10^{-7} 、 1×10^{-6} 、 1×10^{-5} 、 1×10^{-4} mol/L	雄性 6 例/群	アコチアミドは、モルモット摘出気管に対して単独作用を示さず、ヒスタミンによる収縮に対しても影響を及ぼさなかった。	適	620-219
骨格筋	ラット/ CD (SD) (麻酔)	十二指腸 内	10、100、1,000 mg/kg	雄性 6 例/群	アコチアミドは、坐骨神経刺激による腓腹筋収縮に影響を及ぼさなかった。	適	620-220

GLP 適合試験：611-509、611-508、621-075、620-217、621-082、611-551、611-550、620-218、620-219、620-220

APD：活動電位持続時間、APD₅₀：50%再分極時の APD、APD₉₀：90%再分極時の APD、GLP 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準、HEK293 細胞：ヒト胎児腎由来細胞、hERG：ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子、IC₅₀：50%阻害濃度、MAPD：単相性活動電位持続時間、MAPD₇₀：70%再分極時の MAPD、MAPD₉₀：90%再分極時の MAPD

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

薬力学的薬物相互作用試験（1/1）

被験物質：アコチアミド

併用薬物名	試験内容	性別/動物種/ 系統	試験方法	投与方法	投与量	試験結果	試験番号
ファモチジン/ ランソプラゾール	酸分泌抑制薬の胃酸分泌抑制作用に対するアコチアミドの作用	雄性/ラット/ CD (SD)	酸分泌抑制薬のヒスタミン（8 mg/kg /hr）刺激胃酸分泌抑制作用に対するアコチアミドの作用を検討。ファモチジン（10 mg/kg i.d.）又はランソプラゾール（3 mg/kg i.d.）の単独投与後あるいはこれらとアコチアミドの併用投与後1から4時間までの3時間の総酸排出量を算出。	皮下	1、10、100 mg/kg	ファモチジン又はランソプラゾールは、ヒスタミン刺激胃酸分泌を有意に抑制した。この胃酸分泌抑制作用に対して、アコチアミドは、影響を及ぼさなかった。	620-207
ファモチジン/ ランソプラゾール	アコチアミドの胃前庭部運動亢進作用に対する酸分泌抑制薬の作用	雄性/ラット/ CD (SD)	アコチアミドとファモチジン（0.3 mg/kg s.c.）又はランソプラゾール（0.3 mg/kg s.c.）を併用投与した時の胃前庭部運動を測定。被験物質投与前の運動係数に対する被験物質投与後の運動係数の百分率（運動係数率）で算出。	皮下	30 mg/kg	アコチアミドは、胃前庭部運動を有意に増強させた。この胃前庭部運動増強作用に対して、ファモチジン又はランソプラゾールは影響を及ぼさなかった。	620-204

i.d.：十二指腸内投与、s.c.：皮下投与