

再審査報告書

令和 7 年 8 月 7 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	アコファイド錠 100 mg
有 効 成 分 名	アコチアミド塩酸塩水和物
申 請 者 名	ゼリア新薬工業株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	機能性ディスペプシアにおける食後膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人にはアコチアミド塩酸塩水和物として 1 回 100 mg を 1 日 3 回、食前に経口投与する。
承 認 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
再 審 査 期 間	10 年※
承 認 条 件	なし
備 考	※「新医薬品の再審査期間の延長について」（令和 2 年 5 月 29 日薬生薬審発 0529 第 1 号）に基づき、再審査期間が 8 年から 10 年に延長された。

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

アコファイド錠 100 mg（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

アコファイド錠 100 mg 使用成績調査	
目的	承認申請時までに得られていない安全性及び有効性のデータを幅広い患者から収集する必要があると判断し、次の事項を把握することを目的とした。 (1) 未知の副作用（特に重篤な副作用について） (2) 使用実態下での副作用発生状況 (3) 安全性、有効性に影響を与えと考えられる要因
重点調査項目	(1) 高齢者、腎機能障害のある患者、肝機能障害のある患者における安全性 (2) <i>Helicobacter pylori</i> (HP) 感染例、非感染例、除菌例別による安全性及び有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤が投与された「機能性ディスペプシアにおける食後膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感」を愁訴とする患者
実施期間	平成 26 年 4 月～平成 29 年 10 月
目標症例数	3,000 例
観察期間	本剤の投与開始から 8 週間。なお、本剤投与 8 週間において、本剤の投与状況が「継続」若しくは「症状改善」により中止した場合は、可能な限り、本剤投与 12 カ月後を目処に追跡調査を行う。
実施施設数	675 施設
収集症例数	4,312 例
安全性解析対象症例数	3,507 例
有効性解析対象症例数	3,229 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 使用成績調査

安全性については、8 週時までの安全解析対象症例 3,507 例のデータに、本剤投与 8 週後以降の追跡調査期間内に本剤が投与された 1,988 例のデータを含めて解析を行った。本調査（追跡調査を含む）における副作用発現割合は 2.5%（88/3,507 例）であり、追跡調査期間における副作用発現割合は 0.8%（16/1,988 例）であった。本調査（追跡調査を含む）における主な副作用（基本語別で 3 例以上）は表 2 のとおりであった。重篤な副作用は 6 例に 6 件（肺炎、腎細胞癌、うつ病、浮動性めまい、うっ血性心不全及びイレウスが各 1 例）認められたが、転帰はいずれも回復又は軽快であった。また、コリン作動薬、抗コリン薬、酸分泌抑制薬が併用された症例において問題

となる副作用の発現は認められなかった。承認時の国内臨床試験¹⁾における副作用発現割合の16.3% (183/1,125 例) と比較して、本調査における副作用発現割合は高くなく、また発現した副作用の種類に大きな違いはなかった。

表2 使用成績調査（追跡調査を含む）における主な副作用

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

MedDRA/J version (25.0)

4.2 重点調査項目

重点調査項目として以下の2事項が設定された。

- (1) 高齢者、腎機能障害のある患者、肝機能障害のある患者における安全性
 - (2) *Helicobacter pylori* (HP) 感染例、非感染例、除菌例別による安全性及び有効性
- 重点調査項目とした各項目における副作用の発現状況は表3のとおりであった。

表3 重点調査項目における副作用の発現状況（追跡調査を含む）

重点調査項目	層別区分	症例数	副作用発現症例数 (発現割合%)
高齢者	非高齢者 (65 歳未満)	1,887	40 (2.1)
	高齢者 (65 歳以上)	1,620	48 (3.0)
腎機能障害の有無	なし	2,697	60 (2.2)
	あり	121	12 (9.9)
	不明	689	16 (2.3)
肝機能障害の有無	なし	2,742	71 (2.6)
	あり	84	3 (3.6)
	不明	681	14 (2.1)

¹⁾ Z-338 前期第Ⅱ相臨床試験（試験番号 99010203）、Z-338 後期第Ⅱ相臨床試験（同 99010205 及び 99010207）、Z-338 第Ⅲ相比較臨床試験（同 99010301）、Z-338 第Ⅲ相試験（長期投与試験、同 443-CL-501）、Z-338 臨床薬理試験（同 99010208）の統合によるもの

重点調査項目	層別区分	症例数	副作用発現症例数 (発現割合%)
HP 感染状況	陽性	234	7 (3.0)
	陰性	2,152	48 (2.2)
	不明	1,121	33 (2.9)
HP 陽性	未除菌	191	6 (3.1)
	除菌失敗	43	1 (2.3)
HP 陰性	非感染	1,504	31 (2.1)
	除菌済み	648	17 (2.6)

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

以上の結果から、本剤は使用実態下において安全性について特に問題となる傾向は認められず、新たな措置は不要と考えられた。

4.3 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用は、未知²⁾・重篤 28 例 32 件、既知³⁾・重篤 10 例 10 件、未知・非重篤 244 例 278 件であった。感染症報告はなかった。

再審査期間中における副作用報告のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は 270 例 310 件であり、そのうち主な副作用（基本語別で総数 5 例以上）は表 4 のとおりであった。重篤な副作用のうち、転帰が死亡に至った症例が 3 例認められたが（肝機能異常、死亡、突然死の各 1 例）、いずれも本剤との関連性は明確ではなかった。

「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、浮動性めまい及び口内炎については再審査期間中の集積状況を踏まえ、再審査申請後にめまい及び口内炎を「使用上の注意」の「その他の副作用」に追記する改訂を行った（改訂はいずれも令和 5 年 8 月）。その他の副作用に関しては、本剤との関連性が明確な症例の集積が不十分であるため、「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表 4 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	270	310	28	32	244	278
代謝および栄養障害	6	7	2	3	4	4
食欲減退	5	5	1	1	4	4
神経系障害	61	67	4	4	57	63
浮動性めまい	17	17	1	1	16	16
味覚不全	6	6	0	0	6	6
頭痛	11	11	0	0	11	11

2) 添付文書の記載から予測できない副作用

3) 添付文書の記載から予測できる副作用

感覚鈍麻	5	5	0	0	5	5
傾眠	13	13	0	0	13	13
味覚障害	5	5	0	0	5	5
胃腸障害	59	63	1	1	58	62
腹部不快感	6	6	0	0	6	6
腹部膨満	10	10	0	0	10	10
口内炎	12	12	0	0	12	12
口の感覚鈍麻	5	5	0	0	5	5
肝胆道系障害	11	11	7	7	4	4
肝機能異常	8	8	5	5	3	3
皮膚および皮下組織障害	17	17	0	0	17	17
そう痒症	6	6	0	0	6	6
腎および尿路障害	12	12	0	0	12	12
頻尿	5	5	0	0	5	5
生殖系および乳房障害	29	30	0	0	29	30
乳汁漏出症	8	8	0	0	8	8
不規則月経	6	6	0	0	6	6
一般・全身障害および投与部位の状態	36	36	7	7	29	29
口渇	10	10	0	0	10	10

MedDRA/J version (25.1)

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 使用成績調査

本調査における有効性の観察期間は本剤投与後 8 週時又は本剤投与中止時までとした。また、8 週後以降本剤が投与された症例については本剤投与後 12 カ月後までを目途に追跡調査を行った。有効性については、全般改善度による有効率⁴⁾、及び機能性ディスぺプシア（Functional Dyspepsia、以下、「FD」）に係る自覚症状のうち、食後膨満感、上腹部膨満感及び早期満腹感の 3 つの症状（以下、「FD3 症状」）の消失率⁵⁾を検討した。

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

FD3 症状の消失率は、本剤投与後 8 週時まで経時的に上昇した（表 5）。また、追跡調査における FD3 症状の消失率 [95%信頼区間] は、本剤 12 カ月継続投与（休薬なし）において 54.7% [51.6%, 57.8%]（消失例 554 例、554/1,012 例）であった。

⁴⁾ 調査担当医師が本剤投与開始前の FD の自覚症状（食後膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感、上腹部痛、上腹部不快感、悪心、嘔吐、過度のげっぷ）と比較し、各時点での全般改善度を改善、不変、悪化の 3 段階で判定した。改善と判定された症例を有効、不変又は悪化と判定された症例を無効として有効率を算出した。

⁵⁾ FD3 症状の消失率は、各評価時点において FD3 症状の評価が行われた症例に対する FD3 症状が全て「なし」の症例の割合を検討した。

表5 FD3 症状の消失率（本剤投与後 8 週時まで）

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

有効性について承認時の国内第Ⅲ相臨床試験（試験番号99010301）の結果⁶⁾と本調査の結果⁷⁾を比較するため、本剤投与後4週時のFD3症状の消失率を検討した（表6）。承認時までの試験と本調査では患者背景等が異なるため厳密な比較は困難であるが、本調査におけるFD3症状の消失率は国内第Ⅲ相臨床試験（試験番号99010301）のFD3症状の消失率を下回らなかった。

表6 承認時までの臨床試験における FD3 症状消失率との比較（本剤投与後 4 週時点）

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

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

以上の結果から、本剤の承認事項に影響を及ぼす有効性の懸念は認められず、本剤の有効性について新たな対応は不要であると考えた。

6. 措置報告及び研究報告

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報等の配布、回収、出荷停止等の措置を必要とする事案はなかった。

⁶⁾ 国内第Ⅲ相試験（試験番号99010301）における治療期4週時点の食後膨満感、上腹部膨満感及び早期満腹感の3つの自覚症状全ての消失をFD3症状の消失とし、消失例の解析対象集団に対する割合を3FD症状消失率とした。なお、当該試験で対象としたFD患者の主な選択基準は以下のとおり。

- ・同意取得時の主訴が食後膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感、上腹部不快感のいずれかを有す。
- ・観察期間中の7日間において食後膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感のいずれかについて中等度又は高度の症状を2日（2回）以上発現している。

⁷⁾ 表6に示した使用成績調査におけるFD3消失率は、有効性解析対象症例3,229例のうち、投与開始前にFD3症状のいずれかが軽度以上であり、本剤投与後4週時点の観察がある症例を対象に、投与4週時点のFD3症状が全くなし症例の割合とした。なお、国内第Ⅲ相試験（試験番号99010301）に合わせて投与後4週時は本剤投与開始後29日～32日目とした。

⁸⁾ HP 陽性・陰性不明例（1,006 例）の有効率は 84.4%（有効症例 849 例、849/1,006 例）。

再審査期間中において、外国の措置報告及び研究報告はなく、再審査申請時点で対応中の事案はない。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上