

**2021年4月改訂(第2版)

*2020年5月改訂

貯法: 室温保存

有効期間: 4年

機能的ディスペプシア (FD) 治療剤

アコチアミド塩酸塩水和物錠

処方箋医薬品^{注)}

アコファイド[®]錠100mg

Acofide[®] Tablets 100mg

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号

872399

承認番号 22500AMX00868000

販売開始 2013年6月

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)




本剤の成分に対し、過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

販売名	アコファイド錠100mg	
剤形	フィルムコーティング錠	
色調	白色	
外形	表面	
	裏面	
	側面	
大きさ	直径	9.1mm
	厚さ	4.2mm
	質量	257mg

4. 効能又は効果

機能的ディスペプシアにおける食後膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感

5. 効能又は効果に関連する注意

- 機能的ディスペプシアにおける心窩部の疼痛や灼熱感に対する有効性は確認されていない。
- 上部消化管内視鏡検査等により、胃癌等の悪性疾患を含む器質的疾患を除外すること。

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

- 本剤を1ヵ月間投与しても症状の改善が認められない場合は本剤の投与中止を考慮すること。
- 症状が持続する場合は器質的疾患の可能性も考慮し、上部消化管内視鏡検査に加え、必要に応じて他の検査の実施を検討すること。

8. 重要な基本的注意

- 本剤はアセチルコリンエステラーゼ阻害剤であり、アセチルコリンの作用を増強するので、この点に留意して使用すること。
- 継続的に症状が改善した場合には、本剤の投与中止を検討し、長期にわたって漫然と投与しないように注意すること。
[17.1.1、17.1.2 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ラットで乳汁中へ移行することが報告されている¹⁾。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗コリン作用を有する薬剤 アトロピン硫酸塩水和物 ブチルスコポラミン臭化物等	本剤の作用が減弱する可能性がある。	本剤はアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有するため、抗コリン剤の併用により本剤の作用が抑制される。
コリン賦活剤やコリンエステラーゼ阻害剤 アセチルコリン塩化物等 ネオスチグミン臭化物等	本剤及び併用薬共に作用が増強される可能性がある。	本剤と共にアセチルコリン受容体刺激作用を有する。

11. 副作用

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

*11.2 その他の副作用

	1%以上	0.5~1%未満	0.5%未満
過敏症			発疹、蕁麻疹
血液		白血球数増加	
消化器	下痢、便秘	悪心、嘔吐	腹痛
肝臓	ALT増加、AST増加、γ-GTP増加	血中ビリルビン増加、血中ALP増加	
代謝・内分泌	血中プロラクチン増加、血中トリグリセリド増加		

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

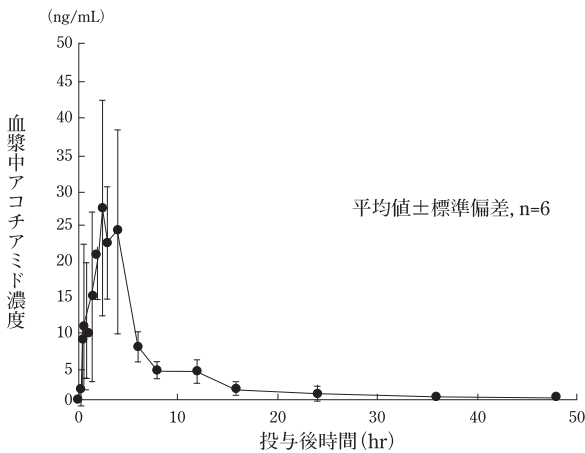
ラットの24ヵ月間がん原性試験において、子宮内腺癌が200mg/kg/日、600mg/kg/日、2,000mg/kg/日群でそれぞれ5/50例、8/50例、5/50例に認められ、600mg/kg/日（投与量換算で臨床用量の約100倍）群で有意に増加した。一方、本剤では遺伝毒性やエストロゲン様作用は認められなかった。また、マウスの24ヵ月間がん原性試験では2,000mg/kg/日（投与量換算で臨床用量の約330倍）まで、遺伝子改変動物を用いた子宮二段階発がん試験においても2,000mg/kg/日で本剤の影響は認められなかった^{2), 3), 4)}。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性に、本剤1錠（アコチアミド塩酸塩水和物として100mg）を空腹時に単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度推移及び薬物速度論的パラメータは以下の通りであった⁵⁾。



単回投与したときの薬物速度論的パラメータ

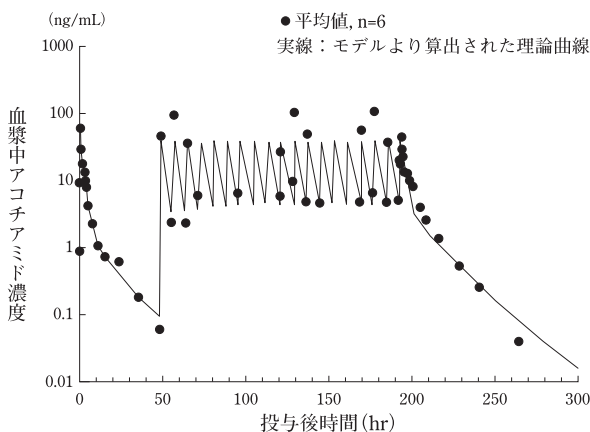
投与量 (mg)	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
100	2.42±0.97	30.82±13.33	171.3±59.43	13.31±6.91

平均値±標準偏差, n=6

AUC_{inf}: 最終測定時点から無限大まで外挿して算出したAUC

16.1.2 反復投与

健康成人男性に、本剤1回1錠（アコチアミド塩酸塩水和物として100mg）を1日3回、9日間（1日目は単回、3～8日目は毎食前、9日目は単回）、食前に反復経口投与したとき、3日目の3回目の投与より血漿中濃度はほぼ定常状態に達した。また、反復投与による薬物動態はほとんど変化しなかった⁶⁾。

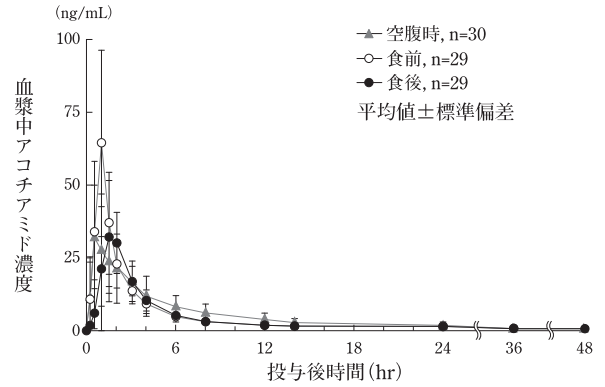


16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男性に、本剤1錠（アコチアミド塩酸塩水和物として100mg）を空腹時、食前又は食後に経口投与したとき、

C_{max}は食前投与で最も高く、空腹時投与に比べ62.7%上昇した。また、食後投与のC_{max}は食前投与の59.6%であった。AUC_{last}は、食後投与で最も低く、空腹時及び食前投与に比べそれぞれ76.8%及び80.0%に減少した⁷⁾。



16.3 分布

16.3.1 血漿蛋白結合率

*In vitro*平衡透析法で得られた血漿蛋白結合率は、ヒト血漿で84.21%～85.95%、ヒト血清アルブミンで82.64%～85.10%であり、同程度の結合率を示したため、主要な結合蛋白はアルブミンと考えられた⁸⁾。

16.4 代謝

16.4.1 代謝

健康成人男性6例に、¹⁴Cアコチアミド溶液（600mg/103μCi）を空腹時に経口投与したとき、血漿中の放射能のうち、60.0%が未変化体によるものであった。その他、血漿中には脱イソプロピル体、未変化体のグルクロン酸抱合体及び脱イソプロピル体のグルクロン酸抱合体が認められた^{9), 10)}（外国人データ）。

16.4.2 代謝酵素

ヒトCYP発現系ミクロソームを用いた*in vitro*代謝試験により、本剤はCYP2C8、CYP1A1又はCYP3A4によって脱イソプロピル体に代謝されると考えられる。また、ヒトUGT発現系ミクロソームを用いた*in vitro*代謝試験により、本剤はUGT1A8又はUGT1A9によって未変化体のグルクロン酸抱合体に代謝されると考えられる¹¹⁾。

16.5 排泄

健康成人男性6例に、¹⁴Cアコチアミド溶液（600mg/103μCi）を空腹時に経口投与したとき、投与後216時間までに、糞中及び尿中にそれぞれ総放射能として投与量の92.7%及び5.3%が排泄された⁹⁾（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

食後膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感を主症状とする機能性ディスペプシア患者^{注1)}を対象に実施した二重盲検比較臨床試験の成績は以下のとおりであった。本剤1回1錠（アコチアミド塩酸塩水和物として100mg）を食前に1日3回、4週間経口投与したとき、2つの主要評価項目である「被験者の印象の改善率」及び「3症状（食後膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感）の消失率」について、プラセボ群に対する優越性が検証された。また、4週間の治療期及び4週間の後観察期の両評価項目の結果の推移は下図のとおりであった^{12), 13)}。

注1) RomeⅢ基準に準じ、同意取得6ヵ月以上前から食後膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感の症状を1つ以上有し、同意取得3ヵ月以上前より症状が持続している20～64歳の患者

(1) 治療期最終調査時点（投与4週又は中止時）における被験者の印象の改善率

	プラセボ群 (442例)	300mg/日群 (450例)
	改善 ^{注2)} 例数	154
被験者の印象の改善率(%) ^{注3)} [95%信頼区間]	34.8 [30.5, 39.3]	52.2 [47.6, 56.7]
改善率の群間差(%) [95%信頼区間]	-	17.4 [11.0, 23.7]
p値 ^{注4)}	-	p<0.001

注2) 被験者の印象（7段階:「非常に良くなった」、「良くなった」、「少し良くなった」、「変わらない」、「少し悪くなった」、「悪くなった」及び「非常に悪くなった」）のうち、「非常に良くなった」、「良くなった」を改善と定義した。

注3) 改善例数の割合として改善率を算出した。

注4) Fisherの直接確率法、有意水準両側5%

(2) 治療期最終調査時点（投与4週又は中止時）における3症状（食後膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感）の消失率

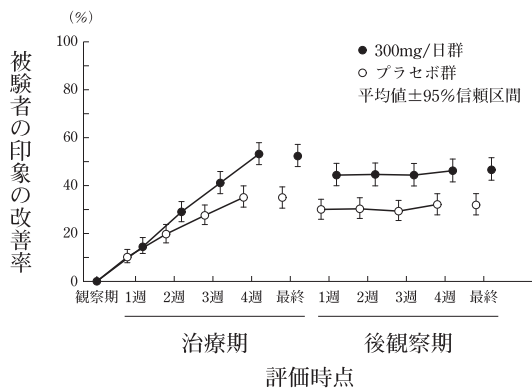
	プラセボ群 (442例)	300mg/日群 (450例)
	3症状の消失 ^{注5)} 例数	40
3症状消失率(%) ^{注6)} [95%信頼区間]	9.0 [6.7, 12.0]	15.3 [12.2, 18.9]
3症状消失率の群間差(%) [95%信頼区間]	-	6.3 [2.1, 10.5]
p値 ^{注7)}	-	p=0.004

注5) 3症状（食後膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感）すべての消失を「消失」と定義した。

注6) 消失例数の割合として消失率を算出した。

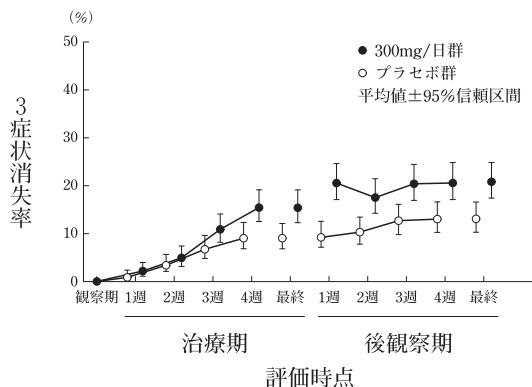
注7) Fisherの直接確率法、有意水準両側5%

(3) 被験者の印象の改善率の推移



評価時点	観察期	治療期					後観察期					
		1週	2週	3週	4週	最終	1週	2週	3週	4週	最終	
症例数(例)	300mg/日群	450	450	446	441	439	450	438	434	433	432	439
	プラセボ群	442	442	440	430	428	442	430	429	427	424	430

(4) 3症状（食後膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感）消失率の推移



評価時点	観察期	治療期					後観察期					
		1週	2週	3週	4週	最終	1週	2週	3週	4週	最終	
症例数(例)	300mg/日群	450	450	448	443	441	450	439	435	434	433	439
	プラセボ群	442	442	441	430	428	442	431	429	428	424	431

副作用発現頻度は、本剤300mg/日投与群16.9%（76/450例）、プラセボ群18.1%（80/442例）であった。主な副作用は、本剤300mg/日投与群で血中プロラクチン増加3.6%（16/450例）、ALT増加1.8%（8/450例）、プラセボ群で血中プロラクチン増加4.8%（21/442例）、下痢2.3%（10/442例）であった。[8.2 参照]

17. 1. 2 国内長期投与試験

食後膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感を主症状とする機能性ディスぺプシア患者^{注8)}を対象に、4週毎の来院時に症状の改善の程度により休薬、再服薬、中止、終了することが可能とされていた長期投与試験において、投与4週時及び24週時の「被験者の印象の改善率」はそれぞれ48.9%（193/395例）及び48.9%（69/141例）であった。24週時まで一度も休薬せずに継続投与された患者は405例中22例であり、本剤の長期投与が必要となる患者は限られていた。なお、症状改善による休薬例は75.1%（304/405例）で、そのうち50.7%（154/304例）で症状の改善が12週間継続し、本剤の投与を終了した¹⁴⁾。

注8) RomeⅢ基準に準じ、同意取得6ヵ月以上前から食後膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感の症状を1つ以上有し、同意取得3ヵ月以上前より症状が持続している20~79歳の患者

副作用の発現頻度は11.5%（47/408例）であった。主な副作用は、便秘、下痢 各2.2%（9/408例）、ALT増加1.5%（6/408例）であった。[8.2 参照]

18. 薬効薬理

18. 1 作用機序

アセチルコリンエステラーゼ阻害作用を示した¹⁵⁾ (in vitro)。

18. 2 消化管運動亢進作用

イヌの食後胃前庭部運動の増強作用及びラットの胃前庭部運動の亢進作用を示した。また、イヌ及びラットのクロニジン誘発胃前庭部運動低下の改善作用を示した^{16), 17)}。

18. 3 胃排出遅延改善作用

ラットのクロニジン誘発胃排出遅延の改善作用を示した¹⁷⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アコチアミド塩酸塩水和物（JAN）

Acotiamide Hydrochloride Hydrate (JAN)

Acotiamide (INN)

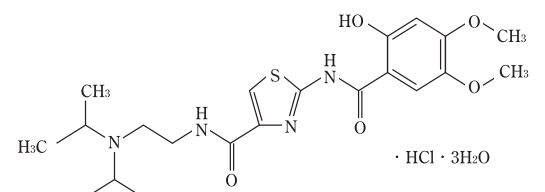
化学名：N-[2-[Bis(1-methylethyl)amino]ethyl]-2-[(2-hydroxy-4,5-dimethoxybenzoyl)amino]thiazole-4-carboxamide monohydrochloride trihydrate

分子式：C₂₁H₃₀N₄O₅S · HCl · 3H₂O

分子量：541.06

性状：白色～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末である。N,N-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、メタノール及びエタノール（99.5）にやや溶けにくく、水、2-プロパノール及びアセトニトリルに溶けにくく、アセトンに極めて溶けにくい。酢酸エチル及びヘキサンにほとんど溶けない。

化学構造式：



融点：融点は観察されない。

20. 取扱い上の注意

PTP包装開封後は湿気を避けて保存すること。

22. 包装

PTP包装 100錠（10錠×10）、500錠（10錠×10×5）

23. 主要文献

- 1) 社内資料：妊娠動物および胎仔での生体内動態（ラット）
（承認年月日：2013年3月25日、CTD2.6.4.6）
- 2) 社内資料：24カ月間がん原性試験（ラット）（承認年月日：
2013年3月25日、CTD2.6.6.5）
- 3) 社内資料：24カ月間がん原性試験（マウス）（承認年月日：
2013年3月25日、CTD2.6.6.5）
- 4) 社内資料：ENU誘発子宮がんに及ぼす影響（rasH2マウス）
（承認年月日：2013年3月25日、CTD2.6.6.5）
- 5) 社内資料：第I相臨床試験（単回投与試験）（承認年月日：
2013年3月25日、CTD2.7.6.1）
- 6) 社内資料：第I相臨床試験（反復投与試験）（承認年月日：
2013年3月25日、CTD2.7.6.1）
- 7) 社内資料：薬物動態試験（食事の影響）（承認年月日：
2013年3月25日、CTD2.7.6.4）
- 8) 社内資料：動態試験（単回投与後の体内動態：追加）（承
認年月日：2013年3月25日、CTD2.6.4.4）
- 9) 社内資料：Mass Balance and Metabolism Study（第I相
臨床試験）
- 10) 社内資料：Metabolite Profiling of Acotiamide（Human
Mass Balance Study）（承認年月日：2013年3月25日、
CTD2.7.2.2）
- 11) Furuta S. et al. : Eur J Pharmacol. 2004 ; 497 : 223-231
- 12) Matsueda K. et al. : Gut. 2012 ; 61 : 821-828
- 13) 社内資料：第III相臨床試験（承認年月日：2013年3月25日、
CTD2.7.6.3）
- 14) 社内資料：長期投与試験（承認年月日：2013年3月25日、
CTD2.7.6.3）
- 15) Matsunaga Y. et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2011 ;
336 : 791-800
- 16) Nagahama K. et al. : Neurogastroenterol Motil. 2012 ;
24 : 566-574
- 17) Kawachi M. et al. : Eur J Pharmacol. 2011 ; 666 : 218-225

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ゼリア新薬工業株式会社 お客様相談室
〒103-8351 東京都中央区日本橋小舟町10-11
TEL (03) 3661-0277 FAX (03) 3663-2352
受付時間 9:00～17:50（土日祝日・弊社休業日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ゼリア新薬工業株式会社
東京都中央区日本橋小舟町10-11