

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

消化管運動機能改善剤

日本薬局方 モサプリドクエン酸塩錠

ガスモチン[®]錠5mgガスモチン[®]錠2.5mg

日本薬局方 モサプリドクエン酸塩散

ガスモチン[®]散1%GASMOTIN[®] Tablets, Powders

剤形	錠5mg/錠2.5mg：フィルムコート錠 散1%：散剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	錠5mg：1錠中日局モサプリドクエン酸塩水和物5.29mg(モサプリドクエン酸塩として5mg) 錠2.5mg：1錠中日局モサプリドクエン酸塩水和物2.65mg(モサプリドクエン酸塩として2.5mg) 散1%：1g中日局モサプリドクエン酸塩水和物10.59mg(モサプリドクエン酸塩として10mg)
一般名	和名：モサプリドクエン酸塩水和物 洋名：Mosapride Citrate Hydrate
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：1998年 6月30日（錠5mg/錠2.5mg） 2009年 7月 1日（散1%：販売名変更による） 薬価基準収載年月日：1998年 9月25日（錠5mg/錠2.5mg） 2009年 9月25日（散1%：販売名変更による） 販売開始年月日：1998年10月 1日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：住友ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	住友ファーマ株式会社 くすり情報センター TEL 0120-034-389 【医療関係者向けサイト】 https://sumitomo-pharma.jp

本IFは2022年4月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。

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

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. I Fとは

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

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

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

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

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1
6. RMP の概要	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）又は本質	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4
IV. 製剤に関する項目	5
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 添付溶解液の組成及び容量	6
4. 力価	6
5. 混入する可能性のある夾雑物	6
6. 製剤の各種条件下における安定性	6
7. 調製法及び溶解後の安定性	7
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7
9. 溶出性	7
10. 容器・包装	7
11. 別途提供される資材類	8
12. その他	8
V. 治療に関する項目	9
1. 効能又は効果	9
2. 効能又は効果に関連する注意	9
3. 用法及び用量	9
4. 用法及び用量に関連する注意	9
5. 臨床成績	10
VI. 薬効薬理に関する項目	15
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	15
2. 薬理作用	15

VII. 薬物動態に関する項目	23
1. 血中濃度の推移	23
2. 薬物速度論的パラメータ	25
3. 母集団（ポピュレーション）解析	26
4. 吸収	26
5. 分布	27
6. 代謝	27
7. 排泄	28
8. トランスポーターに関する情報	28
9. 透析等による除去率	28
10. 特定の背景を有する患者	28
11. その他	28
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	29
1. 警告内容とその理由	29
2. 禁忌内容とその理由	29
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	29
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	29
5. 重要な基本的注意とその理由	29
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	29
7. 相互作用	30
8. 副作用	30
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	37
10. 過量投与	38
11. 適用上の注意	38
12. その他の注意	38
IX. 非臨床試験に関する項目	39
1. 薬理試験	39
2. 毒性試験	40
X. 管理的事項に関する項目	42
1. 規制区分	42
2. 有効期間	42
3. 包装状態での貯法	42
4. 取扱い上の注意	42
5. 患者向け資材	42
6. 同一成分・同効薬	42
7. 国際誕生年月日	42
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	42
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	42
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	43
11. 再審査期間	43
12. 投薬期間制限に関する情報	43
13. 各種コード	43
14. 保険給付上の注意	43
XI. 文献	44
1. 引用文献	44

2. その他の参考文献	45
XII. 参考資料	46
1. 主な外国での発売状況	46
2. 海外における臨床支援情報	46
XIII. 備考	47
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	47
2. その他の関連資料	47

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

モサプリドクエン酸塩水和物は、当社で創製された選択的セロトニン 5-HT₄ 受容体アゴニストで、ドパミン D₂ 受容体遮断作用を示さない消化管運動機能改善薬である。

消化管運動機能改善薬の開発は、1960 年代にベサネコール及びメトクロプラミドが市販され、治療に供せられたのに始まる。当社では、この領域で繁用されているメトクロプラミドに注目し、その中枢神経系及び内分泌系副作用発現の原因となるドパミン D₂ 受容体遮断作用を有することなく、消化管運動を促進する化合物の探索に努めてきた。その結果、モルホリン環を有する新規ベンズアミド化合物が目的に合致する特性を有していることを見出した。そこで、より効力の強い化合物を求めて更に探索を進めた結果、1986 年にドパミン D₂ 受容体遮断作用がなく、消化管運動促進作用を示す化合物としてモサプリドクエン酸塩水和物を見出すに至った。

1988 年より臨床試験を開始し、「慢性胃炎に伴う消化器症状（胸やけ、悪心・嘔吐）」に対する有効性、安全性が確認され、1998 年 6 月に製造販売承認を取得、1998 年 10 月より販売を開始した。

また、本剤とニフレック配合内用剤の併用投与は、ニフレック配合内用剤単独投与の欠点である右大腸（横行結腸、上行結腸、盲腸）の「バリウムの付着性スコア」ならびに「便残渣の量スコア」において、汎用方法のブラウン変法に劣らないことが確認された。両剤併用により前処置を含めたバリウム注腸 X 線造影検査が 1 日で終了できるため、検査受診者の身体的負担が少ないこと、ブラウン変法と同程度の X 線画像を得ることができることから、有用性の高い前処置法であることが確認され、2009 年 4 月「経口腸管洗浄剤によるバリウム注腸 X 線造影検査前処置の補助*」の効能又は効果及び用法及び用量が追加承認された。なお、ガスモチン散は、医療事故防止対策の一環として、販売名をガスモチン散 1% と変更して 2009 年 7 月に製造販売承認された。

*：ニフレック配合内用剤（製造販売元：EA ファーマ株式会社）は、電解質（成分：塩化ナトリウム、塩化カリウム、炭酸水素ナトリウム及び無水硫酸ナトリウム）とポリエチレングリコール 4000 (PEG4000) を配合した等張の経口腸管洗浄剤である。

2. 製品の治療学的特性

- 1) 選択的セロトニン 5-HT₄ 受容体アゴニストである。（「VI-2-(2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- 2) ドパミン D₂ 受容体遮断作用を示さない。（「VI-2-(2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- 3) 慢性胃炎に伴う消化器症状（胸やけ、悪心・嘔吐）に食前または食後投与が認められている。（「V-3. 用法及び用量」、「VII-1-(4) 食事・併用薬の影響」の項参照）
- 4) 慢性胃炎に伴う消化器症状の改善率は、胸やけ 74%（130/176 例）、悪心・嘔吐 77%（150/196 例）であった。（「V-5-(7) その他」の項参照）
- 5) 本剤と経口腸管洗浄剤の併用により、前処置を含めたバリウム注腸 X 線造影検査を 1 日で終了できる。（「V-3. 用法及び用量」の項参照）
- 6) 重大な副作用として、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸が認められている。（「VIII-8-(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要
該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ガスマチン錠 5mg
ガスマチン錠 2.5mg
ガスマチン散 1%

(2) 洋名

GASMOTIN Tablets, Powders

(3) 名称の由来

Gastric Motility (胃の運動)

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

モサプリドクエン酸塩水和物 (JAN)

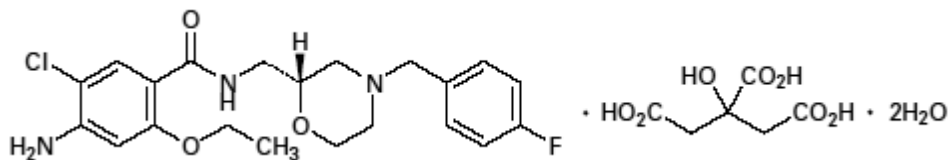
(2) 洋名 (命名法)

Mosapride Citrate Hydrate (JAN)

(3) ステム

スルピリド誘導体: -pride

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{21}H_{25}ClFN_3O_3 \cdot C_6H_8O_7 \cdot 2H_2O$

分子量: 650.05

5. 化学名 (命名法) 又は本質

4-Amino-5-chloro-2-ethoxy-N-[(2*RS*)-4-(4-fluorobenzyl)morpholin-2-yl]methylbenzamide monocitrate dihydrate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号: AS-4370

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。N,N-ジメチルホルムアミド溶液 (1→20) は旋光性を示さない。

(2) 溶解性

N,N-ジメチルホルムアミド又は酢酸(100)に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール (99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

25℃、11～98%RH で5週間放置し、重量変化を観察した。いずれの相対湿度においても重量変化はなく、吸湿性は認められなかった。なお、低湿度下においても重量減少はなく、結晶水の脱離は認められなかった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし（融解は脱水及び分解をともなって起こるため、明確な融点は認められない。）

(5) 酸塩基解離定数

pKa=6.20（中和滴定法）

(6) 分配係数

クロロホルム/水系溶媒、室温：

1.5 (pH1.2)、5.8×10 (pH3.1)、8.9×10² (pH5.1)、9.1×10² (pH7.0)

(7) その他の主な示性値

紫外吸収スペクトル (λmax)：274nm、308nm（濃度 1.8mg/100mL、メタノール）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験項目：性状、含量、類縁物質、確認試験、水分

試験区分		保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験		25℃、60%RH	ポリエチレン袋（二重）/ 防湿ファイバードラム	60 ヶ月 （5年）	変化なし
苛酷試験	温度	40℃	褐色ガラス瓶 （密栓）	12 ヶ月	
		50℃		6 ヶ月	
	湿度	25℃、93%RH	褐色ガラス瓶 （開栓）	6 ヶ月	
		40℃、75%RH			
光	20℃、蛍光灯 (8,000lx)	シャーレ	150 時間 (120 万 lx・hr)		

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局「モサプリドクエン酸塩水和物」による。

定量法

日局「モサプリドクエン酸塩水和物」による。


IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコート錠、散剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ガスモチン錠5mg			ガスモチン錠2.5mg		
剤形	白色の割線入りフィルムコート錠			白色のフィルムコート錠		
外形						
大きさ	短・長径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
	約4.7・約9.2	約3.6	約135	約6.1	約3.1	約83

販売名	ガスモチン散1%
剤形	白色の散剤
におい・味	においはなく、味は甘い。

(3) 識別コード

ガスモチン錠 5mg : P218 [本体、PTP、瓶に記載]

ガスモチン錠 2.5mg : P217 [本体、PTP に記載]

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ガスモチン錠 5mg	ガスモチン錠 2.5mg	ガスモチン散 1%
有効成分	1錠 中日局モサプリドクエン酸塩水和物 5.29mg (モサプリドクエン酸塩として 5mg)	1錠 中日局モサプリドクエン酸塩水和物 2.65mg (モサプリドクエン酸塩として 2.5mg)	1g 中日局モサプリドクエン酸塩水和物 10.59mg (モサプリドクエン酸塩として 10mg)
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、タルク	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、タルク	D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混入する可能性のある夾雑物は、有効成分の製造工程不純物及び製剤由来分解生成物である。

6. 製剤の各種条件下における安定性

ガスモチン錠 5mg

試験項目：性状、確認試験、類縁物質、溶出性、含量

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	25℃、60%RH	PTP	36 ヶ月	変化なし
		ポリ瓶		変化なし
加速試験	40℃、75%RH	PTP	6 ヶ月	変化なし
		ポリ瓶		変化なし

試験項目：性状、含量*、硬度、溶出性*、類縁物質*

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果	
無包装	温度	40℃	褐色ガラス瓶	3 ヶ月	変化なし
		50℃ (暗所)	ガラス瓶 (開栓)	3 ヶ月	変化なし
		60℃ (暗所)	ガラス瓶 (開栓)	3 ヶ月	性状 (色) : わずかに変化 類縁物質の増加
	湿度	25℃、75%RH (暗所)	ガラス瓶 (開栓)	3 ヶ月	硬度 : 変化あり (規格内) †
	光	D65 蛍光ランプ (曝光)	シャーレ (開放)	120 万 lx・hr	変化なし

* : 温度、湿度条件のみの試験項目

† : 硬度低下 (硬度変化が 30% 以上で、硬度が 2.0kg 重以上の場合)

ガスモチン錠 2.5mg

試験項目：性状、確認試験、類縁物質、溶出性、含量

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	25℃、60%RH	PTP/アルミピロー	36 ヶ月	変化なし
加速試験	40℃、75%RH	PTP/アルミピロー	6 ヶ月	変化なし

ガスモチン散 1%

試験項目：性状、確認試験、類縁物質*、溶出性、粒度、含量

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果	
長期保存試験	25°C、60%RH	分包フィルム/アルミピロー	36 ヶ月	変化なし	
		ポリ瓶		変化なし	
加速試験	40°C、75%RH	分包フィルム/アルミピロー	6 ヶ月	変化なし	
		ポリ瓶		変化なし	
苛酷試験	温度	50°C (暗所)	ポリエチレン瓶 (開栓)	3 ヶ月	着色変化
		60°C (暗所)	ポリエチレン瓶 (開栓)	2 ヶ月	着色変化 類縁物質の増加
		25°C、93%RH (暗所)	ポリエチレン瓶 (開栓)	3 ヶ月	変化なし
	光	20°C、蛍光灯 (8,000lx)	シャーレ (開放)	120 万 lx・hr	変化なし

*：長期保存試験、苛酷試験のみの試験項目

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

ガスモチン錠 5mg、錠 2.5mg : 日局「モサプリドクエン酸塩錠」に適合する。

ガスモチン散 1% : 日局「モサプリドクエン酸塩散」に適合する。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈ガスモチン錠 5mg〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

1,000 錠 [10 錠 (PTP) × 100]

1,050 錠 [21 錠 (PTP) × 50]

1,000 錠 [瓶、バラ]

〈ガスモチン錠 2.5mg〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

〈ガスモチン散 1%〉

300g [0.5g (分包) × 600]

100g [瓶、バラ]

500g [瓶、バラ]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ガスモチン錠 5mg、錠 2.5mg

包装	容器	材質
PTP 包装	PTP	ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔
	内袋 (ピロー)	ポリエチレンテレフタレート・ポリエチレン・アルミニウム箔
バラ包装 (瓶包装)	瓶	ポリエチレン
	キャップ	ポリプロピレン
	パッキン	ポリエチレン

ガスモチン散 1%

包装	容器	材質
瓶包装	瓶	ポリエチレン
	キャップ	ポリプロピレン
	中蓋	ポリエチレン
分包包装	分包シート	セロファン・ポリエチレン
	内袋 (ピロー)	ポリエチレンテレフタレート・ポリエチレン・アルミニウム箔

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

- 慢性胃炎に伴う消化器症状（胸やけ、悪心・嘔吐）
- 経口腸管洗浄剤によるバリウム注腸 X 線造影検査前処置の補助

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈経口腸管洗浄剤によるバリウム注腸 X 線造影検査前処置の補助〉

塩化ナトリウム、塩化カリウム、炭酸水素ナトリウム及び無水硫酸ナトリウム含有経口腸管洗浄剤（ニフレック配合内用剤）以外の経口腸管洗浄剤との併用による臨床試験は実施されていない。〔17.1.2 参照〕

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

〈慢性胃炎に伴う消化器症状（胸やけ、悪心・嘔吐）〉

通常、成人には、モサプリドクエン酸塩として 1 日 15mg を 3 回に分けて食前または食後に経口投与する。

〈経口腸管洗浄剤によるバリウム注腸 X 線造影検査前処置の補助〉

通常、成人には、経口腸管洗浄剤の投与開始時にモサプリドクエン酸塩として 20mg を経口腸管洗浄剤（約 180mL）で経口投与する。また、経口腸管洗浄剤投与終了後、モサプリドクエン酸塩として 20mg を少量の水で経口投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V-5-(3) 用量反応探索試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈慢性胃炎に伴う消化器症状（胸やけ、悪心・嘔吐）〉

一定期間（通常 2 週間）投与後、消化器症状の改善について評価し、投与継続の必要性について検討すること。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

【経口腸管洗浄剤によるバリウム注腸 X 線造影検査前処置の補助】

試験区分	試験デザイン	対象	目的
第Ⅰ相	ステップ 1：無作為化非盲検 ステップ 2：無作為化二重盲検	健康成人男子	薬物動態、 薬力学及び安全性
臨床薬理	無作為化空腹時 1 日 2 回経口投与試験及び無作為化空腹時 1 日 2 回経口投与 2 群 2 期クロスオーバー法によるニフレック配合内用剤併用の影響試験	健康成人男子	薬物動態及び安全性
第Ⅱ相	無作為化割付、二重盲検（一部非盲検）	注腸 X 線検査を受ける者	推奨用量及び安全性
第Ⅲ相	無作為化割付、非盲検	注腸 X 線検査を受ける者	有効性検証及び安全性

(2) 臨床薬理試験

【慢性胃炎に伴う消化器症状（胸やけ、悪心・嘔吐）】

健康成人 38 例（延べ 42 例）に対して、本剤 2、5、10、20、40mg の単回投与試験、次いで 60mg/日（20mg/回）の 1 日及び 7 日間反復投与試験が実施された。その結果、単回投与試験、及び 1 日反復投与試験において安全性で特に問題となる所見は認められなかった。7 日間反復投与試験において 5 例中 2 例に ALT（GPT）の軽度上昇が認められたため、30mg/日（10mg/回）に減量した 7 日間反復投与試験（プラセボ対照二重盲検法）が追加実施された。その結果、両投与群とも肝機能検査値はいずれも正常範囲内であり、その他安全性で問題となる所見は認められなかった¹⁾。

注) 慢性胃炎に伴う消化器症状に対し承認されている本剤の用法及び用量は、成人に 15mg/日を 3 回に分けて食前又は食後に経口投与である。

【経口腸管洗浄剤によるバリウム注腸 X 線造影検査前処置の補助】

健康成人男性 48 例を対象に、本剤とニフレック配合内用剤併用時の安全性、薬物動態及び薬物動態の線形性を検討する目的で、非盲検非対照、2 群 2 期クロスオーバー試験（PK 試験）が実施された。その結果、併用投与での有害事象・副作用の発現率ならびにそれらの程度に、本剤の投与量に関連した一定の傾向は認められなかった。また死亡例及び重篤な有害事象は認められず、臨床検査及び生理学的検査において臨床的に問題となる項目はみられなかった²⁾。

注) 経口腸管洗浄剤によるバリウム注腸 X 線造影検査前処置の補助に対し承認されている本剤の用法及び用量は、成人に、経口腸管洗浄剤の投与開始時と投与終了後にそれぞれ 20mg を経口投与である。

(3) 用量反応探索試験

【慢性胃炎に伴う消化器症状（胸やけ、悪心・嘔吐）】

慢性胃炎などの消化器疾患患者で、上腹部に消化器症状を有する 83 例を対象に、本剤 1 日 7.5mg、15mg、22.5mg（分 3、毎食前）を 2 週間経口投与した。その結果、最終全般改善度の改善率は 7.5mg 群が 72.7%、15mg 群が 73.9%、22.5mg 群が 74.1%と 3 用量群ともほぼ同程度であったが、著明改善率は 15mg 群が 39.1%、22.5mg 群が 40.7%と 7.5mg 群の 31.8%よりも高かった。副作用は全例にみられず、安全性で特に問題となる所見は認められなかった。これらの成績から、本剤の慢性胃炎に対する至適用量は 1 日量 15mg と判断された³⁾。

注) 慢性胃炎に伴う消化器症状に対し承認されている本剤の用法及び用量は、成人に 15mg/日を 3 回に分けて食前又は食後に経口投与である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 無作為化並行用量反応試験

【慢性胃炎に伴う消化器症状（胸やけ、悪心・嘔吐）】

2 用法（食前及び食後投与）での有効性と安全性を比較検討する用法設定試験として、慢性胃炎などの疾患で上腹部に消化器症状を有する患者 82 例を対象に、本剤 15mg/日（分 3、毎食前又は毎食後）を 2 週間経口投与した。その結果、有効性及び安全性で両群間に有意な差はなく、食前投与又は食後投与のいずれの用法でもよいと判断された。また、用量設定試験として、慢性胃炎患者 285 例を対象に、本剤 1 日 1.5mg、7.5mg、15mg（分 3、毎食前）を 2 週間経口投与した。その結果、有意な用量－反応関係が認められ（ $p=0.002$ ）、第Ⅲ相試験の 1 日量 15mg は妥当であることが確認された^{4,5)}。

注) 慢性胃炎に伴う消化器症状に対し承認されている本剤の用法及び用量は、成人に 15mg/日を 3 回に分けて食前又は食後に経口投与である。

【経口腸管洗浄剤によるバリウム注腸 X 線造影検査前処置の補助】

第Ⅱ相試験⁶⁾

注腸 X 線検査を受ける人 138 例を 4 群（ニフレック/本剤 5mg、ニフレック/本剤 10mg、ニフレック/本剤 20mg、ブラウン変法）に無作為に割り付けた（ブラウン変法群以外は二重盲検）。ニフレック/本剤群では、排泄液が透明になるまでニフレックを投与し、ニフレック投与開始時と投与終了後にそれぞれ本剤 5mg、10mg 又は 20mg を投与した。

主要評価項目の注腸 X 線総スコアは、ブラウン変法群 46.3、ニフレック/本剤 5mg 群 47.5、ニフレック/本剤 10mg 群 47.9、ニフレック/本剤 20mg 群 48.6 と、ブラウン変法よりニフレック/本剤併用の方が高く、ニフレック/本剤群では本剤の用量が高くなるにつれて高かった。

有害事象発現割合は、ニフレック/本剤 5mg 群（21.9%）はブラウン変法群（40.0%）より低く、ニフレック/本剤 10mg 群（34.3%）とニフレック/本剤 20mg 群（36.4%）はブラウン変法群と同程度であった。有害事象は中等度の 1 件（血中乳酸脱水素酵素増加）を除き、軽度であった。

注) 経口腸管洗浄剤によるバリウム注腸 X 線造影検査前処置の補助に対し承認されている本剤の用法及び用量は、成人に、経口腸管洗浄剤の投与開始時と投与終了後にそれぞれ 20mg を経口投与である。

② 比較試験

【慢性胃炎に伴う消化器症状（胸やけ、悪心・嘔吐）】

慢性胃炎などの消化器疾患患者 248 例を対象に本剤 15mg/日、シサプリド 7.5mg/日（分 3、毎食前）を 2 週間経口投与した。その結果、本剤の有効性及び有用性はシサプリドと同様であることが確認された。また、副作用及び臨床検査値異常変動の発現頻度は両群ともに低く、安全性で問題となる所見は認められなかった。これらの成績より、本剤は慢性胃炎に対してシサプリドと同様に有用な薬剤であることが確認された⁷⁾。

【経口腸管洗浄剤によるバリウム注腸 X 線造影検査前処置の補助】

国内第Ⅲ相試験⁸⁾

目的	ニフレック配合内用剤との併用による注腸 X 線検査前処置法の有効性が、各治験実施医療機関で日常実施しているブラウン変法に劣らないことを、X 線造影能を指標として検証的に検討するとともに、安全性に関して検討する。										
試験デザイン	多施設共同、無作為割付、非盲検、並行群間比較試験、ブラウン変法 MA 群（ニフレック配合内用剤/本剤 20mg+20mg）、MB 群（各治験実施医療機関で日常実施しているブラウン変法）										
対象	注腸 X 線検査を受ける者 99 例										
投与方法	ニフレック配合内用剤：2~4L を 1 時間あたり約 1L〔10 分毎にコップ 1 杯（約 180mL）〕をめどに服用（排泄液が透明になった時点で服用を終了し、4L を超えての服用は行わない） 本剤：検査開始予定時刻の 6 時間以上前に 4 錠（5mg 錠あるいはプラセボ錠）をコップ 1 杯（約 180mL）のニフレック配合内用剤で服用。ニフレック配合内用剤の服用終了後に、再度本剤 4 錠（5mg 錠あるいはプラセボ錠）を少量の水で服用										
投与開始/完了時/PPS の被験者数	MB 群：48/47/46、MA 群：48/47/46										
主要評価項目	右大腸バリウムの付着性スコア、右大腸便残渣の量スコア										
結果の概要	<p>本剤と経口腸管洗浄剤（ニフレック配合内用剤）併用群の「右大腸バリウムの付着性スコア」及び「右大腸便残渣の量スコア」について、ブラウン変法群に劣らないことが確認された。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>群</th> <th>ブラウン変法群</th> <th>本剤とニフレック配合内用剤との併用群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>右大腸バリウムの付着性スコア</td> <td>9.4±1.0</td> <td>9.3±1.5</td> </tr> <tr> <td>右大腸便残渣の量スコア</td> <td>9.2±1.5</td> <td>10.8±1.6</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値±標準偏差、各群 46 例 スコア：右大腸（横行結腸、上行結腸、盲腸）の「バリウムの付着性」及び「便残渣の量」について、部位毎に 5 段階評価し、3 部位の点数を合計したもの（最高：15 点、最低：3 点）</p> <p>安全性評価対象 48 例（本剤とニフレック配合内用剤との併用群）中 8 例（16.7%）に副作用がみられた。発現頻度が 5%以上であった副作用は、腹部膨満 3 例（6.3%）であった。</p>		群	ブラウン変法群	本剤とニフレック配合内用剤との併用群	右大腸バリウムの付着性スコア	9.4±1.0	9.3±1.5	右大腸便残渣の量スコア	9.2±1.5	10.8±1.6
群	ブラウン変法群	本剤とニフレック配合内用剤との併用群									
右大腸バリウムの付着性スコア	9.4±1.0	9.3±1.5									
右大腸便残渣の量スコア	9.2±1.5	10.8±1.6									

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

①使用成績調査・特別調査

【慢性胃炎に伴う消化器症状（胸やけ、悪心・嘔吐）】

	使用成績調査 ⁹⁾	特別調査 ¹⁰⁾
目的	使用実態下での安全性及び有効性を検討	本剤を2週間以上の長期に使用した症例（使用成績調査からの投与継続症例）での安全性及び有効性を検討
実施期間	1998年10月～2002年3月	1999年1月～2003年3月
収集例数（施設数）	3,455（596）	966（356）

安全性

「Ⅷ-8-(2) その他の副作用-◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」及び「Ⅷ-8-(2) その他の副作用-◆基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度」の項参照

有効性

自覚症状別の改善率（使用成績調査・特別調査）

消化器症状	改善率	
	使用成績調査	特別調査
胸やけ	81.2%（1,807/2,225）	86.0%（590/686）
悪心・嘔吐	81.0%（1,869/2,306）	86.2%（579/672）

最終全般改善度（使用成績調査）

著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	合計
854（30.7%）	1,375（49.4%）	353（12.7%）	190（6.8%）	10（0.4%）	2,782
2,229（80.1%）					

全般改善度（特別調査）

		著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	合計
投与期間	3ヵ月未満	50（33.3%）	81（54.0%）	12（8.0%）	6（4.0%）	1（0.7%）	150
	3～6ヵ月未満	38（32.2%）	59（50.0%）	17（14.4%）	4（3.4%）	0（0.0%）	118
	6ヵ月～1年未満	29（17.5%）	100（60.2%）	26（15.7%）	9（5.4%）	2（1.2%）	166
	1～2年未満	56（32.2%）	95（54.6%）	15（8.6%）	4（2.3%）	4（2.3%）	174
	2年以上	69（35.9%）	108（56.3%）	12（6.3%）	3（1.6%）	0（0.0%）	192
	不明	0（0.0%）	0（0.0%）	2（100.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）	2
合計		242（30.2%）	443（55.2%）	84（10.5%）	26（3.2%）	7（0.9%）	802
		685（85.4%）					

【経口腸管洗浄剤によるバリウム注腸 X 線造影検査前処置の補助】

	使用成績調査
目的	使用実態下での安全性及び有効性を検討
実施期間	2010年4月～2011年9月
収集例数（施設数）	1,314（133）

安全性

「Ⅷ-8-(2) その他の副作用-◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照

有効性

有効性解析対象 1,297 例のうち、有効率[#]は 95.8 % (1,243 例/1,297 例) であり、承認時までの有効率 100 % (46 例/46 例) と比較して、大きな違いは認められなかった。

担当医による検査目的の達成率

②市販後臨床試験

	市販後臨床試験 ¹⁾
目的	本剤単独及び本剤とエリスロマイシンの併用投与による心電図及び薬物動態に及ぼす影響を検討
実施期間	1998 年 12 月
収集例数	健康成人男性志願者 10 例

エリスロマイシンとの併用による心電図及び薬物動態に及ぼす影響を調査する目的で、健康成人男子志願者 10 例に本剤 15mg (分 3) を 7 日間反復投与し、その後エリスロマイシン 1 日 1,200mg (分 4) を 7 日間追加併用投与で検討した。

その結果、副作用は 10 例中 4 例にみられた。副作用の種類はすべて「胃腸障害」であり、軟便が 5 件、腹痛が 3 件、下痢が 1 件であったが、いずれの症状も無処置にて消失した。

また、以下の試験成績より、本剤単独投与及びエリスロマイシン併用投与は心電図計測パラメータに影響を及ぼさず、心血管系の副作用を惹起する可能性は少ないものと考えられた。

- ・試験前 (本剤投与開始前) と比較して、本剤単独投与最終日及びエリスロマイシン併用投与最終日に経時的に測定した心電図計測パラメータ (RR 間隔、QT 時間及び QTc) に有意な差は認められなかった。
- ・本剤単独投与最終日及びエリスロマイシン併用投与最終日の投与 1、2、4 時間後における RR 間隔、QT 時間及び QTc と血漿中モサプリド濃度の間に相関は認めなかった。また、QTc はいずれも正常範囲内であった。
- ・本剤単独投与最終日 (試験 7 日目) と比較して、エリスロマイシン併用投与最終日 (試験 14 日目) には、本剤の C_{max} は 1.6 倍に増加し、また T_{1/2} は 1.6 時間から 2.4 時間に延長し、エリスロマイシンによるモサプリドの代謝阻害が示唆された。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

【慢性胃炎に伴う消化器症状 (胸やけ、悪心・嘔吐)】

国内臨床試験

二重盲検比較試験を含む総計 435 例についての臨床成績は次のとおりである⁷⁾。

対象疾患/症状	改善率
慢性胃炎	胸やけ 74 % (130/176)
	悪心・嘔吐 77 % (150/196)

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

シサプリド（国内未発売）、メトクロプラミド、ドンペリドン、トリメブチンマレイン酸塩、イトプリド塩酸塩など

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子化された添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：消化管

作用機序：本剤は選択的なセロトニン 5-HT₄ 受容体アゴニストであり、消化管内在神経叢に存在する 5-HT₄ 受容体を刺激し、アセチルコリン遊離の増大を介して上部及び下部消化管運動促進作用を示すと考えられている¹²⁻¹⁴⁾。

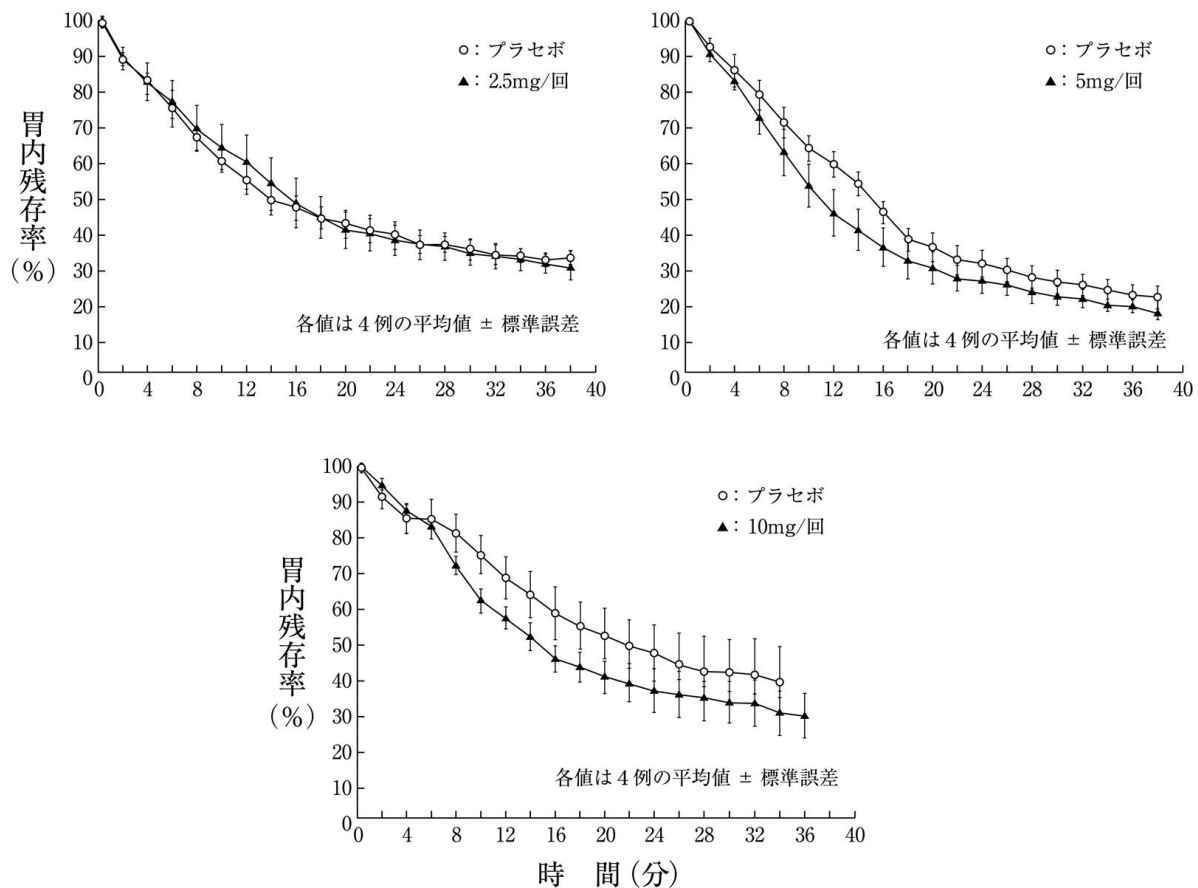
(2) 薬効を裏付ける試験成績

【臨床薬理】

1) ラジオアイソトープ法による胃排出試験¹⁵⁾

健康成人に放射性物質（テクネチウム）を半固形食とともに経口摂取させた後、胃内に残存する放射活性を経時的に測定し、その残存量から胃排出能を検討した。

本剤 2.5mg 単回投与では胃排出促進作用は認められなかったが、本剤 5mg 単回投与及び 10mg 単回投与で明らかな胃排出促進作用が認められた。

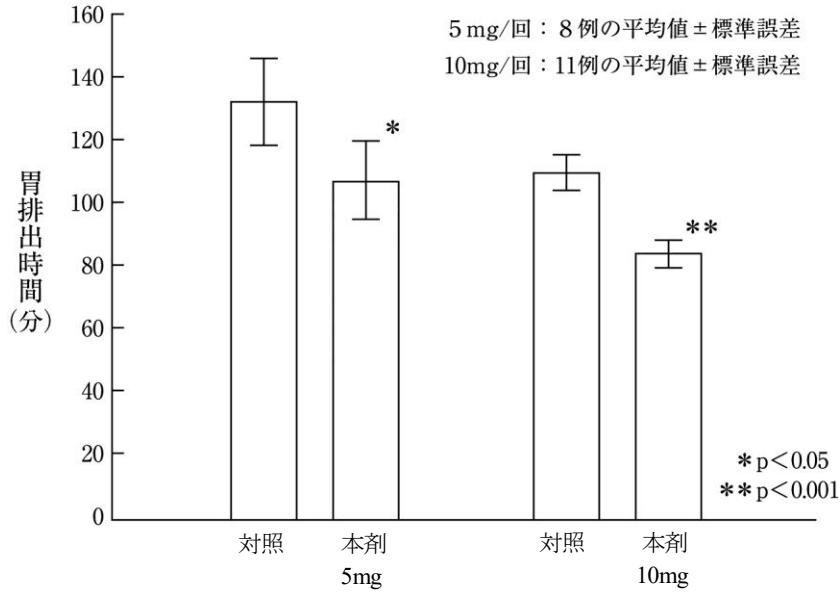


図VI-1 胃排出曲線（健康成人）

注) 慢性胃炎に伴う消化器症状に対し承認されている本剤の用法及び用量は、成人に 15mg/日を 3 回に分けて食前又は食後に経口投与である。

2)ダブルサンプリング法による胃排出試験¹⁶⁾

慢性胃炎患者に絶食下で色素（フェノールレッド）を胃内に注入後、胃内に残存する色素量を測定して胃排出能を検討した。本剤 5mg 及び 10mg 単回投与 30 分後では、有意な胃排出促進作用が認められた。



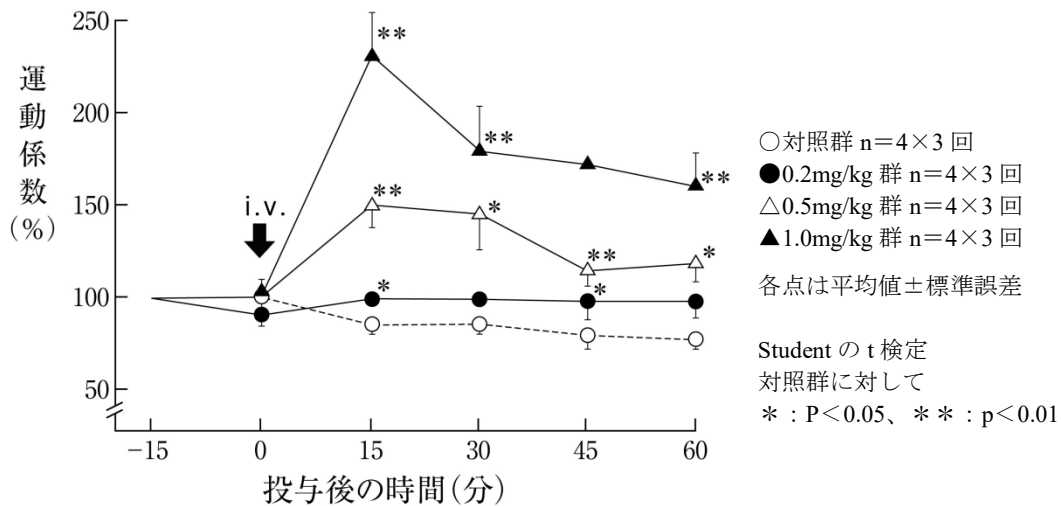
図VI-2 胃排出時間 (慢性胃炎患者)

注)慢性胃炎に伴う消化器症状に対し承認されている本剤の用法及び用量は、成人に 15mg/日を 3 回に分けて食前又は食後に経口投与である。

【上部消化管運動促進作用】

1)胃、十二指腸運動促進作用 (イヌ)¹²⁾

消化管各部位にフォーストランスジューサーを縫着したイヌを用いて、覚醒下で連続的に消化管運動を測定した。また、一定時間 (10~15 分) ごとのベースラインと収縮波形で囲まれる面積を運動係数とし、各薬物の作用を比較検討する指標とした。食後 2 時間以上経過したイヌに静脈内投与すると、1mg/kg では上部消化管運動 (胃前庭部、十二指腸) を促進した。0.2~1mg/kg 静脈内投与で用量依存的に胃前庭部の運動係数を増大した。この効力はシサプリドと同程度、メトクロプラミドより強かった。また、作用持続性はシサプリドより短く、メトクロプラミドより長かった。0.5~2mg/kg 十二指腸内投与すると、胃前庭部の運動係数は用量依存的に増大し、この作用は 30~45 分後に最大となり、その後作用は減弱した。1mg/kg での作用はシサプリド (1mg/kg) と同程度、メトクロプラミド (2mg/kg) より強かった。



図VI-3 覚醒イヌの胃運動に対する静脈内投与時の作用

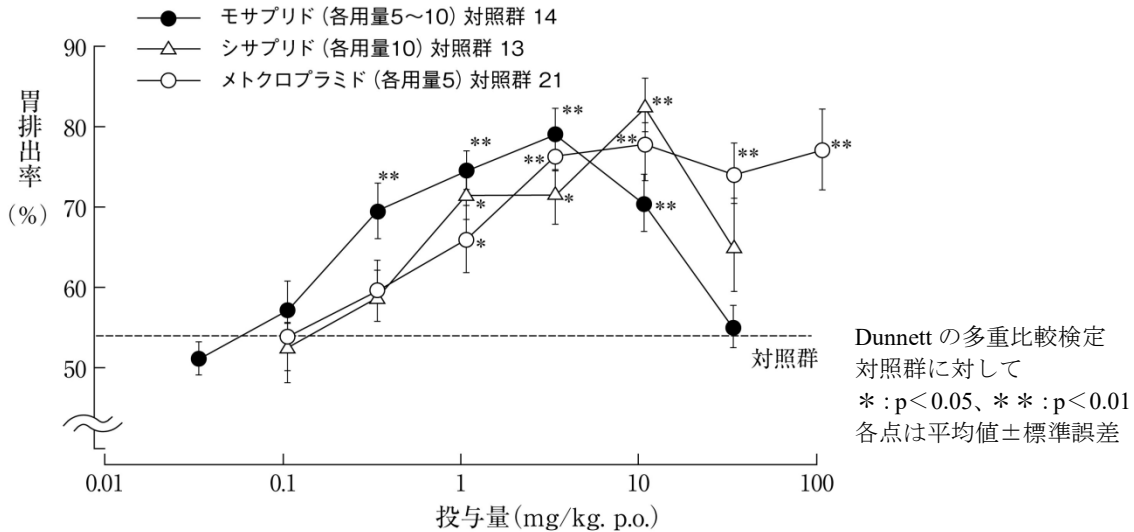
2)胃排出促進作用（マウス、ラット）¹³⁾

①液体物

試験食（フェノールレッドを 0.05% 含む 1.5% メチルセルロース溶液）を経口投与 15 分後に胃を摘出し、胃内に残存するフェノールレッド量より胃排出率を測定した。薬物は試験食投与 60 分前に経口投与した。また、胃排出の最大増大率を 100 として ED₅₀ 値を算出した。

（マウス）

0.3~3mg/kg で用量依存的に胃排出促進作用を示し、この作用は 3mg/kg で最大となった。それ以上の用量では作用は減弱した。モサプリド、シサプリド及びメトクロプラミドの ED₅₀ 値はそれぞれ 0.3、1.4 及び 0.6mg/kg であり、効力はシサプリドやメトクロプラミドより強かった。



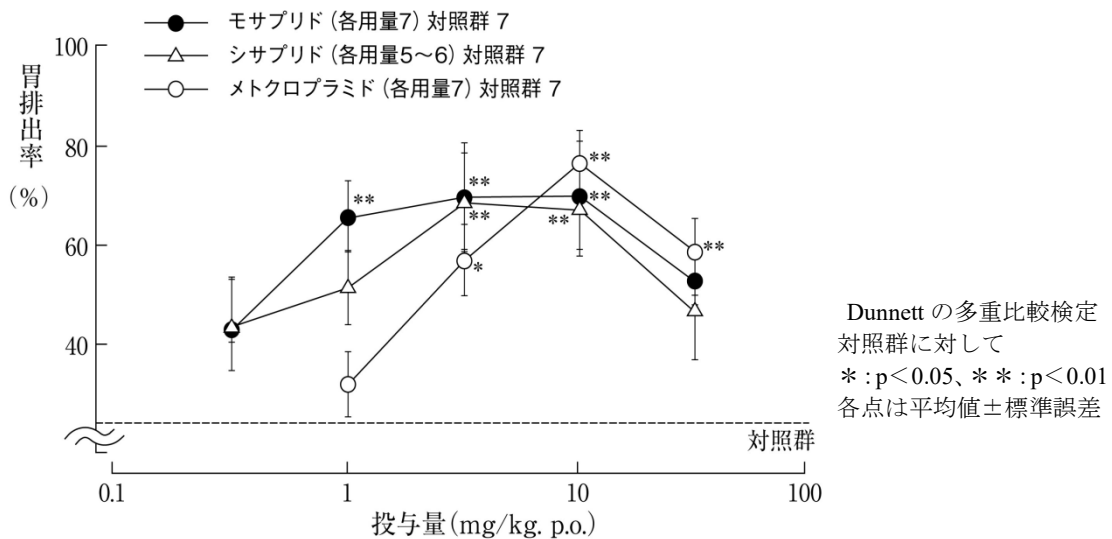
図VI-4 マウスの液体物胃排出能に対する作用

（ラット）

0.03~3mg/kg で用量依存的に胃排出促進作用を示し、この作用は 3mg/kg で最大となった。それ以上の用量では作用は減弱した。モサプリド、シサプリド及びメトクロプラミドの ED₅₀ 値はそれぞれ 0.1、0.1 及び 0.7mg/kg であり、効力はシサプリドと同程度、メトクロプラミドより強かった。また、1、10mg/kg 及び 0.5% トラガント溶液を 1 日 1 回 7 日間反復投与したラットを最終投与 24 時間後にそれぞれ 2 群に分け、1 及び 3mg/kg を経口投与し、液体物の胃排出率を測定した。1mg/kg 投与による胃排出率は、トラガント反復投与群と比較し、1mg/kg 及び 10mg/kg 反復投与群において有意に減弱し、約 2/3 に低下した。3mg/kg 投与による胃排出率は、トラガント反復投与群と比較し、1mg/kg 及び 10mg/kg 反復投与群において有意ではないが約 20% 減弱した。

②固形物

ラットにレジンペレット（直径 1mm）40 個を経口投与し、投与 60 分後に胃を摘出し、胃内に残存するペレット数より胃排出率を測定した。薬物はペレット投与 30 分前に経口投与した。また、胃排出の最大増大率を 100 として ED₅₀ 値を算出した。1~10mg/kg で胃排出促進作用を示した。モサプリド、シサプリド及びメトクロプラミドの ED₅₀ 値はそれぞれ 0.4、0.5 及び 2.0mg/kg であり、効力はシサプリドと同程度、メトクロプラミドより強かった。



図VI-5 ラットの固形物胃排出能に対する作用

【下部消化管運動促進作用】

1) 結腸運動及び排便促進作用^{14,17)}

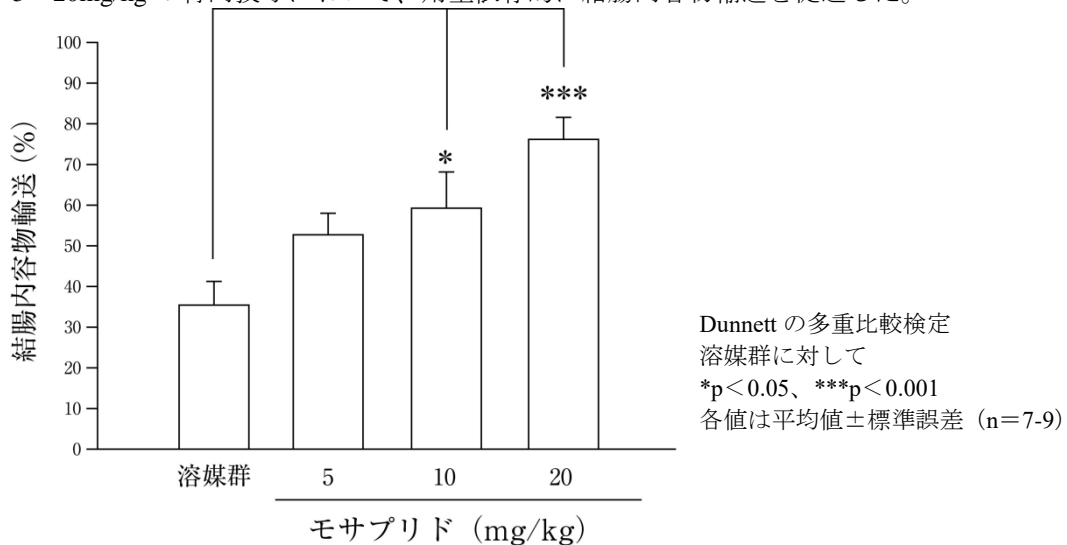
モルモットに薬物を胃内投与後、一定時間内における排便量を測定した。また、近位結腸にフォーストランスジューサーを縫着し、覚醒下で結腸運動の測定を行った。

1~10mg/kgの胃内投与において、投与後2時間以内に溶媒対照群に比べ有意な排便増加作用を示した。また、3~30mg/kgの胃内投与において、用量依存的に溶媒対照群に比べ有意に結腸運動を促進した。これらの作用は選択的5-HT₄受容体遮断薬のGR113808によって拮抗された。

2) 結腸内容物輸送に対する促進作用¹⁸⁾

モルモットに薬物を胃内投与し、30分後に色素(2.5%エバンスブルー溶液)を結腸起始部内に投与した。エバンスブルー溶液投与30分後に全結腸を摘出し、結腸全長に対するエバンスブルーの移動した長さの割合(%)を結腸内容物輸送として算出した。

5~20mg/kgの胃内投与において、用量依存的に結腸内容物輸送を促進した。



図VI-6 モルモット結腸内容物輸送に対する作用

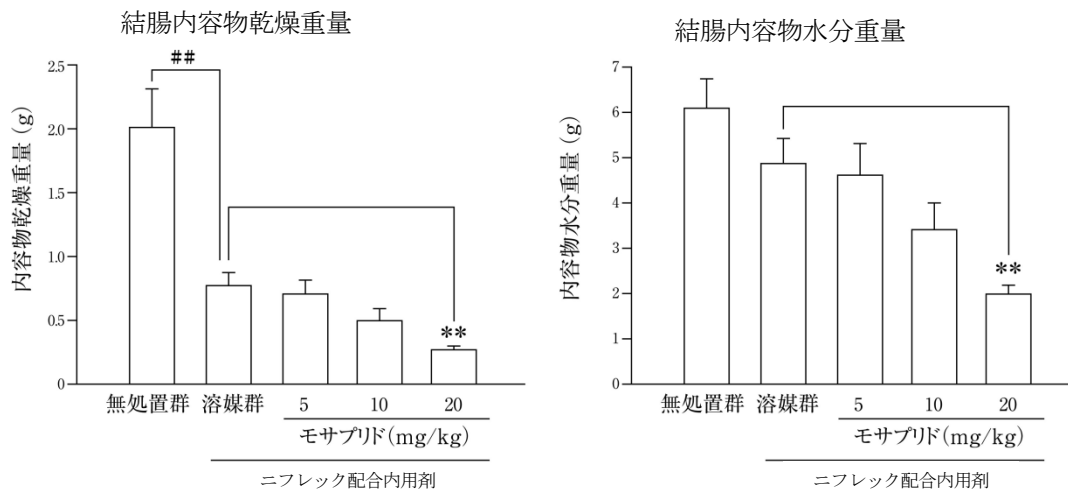
3)結腸内の洗浄増強効果及び水分重量減少作用¹⁸⁾

モルモットにニフレック配合内用剤 (20mL/kg) を胃内投与し、その後 10 分間隔でニフレック配合内用剤を計 15 回投与した。薬物は条件にしたがって併用投与 (胃内投与) を行った。無処置群 (ニフレック配合内用剤非投与群) は溶媒のみを投与した。ニフレック配合内用剤最終投与 60 分後に全結腸を摘出し、結腸内容物の乾燥重量及び水分重量を測定した。

①ニフレック配合内用剤初回投与時 1 回併用投与による効果

ニフレック配合内用剤は、無処置群に比較して結腸内容物の乾燥重量を有意に減少させたが、水分重量に対してはほとんど影響を及ぼさなかった。

5~20mg/kg のニフレック配合内用剤初回投与時 1 回併用投与において、ニフレック配合内用剤単独群に比較し用量依存的に乾燥重量及び水分重量を減少させた。



Student の t 検定 無処置群に対して[#]p<0.01、Dunnett の多重比較検定 溶媒群に対して^{**}p<0.01

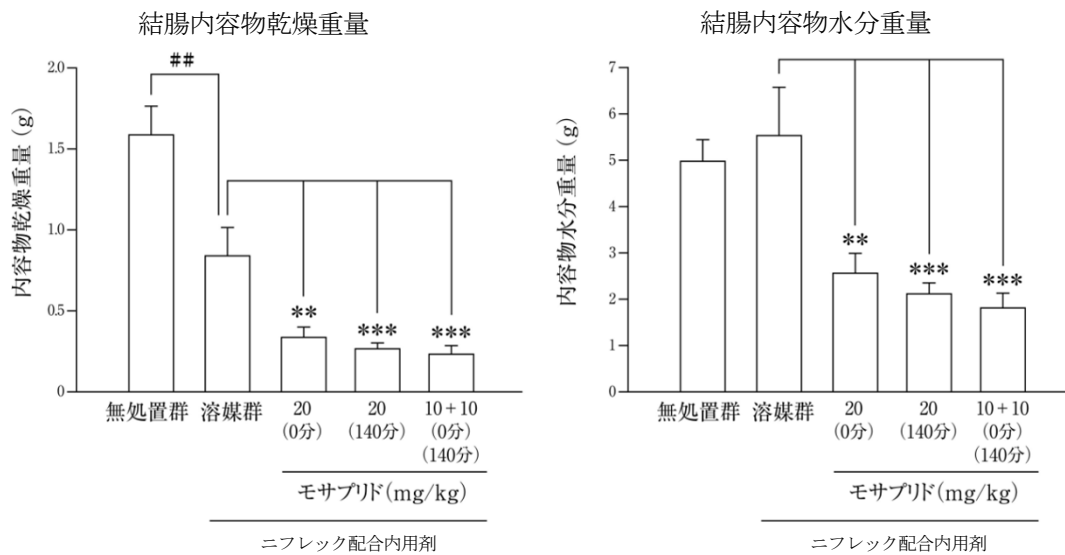
各値は平均値±標準誤差 (n=7-9)

無処置群 (ニフレック配合内用剤 非投与群) は、溶媒のみ投与。

図VI-7 モルモット結腸内容物の乾燥重量及び水分重量に対するニフレック配合内用剤との併用効果 (ニフレック配合内用剤初回投与時モサプリド併用投与)

②モサプリドの併用時期による影響

ニフレック配合内用剤初回投与時 1 回投与 (0 分投与)、ニフレック配合内用剤最終投与時 1 回投与 (140 分投与) 及びニフレック配合内用剤初回・最終投与時の 2 分割投与 (0、140 分投与) の 3 種類の方法にて併用投与を行った。20 mg/kg の胃内投与において、いずれの併用時期においても、ニフレック配合内用剤単独投与に比較して乾燥重量及び水分重量を有意に減少させた。一方、10mg/kg においては、初回・最終投与時 2 分割投与 (各 5mg/kg の分割投与) のみで乾燥重量及び水分重量の両方を有意に減少させた。

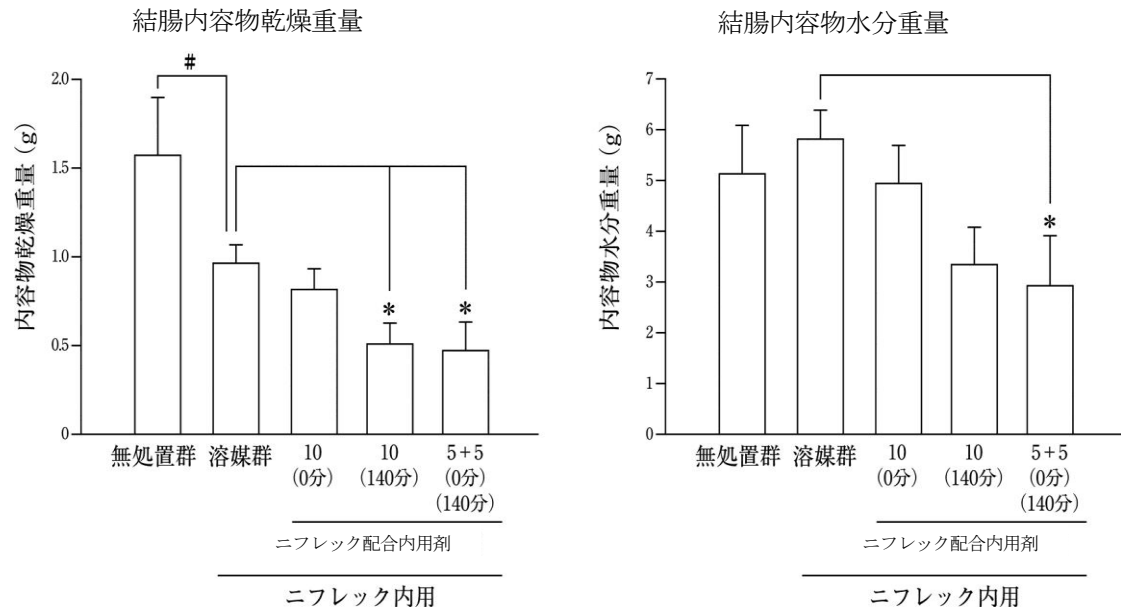


Student の t 検定 無処置群に対して[#]p<0.01、Dunnnett の多重比較検定 溶媒群に対して**p<0.01、***p<0.001
各値は平均値±標準誤差 (n=8-9)

無処置群 (ニフレック配合内用剤 非投与群) は、溶媒のみ投与。カッコ内は、ニフレック配合内用剤 初回投与時期 (時間) を 0 分とした際のモサプリド投与時期 (時間) を示す。

0 分：ニフレック配合内用剤 初回投与時併用投与。140 分：ニフレック配合内用剤 最終投与時併用投与

図VI-8 モルモット結腸内容物の乾燥重量及び水分重量に対するニフレック配合内用剤との併用効果 (モサプリド 20mg/kg 併用投与における投与時期の影響)



Student の t 検定 無処置群に対して[#]p<0.05、Dunnnett の多重比較検定 溶媒群に対して*p<0.05
各値は平均値±標準誤差 (n=7-9)

無処置群 (ニフレック配合内用剤 非投与群) は、溶媒のみ投与。ニフレック配合内用剤は、10 分間隔ごとに 20mL/kg の容量を 15 回投与。カッコ内は、ニフレック配合内用剤 初回投与時期 (時間) を 0 分とした際のモサプリド投与時期 (時間) を示す。

0 分：ニフレック配合内用剤 初回投与時併用投与。140 分：ニフレック配合内用剤 最終投与時併用投与

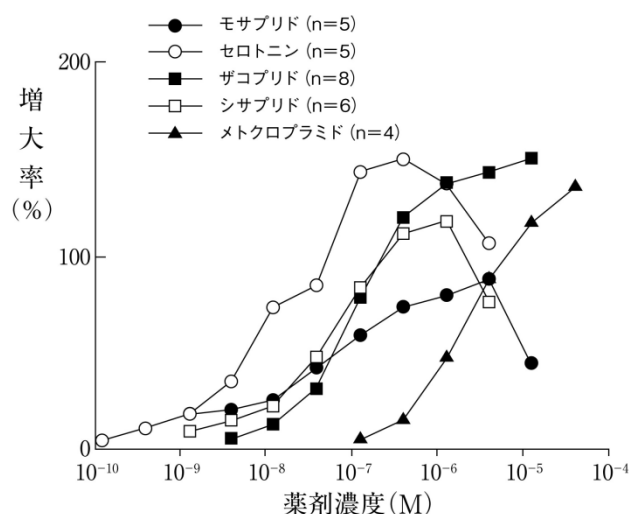
図VI-9 モルモット結腸内容物の乾燥重量及び水分重量に対するニフレック配合内用剤との併用効果 (モサプリド 10mg/kg 併用投与における投与時期の影響)

【作用機序に関する試験】

1)モルモット摘出回腸に対する作用 (*in vitro*)¹⁹⁾

モルモットの回腸より摘出した縦走筋標本に経壁電気刺激を加え、アセチルコリンを介在した収縮を誘発した。モサプリド ($10^{-8} \sim 3 \times 10^{-6} \text{M}$) とシサプリド ($10^{-8} \sim 10^{-6} \text{M}$) は、セロトニン ($10^{-9} \sim 3 \times 10^{-7} \text{M}$) と同様に濃度依存性に収縮を増大させ、その EC_{50} 値は $7.4 \times 10^{-8} \text{M}$ 及び $3.2 \times 10^{-8} \text{M}$ であった。また、モサプリドとシサプリドの最大増大率はそれぞれセロトニンの 58% と 78% であった。

セロトニン 5-HT₄ 受容体遮断作用を示す高用量のトロピセトロン存在下で、収縮増大作用は減弱し、拮抗作用が認められた。



図VI-10 モルモット摘出回腸の経壁電気刺激誘発収縮に対する作用

2)覚醒イヌの消化管運動促進作用^{12,19)}

モサプリドは、アトロピン存在下で覚醒イヌの消化管運動促進作用を示さなかった。プロプラノロール (セロトニン 5-HT_{1a, 1b} 拮抗剤)、プラゾシン (アドレナリン α_1 拮抗剤)、ヨヒンビン (α_2 拮抗剤)、メチセルジド (5-HT_{1, 2} 拮抗剤)、ケタンセリン (5-HT₂ 拮抗剤)、低用量のトロピセトロン (5-HT₃ 拮抗剤) 存在下では覚醒イヌの消化管運動促進作用は拮抗されなかったが、高用量のトロピセトロン (5-HT₄ 拮抗剤) 存在下で拮抗された。コリンエステラーゼで加水分解されるメタコリンで誘発した胃、十二指腸運動促進作用に影響を与えなかった。迷走神経切除ポーチ胃の運動を促進したことから、消化管運動促進作用に迷走神経以降、すなわち消化管内在神経が関与していることが示唆された。

3)ラット脳シナプス膜の種々神経伝達物質受容体 (*in vitro*)¹³⁾

モサプリドは、ドパミン D₁、D₂、5-HT₁、5-HT₂、 α_1 、 α_2 、 β 、ムスカリン M 及び GABA_A 受容体に親和性を示さなかった。5-HT₃ 及びベンゾジアゼピン受容体に対しては μM オーダーで阻害活性を示した。一方、シサプリドは 5-HT₂ 受容体に最も強い阻害活性を示し、 α_1 、D₂、5-HT₃ 受容体に阻害活性を示した。メトクロプラミドは D₂ 及び 5-HT₃ 受容体に阻害活性を示した。

各種受容体結合に対する作用

受容体の種類	モサプリド	シサプリド	メトクロプラミド
ドパミン D ₁	21.4	3.48	—
D ₂	>100	0.39	0.48
セロトニン 5-HT ₁	>100	4.47	7.78
5-HT ₂	>100	0.06	13.2
5-HT ₃	1.38	0.57	0.88
アドレナリン-α ₁	>100	0.12	32.8
α ₂	> 10	> 10	—
β	>100	>100	—
ムスカリン	>100	>100	—
ベンゾジアゼピン	7.73	10.3	—
GABA _A	>100	>100	—

数字は IC₅₀ 値 (μM) を示す。 — : 実施せず

4) 分泌機能に対する作用 (ラット、マウス、イヌ、ヒト)

モサプリドは、ラット、イヌの胃酸分泌、マウスの小腸炭末輸送やラットの膵外分泌に影響しなかった²⁰⁾。

健康成人に本剤 10mg 単回投与し、基礎胃酸分泌及びテトラガストリンより刺激された胃酸分泌に及ぼす影響について検討した。基礎分泌に及ぼす影響は認められなかった。テトラガストリン刺激後の胃酸分泌量はわずかに増加し、それに伴い酸分泌量、ペプシン分泌量も増加したが、酸濃度及びペプシン活性に対する影響は認められなかった²¹⁾。

慢性胃炎患者に本剤 5mg を 1 日 3 回 2 週間投与し、各種ホルモンに及ぼす影響を検討した。性腺刺激ホルモン (LH、FSH) 及び性ホルモン (エストラジオール、テストステロン) に対する影響は認められなかった。消化管ホルモン (ガストリン、モチリン、セクレチン) のうちモチリンは投与後有意に上昇したが、日内変動の範囲内と考えられた²²⁾。

5) 代謝物の薬効薬理作用 (*in vitro*)²³⁾

主代謝物(4-フルオロベンジル基脱離体)は、モルモット摘出回腸で経壁電気刺激誘発収縮を増大し、その効力は主薬の 1/2 であった。また、マウス、ラットの胃排出促進作用は主薬と同程度ないし 1/3 ~ 1/10 であった。

6) 光学異性体の薬効薬理作用 (*in vitro*)²⁴⁾

R 体、S 体及びモサプリドはモルモット摘出回腸の経壁電気刺激誘発収縮を増大し、マウスの液体物胃排出促進作用を示した。R 体、S 体及びモサプリドの効力は同程度であった。

(3) 作用発現時間・持続時間

「Ⅶ-1. 血中濃度の推移」の項参照

上腹部不定愁訴を伴う慢性胃炎患者を対象としたダブルサンプリング法による胃の水排出試験¹⁶⁾

本剤 5、10mg 単回投与 30 分後に有意な胃排出促進作用が認められ、10mg 単回投与 60 分後には有意な変化は認められなかったことより、内服後比較的短時間にその胃排出促進作用が十分に発現し、その後比較的速やかに消褪すると考えられている。

注) 慢性胃炎に伴う消化器症状に対し承認されている本剤の用法及び用量は、成人に 15mg/日を 3 回に分けて食前又は食後に経口投与である。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

【単独投与時²⁵⁾】

(健康成人 5 例、空腹時本剤 5mg 1 回経口投与)

T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (h)	AUC _{0~∞} (ng·h/mL)
0.8±0.1	30.7±2.7	2.0±0.2	67±8

平均値±標準誤差

(活性代謝物の速度論的パラメータ)

健康成人に本剤 40mg を空腹時単回投与し、経時的に主代謝物 (4-フルオロベンジル基脱離体) の血漿中濃度を測定した。平均血漿中濃度は投与後 0.5 時間に最高値に達し、その濃度は 39.7ng/mL (未変化体の 1/6) で、以後 T_{1/2}4.3 時間で消失した。

注) 慢性胃炎に伴う消化器症状に対し承認されている本剤の用法及び用量は、成人に 15mg/日を 3 回に分けて食前又は食後に経口投与である。

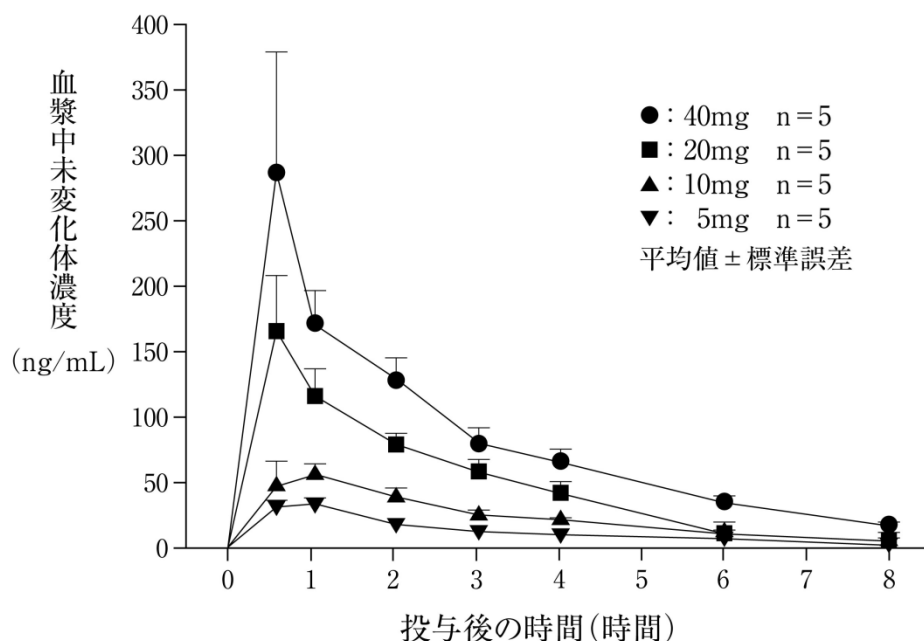
経口腸管洗浄剤によるバリウム注腸 X 線造影検査前処置の補助に対し承認されている本剤の用法及び用量は、成人に、経口腸管洗浄剤の投与開始時と投与終了後にそれぞれ 20mg を経口投与である。

1) 単回投与試験

健康成人に本剤 5~40mg を空腹時単回投与し、経時的に未変化体の血漿中濃度を測定した。平均血漿中濃度は投与後 0.5~1 時間に最高値に達し、その濃度は 25.1~280.6ng/mL で、以後 T_{1/2}1.4~2.0 時間で消失した。検討した投与量範囲内で線形であった。

注) 慢性胃炎に伴う消化器症状に対し承認されている本剤の用法及び用量は、成人に 15mg/日を 3 回に分けて食前又は食後に経口投与である。

経口腸管洗浄剤によるバリウム注腸 X 線造影検査前処置の補助に対し承認されている本剤の用法及び用量は、成人に、経口腸管洗浄剤の投与開始時と投与終了後にそれぞれ 20mg を経口投与である。



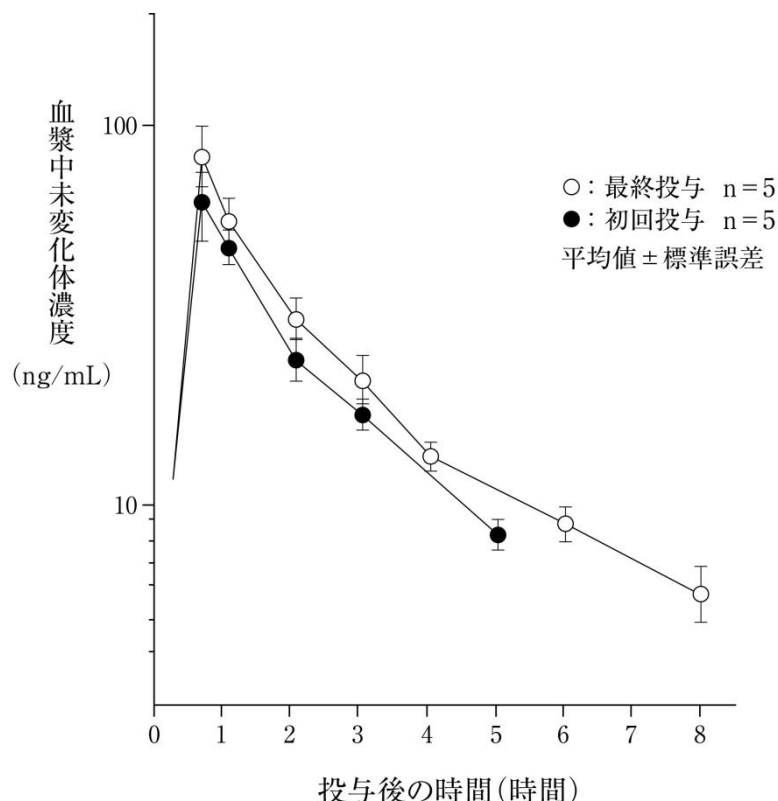
図VII-1 健康成人における本剤 5、10、20、40mg 空腹時単回経口投与後の血漿中未変化体濃度

2)反復投与試験

健康成人に本剤 10mg を 1 日 3 回 7 日間 (8 日目は 1 回投与) 計 22 回反復経口投与後の血漿中未変化体濃度を、初回投与時のそれと比較した。22 回投与後の平均血漿中濃度は、投与後 0.5 時間に 81.6ng/mL のピークになり、以後 $T_{1/2}$ 1.9 時間で消失した。これらの値と初回投与時 (それぞれ 61.4ng/mL、1.7 時間) との間に統計学的に有意な差はみられなかった。

注) 慢性胃炎に伴う消化器症状に対し承認されている本剤の用法及び用量は、成人に 15mg/日を 3 回に分けて食前又は食後に経口投与である。

経口腸管洗浄剤によるバリウム注腸 X 線造影検査前処置の補助に対し承認されている本剤の用法及び用量は、成人に、経口腸管洗浄剤の投与開始時と投与終了後にそれぞれ 20mg を経口投与である。



図VII-2 健康成人における本剤 10mg 1 日 3 回 7 日間計 22 回反復投与後の血漿中未変化体濃度 (初回投与時との比較)

【経口腸管洗浄剤併用時²⁾】

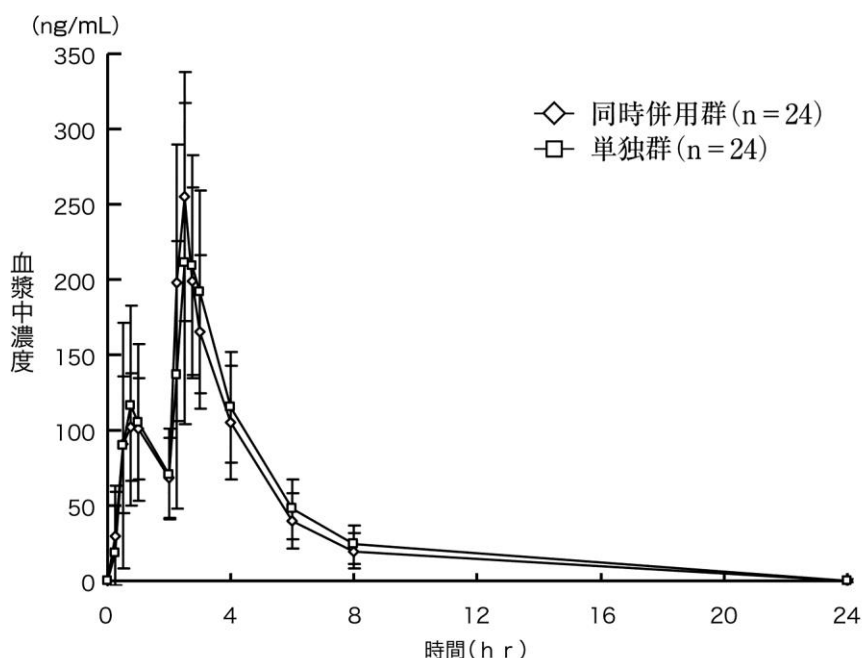
〔健康成人、空腹時本剤 20mg (1 回目) 経口投与後、経口腸管洗浄剤 (ニフレック配合内用剤) を服用し、1 回目の投与から 2 時間後本剤 20mg (2 回目) 経口投与〕

投与時期	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC(ng·h/mL)
1 回目 (24 例)	1.0±0.5	116.1±35.1	150.3±45.2 ₍₀₋₂₎
2 回目 (23 例)	2.5±0.2	272.6±80.9	848.8±301.4 ₍₀₋₂₄₎

平均値±標準偏差

臨床薬理試験 (PK 試験)

健康成人男子を対象に、本剤推奨用量 (20mg+20mg) における単独投与とニフレック配合内用剤同時併用時の血漿中モサプリド濃度の推移について検討した。両群とも、1 回目及び 2 回目投与後の血漿中モサプリド濃度はほぼ同様のパターンを示し、 C_{max} に到達後速やかに血漿中モサプリド濃度は減少した。1 回目投与後、2 回目投与後における T_{max} 及び C_{max} は、ニフレック配合内用剤同時併用群では 1 回目投与後 1.0 時間、116.1±35.1ng/mL (平均値±標準偏差、以下同様)、2 回目投与後 0.5 時間 (1 回目投与後 2.5 時間)、272.6±80.9ng/mL、単独投与群では 1 回目投与後 1.0 時間、154.2±61.0ng/mL、2 回目投与後 0.7 時間 (1 回目投与後 2.7 時間)、265.3±82.7ng/mL であった。



平均値±標準偏差

ニフレック配合内用剤 同時併用群：ニフレック配合内用剤/本剤 20mg+20mg 同時併用

本剤投与群：本剤 20mg+20mg 単独投与

図VII-3 臨床薬理試験における血漿中モサプリド濃度の推移

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響²⁵⁾

健康成人に空腹時及び食後 30 分に本剤 10mg を単回投与した場合の血漿中濃度推移及び薬動学的パラメータ (C_{max} 、 T_{max} 、 $T_{1/2}$ 、 AUC) の検討で、食後投与群の T_{max} が有意に遅延した以外に差は認められなかった。 T_{max} の遅延についてもその差は小さく、吸収量は変化していないことより、臨床効果に及ぼす食事の影響は少ないことが推定されている。

注) 慢性胃炎に伴う消化器症状に対し承認されている本剤の用法及び用量は、成人に 15mg/日を 3 回に分けて食前又は食後に経口投与である。

経口腸管洗浄剤によるバリウム注腸 X 線造影検査前処置の補助に対し承認されている本剤の用法及び用量は、成人に、経口腸管洗浄剤の投与開始時と投与終了後にそれぞれ 20mg を経口投与である。

2) エリスロマイシンとの相互作用¹¹⁾

健康成人に本剤 15mg/日とエリスロマイシン 1,200mg/日を併用したところ、単独投与時に比べて、モサプリドの最高血漿中濃度は 42.1ng/mL から 65.7ng/mL に上昇し、半減期は 1.6 時間から 2.4 時間に延長し、 AUC_{0-4} は 62ng·h/mL から 114ng·h/mL に増加した。(「V-5-(6) 治療的使用」の項参照)

3) その他の併用薬の影響

「VIII-7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

消失速度定数、クリアランス、分布容積はモデルに依存しない解析により算出

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

$k_{el} = 0.366 \pm 0.037 \text{h}^{-1}$ (健康成人、空腹時 5mg 単回投与)²⁵⁾

(4) クリアランス

$CL/F = 80.0 \pm 11.5 \text{L/h}$ (健康成人、空腹時 5mg 単回投与)²⁵⁾

(5) 分布容積

$V_d/F = 3.5 \pm 0.3 \text{L/kg}$ (健康成人、空腹時 5mg 単回投与)²⁵⁾

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

バイオアベイラビリティ

$AUC_{0\sim\infty} = 67 \pm 8 \text{ng}\cdot\text{h/mL}$ (健康成人、空腹時 5mg 単回投与)²⁵⁾

健康成人における空腹時 5~40mg 単回投与後の薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg)	最高平均血漿中濃度 (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0\sim\infty}$ (ng·h/mL)	MRT (h)
5	25.1±4.6	30.7±2.7	0.8±0.1	2.0±0.2	67±8	2.7±0.3
10	51.2±5.3	63.6±13.5	0.8±0.1	1.9±0.1	170±22	3.2±0.2
20	157.8±44.4	182.2±28.9	0.9±0.3	1.4±0.1	380±51	2.4±0.2
40	280.6±92.4	312.3±74.2	0.9±0.3	2.0±0.1	699±102	3.2±0.3

各値は 5 例の平均値±標準誤差

注) 慢性胃炎に伴う消化器症状に対し承認されている本剤の用法及び用量は、成人に 15mg/日を 3 回に分けて食前又は食後に経口投与である。

経口腸管洗浄剤によるバリウム注腸 X 線造影検査前処置の補助に対し承認されている本剤の用法及び用量は、成人に、経口腸管洗浄剤の投与開始時と投与終了後にそれぞれ 20mg を経口投与である。

健康成人における単回投与とニフレック配合内用剤同時併用の薬物動態学的パラメータ²⁾

群	1 回目投与				1 及び 2 回目投与			
	n	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\sim 2}$ (ng·h/mL)	T_{max} (h)	n	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\sim 24}$ (ng·h/mL)	T_{max} (h)
単回群	24	154.2 ± 61.0	154.6 ± 56.9	1.0 ± 0.6	24	265.3 ± 82.7	913.0 ± 305.4	2.7 ± 0.4
ニフレック配合内用剤同時併用群	24	116.1 ± 35.1	150.3 ± 45.2	1.0 ± 0.5	23	272.6 ± 80.9	848.8 ± 301.4	2.5 ± 0.2

平均値±標準偏差

単回群：本剤 20mg+20mg 単回投与

ニフレック配合内用剤同時併用群：ニフレック配合内用剤/本剤 20mg+20mg 同時併用

吸収部位：主として小腸上部 (ラット)

吸収率：95% (ラット、尿中排泄率の比より算出)

未変化体のバイオアベイラビリティは雄ラット 7%、雌ラット 47%、マウス 35%、イヌ 8%及びサル 15%であった²⁶⁻²⁹⁾。

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

ラットに 10mg/kg ($[^{14}\text{C}]$) を単回経口投与後 1 時間における脳中放射能濃度は、血漿中濃度の約 1/2 と低かった²⁶⁾。

(2) 血液—胎盤関門通過性

妊娠 19 日目のラットに 10mg/kg ($[^{14}\text{C}]$) を単回経口投与 1 時間後の胎児中濃度は母体血漿中濃度より 1.5 倍高かったが、24 時間後では 1 時間値の 1/10 以下に減少した。全身オートラジオグラフィーの所見によると、投与後 24 時間の胎児中放射能は消化管内容物にのみ認められ、胎児組織からは消失していた²⁶⁾。

(3) 乳汁への移行性

10mg/kg ($[^{14}\text{C}]$) を経口投与した授乳ラット（分娩 14 日目）の乳汁中放射能濃度は、投与後 1 時間で最大値 7.3 $\mu\text{g eq/mL}$ （血漿中濃度の 5 倍）に達し、以後、血漿中濃度とほぼ対応して低下した²⁶⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

ラットに 10mg/kg ($[^{14}\text{C}]$) を単回経口投与後、大部分の組織中放射能濃度は血漿中濃度と対応して 1 時間後に最大となった。大部分の組織中濃度は血漿中濃度より高く、肝臓、小腸、胃、腎臓、副腎で血漿中濃度の 10 倍以上高かった。しかし、脳、眼球中濃度は血漿中濃度の約 1/2 と低かった²⁶⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

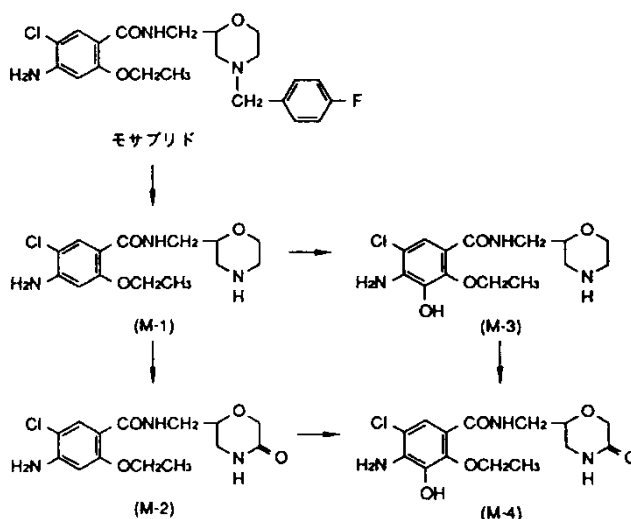
99.0 \pm 0.04% (*in vitro*、ヒト血清、濃度 1 $\mu\text{g/mL}$ 、限外ろ過法又は平衡透析法)²⁶⁾

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：主として肝臓

代謝経路：4-フルオロベンジル基の脱離、これに続くモルホリン環 5 位の酸化及びベンゼン環 3 位の水酸化によって代謝される^{25,30)}。



図VII-4 推定代謝経路

(2)代謝に關与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

主として CYP3A4³¹⁾

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

主代謝物（4-フルオロベンジル基脱離体）は活性がある²³⁾。

「VI-2-(2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照

7. 排泄

(1)排泄部位及び経路

尿中、糞便中

(2)排泄率

健康成人に本剤 5~40mg を空腹時単回投与したところ、投与後 48 時間までの尿中排泄率は、未変化体として投与量の 0.1~0.4%、主代謝物（4-フルオロベンジル基脱離体）として 7.0~11.0%、合計 7.1~11.4%であった²⁵⁾。

注) 慢性胃炎に伴う消化器症状に対し承認されている本剤の用法及び用量は、成人に 15mg/日を 3 回に分けて食前又は食後に経口投与である。

経口腸管洗浄剤によるバリウム注腸 X 線造影検査前処置の補助に対し承認されている本剤の用法及び用量は、成人に、経口腸管洗浄剤の投与開始時と投与終了後にそれぞれ 20mg を経口投与である。

(3)排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

血液透析患者における 5mg 投与後の血漿中モサプリドの薬動学的パラメータ³²⁾

区分	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{0~6} (ng・h/mL)
透析時	39.5±9.5	1.9±0.5	2.3±0.2	107.8±24.3
非透析時	46.4±11.4	2.0±0.5	2.0±0.2	111.4±21.3
検定 (p 値)	p=0.513、N.S.	p=0.763、N.S.	p=0.163、N.S.	p=0.838、N.S.

(平均値±標準誤差、n=8、透析時と非透析時の対応のある t-検定)

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

設定されていない

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 劇症肝炎や重篤な肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、長期にわたって漫然と投与しないこと。また、患者に対し、本剤投与後に倦怠感、食欲不振、尿濃染、眼球結膜黄染等の症状があらわれた場合は、本剤を中止し、医師等に連絡するよう指導すること。[11.1.1 参照]

(解説)

肝機能障害等を重症化させないためには、その初期症状をいかに早く把握するかが重要となる。そのため、本剤投与中は、本剤投与後の肝機能障害に関連する初期症状の発現や、発現した場合の対応につき、患者へ指導する等の注意喚起を行っている。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁への移行が報告されている。

(解説)

「VII-5-(3)乳汁への移行性」の項参照

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に腎機能、肝機能等の生理機能が低下している。なお、慢性胃炎に伴う消化器症状に用いる際に、副作用が発現した場合には、減量（例えば1日7.5mg）するなど適切な処置を行うこと。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗コリン作用を有する薬剤 アトロピン ブチルスコポラミン 等	本剤の作用が減弱する可能性があるため、抗コリン剤を服用する場合は、服用間隔をあけるなど注意すること。	本剤の消化管運動の促進作用は、コリン作動性神経の賦活により発現するため、抗コリン剤の併用により本剤の作用が抑制される。

（解説）

覚醒イヌを用いた実験で、抗コリン剤であるアトロピンの存在下では、本剤は胃運動を促進しないことが示されている¹²⁾。

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

劇症肝炎、著しいAST、ALT、 γ -GTPの上昇等を伴う重篤な肝機能障害、黄疸があらわれることがあり、死亡に至った例もある。[8.1 参照]

（解説）

本剤投与中は、倦怠感、食欲不振、悪心・嘔吐、黄疸（皮膚の黄変、白目の黄染）、尿の濃色化、発熱、発疹、痒痒感等の初期症状及びAST、ALT、 γ -GTP、ALP、ビリルビンの上昇等の肝機能検査値異常に注意し、これらの異常が認められた場合は、直ちに本剤の投与を中止し、速やかに適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
〈慢性胃炎に伴う消化器症状（胸やけ、悪心・嘔吐）〉			
	1～2%未満	1%未満	頻度不明
過敏症		浮腫	発疹、じん麻疹
血液	好酸球増多	白血球減少	
消化器	下痢・軟便	口渇、味覚異常、腹痛、嘔吐	嘔気、腹部膨満感、口内しびれ感（舌、口唇等を含む）
肝臓		AST、ALT、ALP、 γ -GTP、ビリルビンの上昇	
循環器		心悸亢進	
精神神経系		めまい・ふらつき、頭痛	
その他	中性脂肪の上昇	倦怠感	振戦
〈経口腸管洗浄剤によるバリウム注腸 X線造影検査前処置の補助〉			
	1～5%未満	1%未満	
消化器	腹部膨満感、嘔気、腹痛	胃部不快感、おくび	
肝臓		ビリルビンの上昇	
精神神経系	頭痛	眠気	
その他	尿潜血、尿蛋白	胸部不快感、寒気、倦怠感、顔面腫脹、LDH の上昇	

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

表Ⅷ-1. ガスモチン（慢性胃炎）の副作用発現状況
－承認時までの臨床試験、使用成績調査・特別調査の副作用－

	承認時までの 臨床試験	使用成績調査 特別調査	合計
調査症例数	998	3,014	4,012
副作用等の発現症例数	40	74	114
副作用等の発現件数	50	85	135
副作用等の発現症例率	4.01%	2.46%	2.84%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)[()内は発現頻度(%)]		
代謝および栄養障害	-	2(0.07)	2(0.05)
飢餓	-	1(0.03)	1(0.02)
低蛋白血症	-	1(0.03)	1(0.02)
精神障害	1(0.10)	-	1(0.02)
異常な夢	1(0.10)	-	1(0.02)
神経系障害	5(0.50)	5(0.17)	10(0.25)
浮動性めまい	2(0.20)	-	2(0.05)
味覚異常	2(0.20)	1(0.03)	3(0.07)
頭痛	1(0.10)	1(0.03)	2(0.05)
嗅覚錯誤	1(0.10)	-	1(0.02)
傾眠	-	2(0.07)	2(0.05)
振戦	-	1(0.03)	1(0.02)
耳および迷路障害	-	1(0.03)	1(0.02)
回転性眩暈	-	1(0.03)	1(0.02)
心臓障害	2(0.20)	-	2(0.05)
動悸	2(0.20)	-	2(0.05)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(0.20)	-	2(0.05)
咳嗽	1(0.10)	-	1(0.02)
あくび	1(0.10)	-	1(0.02)
胃腸障害	25(2.51)	44(1.46)	69(1.72)
腹部不快感	1(0.10)	-	1(0.02)
腹部膨満	-	3(0.10)	3(0.07)
腹痛	1(0.10)	9(0.30)	10(0.25)
上腹部痛	1(0.10)	2(0.07)	3(0.07)
異常便	1(0.10)	-	1(0.02)
腸雑音異常	-	2(0.07)	2(0.05)
便秘	-	1(0.03)	1(0.02)
切迫排便	1(0.10)	-	1(0.02)
下痢	17(1.70) ^{注1}	18(0.60)	35(0.87)
口内乾燥	1(0.10)	1(0.03)	2(0.05)
排便回数増加	-	1(0.03)	1(0.02)
腸運動過剰	-	1(0.03)	1(0.02)
軟便	1(0.10)	5(0.17)	6(0.15)
悪心	-	2(0.07)	2(0.05)
口腔内不快感	1(0.10)	-	1(0.02)
胃不快感	-	2(0.07)	2(0.05)
嘔吐	1(0.10) ^{注2}	2(0.07)	3(0.07)

表Ⅷ-1. ガスモチン（慢性胃炎）の副作用発現状況（つづき）
 -承認時までの臨床試験、使用成績調査・特別調査の副作用-

	承認時までの臨床試験	使用成績調査特別調査	合計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）〔（ ）内は発現頻度（%）〕		
肝胆道系障害	-	1(0.03)	1(0.02)
肝機能異常	-	1(0.03)	1(0.02)
皮膚および皮下組織障害	3(0.30)	2(0.07)	5(0.12)
顔面浮腫	1(0.10)	-	1(0.02)
痒痒症	1(0.10)	-	1(0.02)
顔面腫脹	1(0.10)	-	1(0.02)
蕁麻疹	-	2(0.07)	2(0.05)
筋骨格系および結合組織障害	1(0.10)	-	1(0.02)
筋骨格硬直	1(0.10)	-	1(0.02)
全身障害および投与局所様態	9(0.90)	15(0.50)	24(0.60)
無力症	-	1(0.03)	1(0.02)
胸痛	-	2(0.07)	2(0.05)
異常感	-	2(0.07)	2(0.05)
歩行異常	-	1(0.03)	1(0.02)
倦怠感	3(0.30)	2(0.07)	5(0.12)
発熱	1(0.10)	-	1(0.02)
口渇	5(0.50)	8(0.27)	13(0.32)
臨床検査	-	7(0.23)	7(0.17)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	-	2(0.07)	2(0.05)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	1(0.03)	1(0.02)
血中コレステロール増加	-	1(0.03)	1(0.02)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	-	1(0.03)	1(0.02)
単球数減少	-	1(0.03)	1(0.02)
単球数増加	-	1(0.03)	1(0.02)
白血球数減少	-	1(0.03)	1(0.02)
血中アルカリホスファターゼ増加	-	1(0.03)	1(0.02)

太字で示した器官別大分類は、発現症例数（発現症例率）を示した。

注1：「下痢」の17件のうち1件は、治験時に「下痢・軟便」として集計されていた副作用を「下痢」に読み替えた。

注2：「嘔吐」の1件は、治験時に「嘔気・嘔吐」として集計されていた副作用を「嘔吐」に読み替えた。

表VIII-2. ガスモチン（慢性胃炎）の臨床検査値の異常変動の発現状況
 —承認時までの臨床試験における臨床検査値の異常変動※の発現状況—
 （臨床検査値評価例数：792例、異常変動発現例数：30例（3.8%））

検査項目		評価例数	発現件数 (発現頻度(%))	
血液学的検査	赤血球数	760	—	
	ヘモグロビン	759	1(0.1)	
	ヘマトクリット	759	—	
	血小板	741	—	
	白血球数	758	4(0.5)	
	白血球分画	好酸球	528	6(1.1)
		好塩基球	528	1(0.2)
		好中球	530	4(0.8)
		リンパ球	530	4(0.8)
		単球	528	1(0.2)
血液生化学的検査	総ビリルビン	723	1(0.1)	
	総蛋白	734	—	
	コリンエステラーゼ	611	2(0.3)	
	AST(GOT)	770	3(0.4)	
	ALT(GPT)	768	3(0.4)	
	ALP	740	3(0.4)	
	γ-GTP	719	3(0.4)	
	BUN	730	3(0.4)	
	クレアチニン	711	—	
	総コレステロール	645	—	
	中性脂肪	511	6(1.2)	
	リン脂質	169	1(0.6)	
	アミラーゼ	303	—	
	Na	33	—	
	K	33	—	
Cl	33	—		
尿検査	蛋白	597	2(0.3)	
	糖	597	1(0.2)	
	ウロビリノゲン	590	—	
	アミラーゼ	99	1(1.0)	
	沈渣	407	—	
その他	収縮期血圧	272	—	
	拡張期血圧	272	—	
	脈拍	91	—	
	心電図	28	—	
発現件数合計			50件	

※：本剤の投与前後又は投与後に臨床検査が実施され、異常変動がみられた項目のうち、その異常変動と本剤との因果関係が否定できないと判定されたもの

表Ⅷ-3. ガスモチン（バリウム注腸 X 線造影検査前処置の補助）の副作用発現状況
 -承認時までの臨床試験、使用成績調査の副作用-

	承認時までの臨床試験	使用成績調査	合計
安全性評価対象例数	241	1,306	1,547
副作用等の発現症例数	35	3	38
副作用等の発現件数	50	4	54
副作用等の発現症例率	14.5%	0.2%	2.5%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率〔()内は発現頻度(%)〕		
神経系障害	4 (1.7)	-	4 (0.3)
頭痛	3 (1.2)	-	3 (0.2)
傾眠	1 (0.4)	-	1 (0.1)
血管障害	-	1 (0.1)	1 (0.1)
低血圧	-	1 (0.1)	1 (0.1)
胃腸障害	19 (7.9)	2 (0.2)	21 (1.4)
悪心	8 (3.3)	1 (0.1)	9 (0.6)
腹部膨満	9 (3.7)	-	9 (0.6)
腹痛	3 (1.2)	1 (0.1)	4 (0.3)
消化不良	1 (0.4)	-	1 (0.1)
おくび	1 (0.4)	-	1 (0.1)
腹部不快感	1 (0.4)	-	1 (0.1)
肝胆道系障害	1 (0.4)	-	1 (0.1)
高ビリルビン血症	1 (0.4)	-	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.4)	-	1 (0.1)
顔面腫脹	1 (0.4)	-	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (1.2)	1 (0.1)	4 (0.3)
無力症	-	1 (0.1)	1 (0.1)
胸部不快感	1 (0.4)	-	1 (0.1)
悪寒	1 (0.4)	-	1 (0.1)
倦怠感	1 (0.4)	-	1 (0.1)
臨床検査	14 (5.8)	-	14 (0.9)
尿中血陽性	5 (2.1)	-	5 (0.3)
血中ビリルビン増加	1 (0.4)	-	1 (0.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	-	1 (0.1)
尿中蛋白陽性	3 (1.2)	-	3 (0.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (0.8)	-	2 (0.1)
白血球数増加	1 (0.4)	-	1 (0.1)
白血球数減少	1 (0.4)	-	1 (0.1)
血中リン増加	1 (0.4)	-	1 (0.1)
血小板数増加	1 (0.4)	-	1 (0.1)
血中尿酸増加	1 (0.4)	-	1 (0.1)
尿中ケトン体陽性	1 (0.4)	-	1 (0.1)

太字で示した器官別大分類は、発現症例数（発現症例率）を示した。

◆基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

使用成績調査での患者背景及び投与状況別の副作用発現状況を表VIII-4に示す。

年齢、受診区分、体重、投与前症状程度、罹病期間、アレルギー体質の有無、投与前肝機能、投与前腎機能、併用薬の有無及び1日投与量では、副作用発現症例率に有意な差はみられなかったが、性、適応区分、既往歴の有無、合併症の有無、既治療（慢性胃炎に対する前治療薬）の有無、及び投与期間に有意な差がみられた。なお、有意な差がみられた要因について、全体として特に問題となる点はみられなかった。

表VIII-4. ガスモチン（慢性胃炎）の使用成績調査での患者背景及び投与状況別の副作用発現一覧

要因		症例数	副作用発現			χ^2 検定	
			症例数	件数	発現頻度 (%)		
安全性評価対象		3,014	60	70	1.99		
性	男性	1,163	15	20	1.29	p=0.040 *	
	女性	1,851	45	50	2.43		
年齢	12～19歳	29	0	0	0.00	p=0.723 N.S.	
	20～29歳	193	4	5	2.07		
	30～39歳	253	4	4	1.58		
	40～49歳	307	4	5	1.30		
	50～59歳	525	9	10	1.71		
	60～69歳	669	12	15	1.79		
	70～79歳	747	21	25	2.81		
80～98歳	291	6	6	2.06			
受診区分	入院	150	2	2	1.33	p=0.790 N.S.	
	外来	2,789	56	66	2.01		
	入院・外来	73	1	1	1.37		
	不明	2	1	1	50.00		
体重	28～39 kg	107	2	2	1.87	p=0.196 N.S.	
	40～49 kg	720	18	21	2.50		
	50～59 kg	891	15	20	1.68		
	60～69 kg	519	5	5	0.96		
	70 kg～110 kg	189	1	1	0.53		
	不明	588	19	21	3.23		
適応区分	胸やけ、悪心・嘔吐	2,802	49	56	1.75	p=0.001 *	
	効能・効果外	212	11	14	5.19		
投与前 症状程度 (重複あり)	胸やけ	軽度	1,177	17	19	1.44	p=0.127 N.S.
		中等度	958	22	25	2.30	
		強度	102	0	0	0.0	
	悪心・嘔吐	軽度	1,299	23	26	1.77	p=0.337 N.S.
		中等度	909	14	17	1.54	
		強度	117	0	0	0.00	
罹病期間	4週未満	1,338	25	27	1.87	p=0.841 N.S.	
	4週～3ヵ月未満	633	13	15	2.05		
	3ヵ月以上（最長35年）	665	15	20	2.26		
	不明	378	7	8	1.85		
アレルギー 体質	なし	2,849	55	65	1.93	p=0.108 N.S.	
	あり	108	5	5	4.63		
	不明	57	0	0	0.00		

* : p<0.05、N.S. : 有意差なし

表Ⅷ-4. ガスモチン（慢性胃炎）の使用成績調査での患者背景及び投与状況別の副作用発現一覧（つづき）

要因		症例数	副作用発現			χ^2 検定
			症例数	件数	発現頻度 (%)	
安全性評価対象		3,014	60	70	1.99	
既往歴	なし	1,865	28	32	1.50	p=0.018 *
	あり	1,095	31	36	2.83	
	不明	54	1	2	1.85	
合併症	なし	1,230	16	17	1.30	p=0.034 *
	あり	1,784	44	53	2.47	
投与前 肝機能	正常	1,765	41	49	2.32	p=0.533 N.S.
	軽度障害	206	7	7	3.40	
	中等度障害	44	0	0	0.00	
	高度障害	7	0	0	0.00	
	不明	992	12	14	1.21	
投与前 腎機能	正常	1,715	36	44	2.10	p=0.176 N.S.
	軽度障害	151	7	7	4.64	
	中等度障害	18	0	0	0.00	
	高度障害	21	1	1	4.76	
	不明	1,109	16	18	1.44	
既治療 （慢性胃炎 に対する 前治療薬）	なし	1,978	26	32	1.31	p=0.001 *
	あり	975	32	35	3.28	
	不明	61	2	3	3.28	
併用薬	なし	434	6	6	1.38	p=0.427 N.S.
	あり	2,580	54	64	2.09	
投与期間 #	1 週間未満	108	30	33	27.78	p=0.001 *
	1~2 週間未満	288	16	19	5.56	
	2~4 週間未満	1,300	8	9	0.62	
	4~8 週間未満	645	1	2	0.16	
	8~12 週間未満	276	0	0	0.00	
	12 週間以上（最長 575 日）	392	4	6	1.02	
	不明	5	1	1	20.00	
1 日投与量	5 mg	6	1	1	16.67	p=0.145 N.S.
	7.5 mg	46	2	4	4.35	
	10 mg	61	1	1	1.64	
	15 mg	2,891	56	64	1.94	
	20 mg	5	0	0	0.00	
	30 mg	5	0	0	0.00	
1 日分割 回数	1 回	6	2	2	33.33	-
	2 回	70	1	1	1.43	
	3 回	2,936	57	67	1.94	
	4 回	2	0	0	0.00	

: 副作用発現症例は副作用発現までの期間、その他は投与日数、* : p<0.05、N.S. : 有意差なし
 注) 慢性胃炎に伴う消化器症状に対し承認されている本剤の用法及び用量は、成人に 15mg/日を 3 回に分けて食前又は食後に経口投与である。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

げっ歯類に臨床通常用量の 100~330 倍 (30~100mg/kg/日) を長期間経口投与した試験 (ラット 104 週間、マウス 92 週間) において、腫瘍 (肝細胞腺腫及び甲状腺濾胞性腫瘍) の発生率の上昇が認められた。

(解説)

「IX-2-(4) がん原性試験」の項参照

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 安全性薬理試験

【中枢神経系に対する作用】

100mg/kg の高用量経口投与により、マウスで協調運動の抑制、ヘキサバルビタール睡眠時間の延長作用及び酢酸ライジングの抑制作用を示した。300mg/kg で皮膚の紅潮や姿勢の崩れ等の一般症状の変化と軽度の抗痙攣作用を示したが、自発運動量には作用を示さず、6mg/kg の静脈内投与でウサギの自発脳波に対して作用しなかった³³⁾。

また、D₂受容体遮断作用の指標となるマウスの条件回避反応、ラットの餌強化レバー押し反応及びイヌのアポモルフィン誘発嘔吐に対して、それぞれ 300、100 及び 10mg/kg の経口投与で作用を示さなかった¹³⁾。

【自律神経系に対する作用】

モルモット摘出心房標本でのアセチルコリンやノルアドレナリン反応に影響を及ぼさず、麻酔ネコのアセチルコリンやノルアドレナリン反応及び交感神経ならびに迷走神経電気刺激反応に対しても影響を及ぼさなかった³⁴⁾。

【呼吸・循環器系に対する作用】

3mg/kg 以上の静脈内投与により、麻酔イヌで血圧を一過性に下降させ、呼吸数と大腿動脈血流量を増加させた。心拍数は 10mg/kg で一過性に軽度減少したが、心電図は 10mg/kg で影響が認められなかった。一方、麻酔ネコでは 3mg/kg 以上で一過性に血圧上昇のみ示す例と、一過性に下降後上昇する例が認められ、心拍数は一過性に増加した。麻酔ラットでは 30mg/kg の静脈内 1 時間持続注入で心電図に影響を与えなかったが、対照薬のシサプリドは同じ用量で心電図上の QT 及び QTc 間隔を延長させた。覚醒ネコでは 60mg/kg の 1 日 2 回 7 日間の反復経口投与で、心拍数の増加に伴って RR 間隔を軽度短縮させた以外、心電図に著明な影響を与えなかった。シサプリドは 30mg/kg で QT 及び QTc 間隔を延長させた。モルモット摘出乳頭筋標本では 7×10^{-6} g/mL で活動電位に影響を与えなかったが、シサプリドは 5×10^{-7} g/mL 以上で 90% 再分極時間を延長させた。モルモット摘出心房標本では 10^{-5} g/mL 以上で自動収縮力ならびに律動数の減少が認められたが、覚醒ラットでは 100mg/kg の経口投与で心拍数のみ軽度減少した^{34,35)}。

【消化器系及び平滑筋に対する作用】

妊娠及び非妊娠ラット摘出子宮標本の自動収縮に対して、それぞれ 10^{-4} 及び 3×10^{-5} g/mL で抑制作用を示した³⁴⁾。

【血液系に対する作用】

In vitro でのコラーゲンによる血小板凝集を 10^{-4} g/mL で抑制したが ADP 凝集には作用を示さず、また、血液凝固系に対しても作用を示さなかった³⁴⁾。

【腎機能に対する作用】

100mg/kg 以上の高用量経口投与により、生食負荷ラットで尿量ならびに尿中 Cl⁻排泄量を減少させ、更に 300mg/kg では尿中 Na⁺ならびに K⁺排泄量を減少させた³⁴⁾。

(3) その他の薬理試験

ラットの胆汁分泌や神経筋接合部に作用せず、ウサギにおける局所麻酔及び刺激作用も認められなかった³⁴⁾。

また、主代謝物の4-フルオロベンジル基脱離体はモルモット摘出心房標本で 10^{-5} g/mL により自動収縮律動数を減少し 3×10^{-5} g/mL により律動数ならびに収縮力を減少した。

10^{-5} g/mL 以上でモルモット摘出心房におけるノルアドレナリン反応を増強し、 3×10^{-5} g/mL でアセチルコリン反応を抑制した。非妊娠ラット摘出子宮標本では 10^{-4} g/mL 以下で自動収縮に作用を示さなかった。*in vitro* でのコラーゲンによる血小板凝集を 10^{-4} g/mL で抑制したが、ADP 凝集には作用を示さず、また、血液凝固系に対しても作用を示さなかった³⁶⁾。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

動物種・性		LD ₅₀ (mg/kg)		
		経口	皮下	腹腔内
マウス ³⁷⁾	雄	>3,000	>1,000	>1,000
	雌	≧3,000	>1,000	914
ラット ³⁷⁾	雄	>3,000	>1,000	>1,000
	雌	1,905	>1,000	>1,000
イヌ ³⁷⁾	雄	>400	—	—
	雌	>400	—	—

(2) 反復投与毒性試験

雌雄ラットに 3、30、300mg/kg/日及び雄ラットに 1,000mg/kg/日、ビーグル犬に 12.5、50、200mg/kg/日を 13 週間経口投与した試験で、雌ラット 30mg/kg/日で肝臓及び腎臓の相対重量増加、血漿中総コレステロール及びリン脂質の上昇、貧血傾向等が認められ、雌雄 300mg/kg/日で上記の変化に加えて流涎、脾臓の重量増加、肝細胞の腫大と色素沈着等が、また、肝臓の電顕所見では滑面小胞体の増生が認められ、雄 1,000mg/kg/日でさらに肺の重量増加等が認められた。イヌ 50mg/kg/日で嘔吐、流涎、軟便あるいは下痢、摂餌量の減少、血漿中トリグリセリドの上昇、ならびに肝重量の増加が認められ、200mg/kg/日で上記の変化に加えて血漿中 ALP の上昇が認められた。

亜急性毒性試験における無影響量は、雄ラット 30mg/kg/日、雌ラット 3mg/kg/日、イヌ 12.5mg/kg/日であった^{38,39)}。

ラットに 10、50、250mg/kg/日、ビーグル犬に 5、15、45mg/kg/日を 26 週間経口投与した試験において、雌雄ラット 50mg/kg/日で肝細胞腫大、骨髄でのマクロファージの増加、雌に肝細胞での色素沈着が、雌雄 250mg/kg/日で上記の変化に加えて流涎、血漿中総コレステロール及びリン脂質の上昇が認められた。雌イヌ 15mg/kg/日で肝重量の増加が、雌雄 45mg/kg/日では貧血傾向が、雌に肝重量の増加が認められた。慢性毒性試験における無影響量は、ラット 10mg/kg/日、雄イヌ 15mg/kg/日、雌イヌ 5mg/kg/日であった⁴⁰⁾。

(3) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験において変異原性は認められなかった⁴¹⁾。

(4) がん原性試験

マウス 92 週間、ラット 104 週間のがん原性試験において、雄マウス及び雌ラットの高用量（雄マウス：100mg/kg/日、雌ラット：30mg/kg/日）で肝細胞腺腫発生率の上昇及び雄ラットの高用量（100mg/kg/日）で甲状腺濾胞性腫瘍発生率の上昇がそれぞれ認められた。

変異原性が認められないこと及び肝薬物代謝酵素活性の測定結果よりフェノバルビタール型の肝薬物代謝酵素誘導物質と判断されることから、肝細胞腺腫発生率の上昇は、フェノバルビタール型のプロモーター活性に基づくと考えられる。肝薬物代謝酵素誘導作用はマウス、ラットのげっ歯類ではみられたが、フェノバルビタールより軽度であり、イヌ、サルにおいては臨床用量の約 10 倍量でもみられなかった。

甲状腺濾胞性腫瘍発生率の上昇についても、肝臓のチロキシン代謝酵素を誘導し、チロキシン代謝を亢進して、甲状腺刺激ホルモンを上昇させるというフェノバルビタールと同様の機序に基づくと考えられる。ラットは正常状態でも甲状腺の機能がヒトより亢進した状態にあることから、血中甲状腺ホルモンによる甲状腺刺激ホルモンの上昇を介した甲状腺濾胞性腫瘍を容易に惹起する動物種と考えられている。

これらのことから、マウス、ラットの肝細胞腺腫発生率の上昇及びラットの甲状腺濾胞性腫瘍発生率の上昇は、ヒトに対する発がんの危険性を示唆しているものでないと判断される⁴²⁾。

(5) 生殖発生毒性試験

ラットの雄に 10、100、1,000mg/kg/日を、雌に 3、30、300mg/kg/日を経口投与した妊娠前及び妊娠初期投与試験において、雄親動物の 1,000mg/kg/日と雌親動物の 300mg/kg/日でも生殖能力及び胎児の発生に影響は認められなかった⁴³⁾。

ラットに 3、30、300mg/kg/日を経口投与した胎児の器官形成期投与試験において、300mg/kg/日で胎児に過剰 14 肋骨の発生率の増加と化骨遅延が認められたが、その他には胎児及び出生児に影響は認められず、催奇形性は認められなかった⁴⁴⁾。

ウサギに 5、25、125mg/kg/日を経口投与した胎児の器官形成期投与試験において、25mg/kg/日で 1 例に流産の徴候と考えられる膈口からの血液様物の排泄、125mg/kg/日で 1 例に流産が認められたが、胎児への影響はなく、催奇形性は認められなかった⁴⁵⁾。

ラットに 3、30、300mg/kg を経口投与した周産期及び授乳期投与試験において、300mg/kg/日で出生児に体重増加抑制、眼瞼開裂及び精巣下降のわずかな遅延が認められたが、その他には妊娠、分娩、哺育、出生児の成長、発達に影響は認められなかった⁴⁶⁾。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

・モルモット、マウス、ウサギを用いた抗原性試験において、免疫原性及びアレルギー誘発原性は認められなかった⁴⁷⁾。

・主代謝物（4-フルオロベンジル基脱離体）の急性毒性：

主代謝物をマウスに腹腔内投与したときの LD₅₀ 値は雄 279mg/kg、雌 264mg/kg であった。

主代謝物の急性毒性は、主薬よりも強かったが、毒性所見は類似した。静脈内投与による主代謝物の急性最小致死量（110.7μmol/kg）は、主薬の約 1.7 倍（65.1μmol/kg）であったことから、腹腔内投与でみられた主代謝物との致死毒性の差は、主として両物質の水への溶解度の差異及び腹腔内からの吸収速度の差によるものと考えられる⁴⁸⁾。

・光学異性体の急性毒性：

光学異性体をラットに経口投与したときの LD₅₀ 値は、R 体が雄約 1,000mg/kg、雌 561mg/kg、S 体が雄約 1,000mg/kg、雌 445mg/kg であった。

急性毒性ならびに毒性所見は、光学異性体である R 体と S 体で類似した⁴⁹⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：該当しない
有効成分：該当しない

2. 有効期間

有効期間：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：後発品あり
同効薬：メトクロプラミド、ドンペリドン、トリメブチンマレイン酸塩、イトプリド塩酸塩、等

7. 国際誕生年月日

1998年6月30日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ガスモチン錠 5mg	1998年6月30日	21000AMZ00660	1998年9月25日	1998年10月
ガスモチン錠 2.5mg	1998年6月30日	21000AMZ00659	1998年9月25日	1998年10月

ガスモチン散 1%

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名 ガスモチン散	1998年6月30日	21000AMZ00658	1998年9月25日	1998年10月
販売名変更 ガスモチン散 1%	2009年7月1日 (代替新規承認)	22100AMX01778	2009年9月25日	2009年10月

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能又は効果、用法及び用量追加年月日：2009年4月22日

[効能又は効果]

○経口腸管洗浄剤によるバリウム注腸 X 線造影検査前処置の補助

[用法及び用量]

通常、成人には、経口腸管洗浄剤の投与開始時にモサプリドクエン酸塩として 20mg を経口腸管洗浄剤(約 180mL)で経口投与する。また、経口腸管洗浄剤投与終了後、モサプリドクエン酸塩として 20mg を少量の水で経口投与する。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

【慢性胃炎に伴う消化器症状（胸やけ、悪心・嘔吐）】

再審査結果通知年月日：2008年6月17日

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（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。

【経口腸管洗浄剤によるバリウム注腸 X 線造影検査前処置の補助】

再審査結果通知年月日：2015年6月25日

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（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

【慢性胃炎に伴う消化器症状（胸やけ、悪心・嘔吐）】

再審査期間：6年 1998年6月30日～2004年6月29日（終了）

【経口腸管洗浄剤によるバリウム注腸 X 線造影検査前処置の補助】

再審査期間：4年 2009年4月22日～2013年4月21日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

長期投与に上限が設けられている医薬品に該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ガスマチン錠 5mg	2399010F2024	2399010F2024	105071401	610421335
ガスマチン錠 2.5mg	2399010F1028	2399010F1028	105070701	610421334
ガスマチン散 1%	2399010B1034	2399010B1034	105069101	620506901

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI . 文献

1. 引用文献

- 1)野見山哲ほか: 臨床医薬. 1990; 6: 875-892
- 2)降旗謙一ほか: 診療と新薬. 2009; 46: 262-271
- 3)三好秋馬ほか: 臨床医薬. 1990; 6: 2295-2310
- 4)三好秋馬ほか: 臨床医薬. 1998; 14: 1025-1036
- 5)三好秋馬ほか: 臨床医薬. 1998; 14: 1069-1090
- 6)今井 裕ほか: 診療と新薬. 2009; 46: 689-700
- 7)三好秋馬ほか: 臨床医薬. 1998; 14: 1037-1053
- 8)杉野吉則ほか: 日本大腸検査学会雑誌. 2008; 25: 99-114
- 9)巽 数富ほか: 臨床医薬. 2006; 22: 1043-1053
- 10)及川達也ほか: 臨床医薬. 2005; 21: 831-837
- 11)加藤貴雄ほか: 臨床医薬. 1999; 15: 753-763
- 12)Yoshida N., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1991; 257: 781-787 (PMID: 2033519)
- 13)社内資料: 薬効薬理 (2009年4月22日承認、CTD2.6.2)
- 14)Inui A., et al.: Jpn. J. Pharmacol. 2002; 90: 313-320 (PMID: 12501007)
- 15)金泉年郁ほか: 日本平滑筋学会雑誌. 1990; 26: 161-174
- 16)須山哲次ほか: 内科宝函. 1993; 40: 175-183
- 17)森影一夫ほか: 第2回日本国際消化管運動研究会抄録. 2000; 1-40
- 18)Mine Y., et al.: J. Pharmacol. Sci. 2009; 110: 415-423 (PMID: 19602846)
- 19)Yoshida N., et al.: Neurogastroenterol. Mot. 1994; 6: 197-204
- 20)吉田直之ほか: 薬理と治療. 1993; 21: 3029-3039
- 21)井上正規ほか: 臨床医薬. 1991; 7: 2019-2029
- 22)早川 滉ほか: 臨床医薬. 1992; 8: 639-645
- 23)Yoshida N., et al.: Arzneim. -Forsch. /Drug Res. 1993; 43: 1078-1083 (PMID: 8267674)
- 24)社内資料: 薬効薬理 (Mosaprideおよびそのエナンチオマーの薬効薬理)
- 25)Sakashita M., et al.: Arzneim. -Forsch. /Drug Res. 1993; 43: 867-872 (PMID: 8216445)
- 26)Matsumoto S., et al.: Arzneim. -Forsch. /Drug Res. 1993; 43: 1084-1094 (PMID: 8267675)
- 27)Sakashita M., et al.: Arzneim. -Forsch. /Drug Res. 1993; 43: 859-863 (PMID: 8216443)
- 28)社内資料: 薬物動態試験
- 29)Sakashita M., et al.: Arzneim. -Forsch. /Drug Res. 1993; 43: 864-866 (PMID: 8216444)
- 30)Matsumoto S., et al.: Arzneim. -Forsch. /Drug Res. 1993; 43: 1095-1102 (PMID: 8267676)
- 31)社内資料: 代謝酵素 (2009年4月22日承認、CTD2.6.4)
- 32)稲田俊雄ほか: 臨床医薬. 2000; 16: 921-926
- 33)木井由秀ほか: 応用薬理. 1993; 46: 45-50
- 34)木井由秀ほか: 応用薬理. 1993; 46: 51-61
- 35)社内資料: 安全性薬理試験
- 36)社内資料: 一般薬理試験
- 37)矢寺成次ほか: 薬理と治療. 1993; 21: 3343-3350
- 38)沖本一夫ほか: 薬理と治療. 1993; 21: 3351-3378
- 39)矢寺成次ほか: 薬理と治療. 1993; 21: 3379-3395
- 40)社内資料: 慢性毒性試験
- 41)松岡信男ほか: 薬理と治療. 1993; 21: 3491-3500
- 42)社内資料: がん原性試験
- 43)船橋 斉ほか: 薬理と治療. 1993; 21: 3411-3422
- 44)船橋 斉ほか: 薬理と治療. 1993; 21: 3423-3445
- 45)船橋 斉ほか: 薬理と治療. 1993; 21: 3469-3479
- 46)船橋 斉ほか: 薬理と治療. 1993; 21: 3447-3468

47)松井幸春ほか: 薬理と治療. 1993; 21: 3481-3489

48)社内資料: 腹腔内投与毒性試験

49)社内資料: 経口投与毒性試験

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

中国、韓国、タイ、フィリピン、ベトナム、ミャンマー、カンボジアで発売されている。(2020年2月時点)

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

個別に照会すること

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること

2. その他の関連資料

該当資料なし



製造販売元
住友ファーマ株式会社
〒541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-8

〈製品に関するお問い合わせ先〉
くすり情報センター
TEL 0120-034-389
受付時間／月～金 9:00～17:30(祝・祭日を除く)
<https://sumitomo-pharma.jp/>