

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

消化管運動賦活剤

イトプリド塩酸塩錠

ガナトン[®]錠50mg**Ganaton[®] Tablets 50mg**

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1錠中 イトプリド塩酸塩 50mg
一般名	和名：イトプリド塩酸塩（JAN） 洋名：Itopride hydrochloride（JAN、INN）
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：1995年6月30日 薬価基準収載年月日：1995年8月25日 販売開始年月日：1995年9月1日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元： マイランEPD合同会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	マイランEPD合同会社 くすり相談室 フリーダイヤル 0120-938-837 医療関係者向けホームページ http://www/mylan.co.jp/

本IFは2020年3月改訂の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 —日本病院薬剤師会—

(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、IF 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IFの位置付け、IF記載様式、IF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IF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IF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IFが速やかに提供されることとなった。最新版のIF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IF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IF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て、「IF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. IFとは

IF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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF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IF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IF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。

IF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. IFの利用にあたって

電子媒体のIF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IFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF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、IF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、IF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、IF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

IF 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。IF 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 IF 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、IF 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	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2
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.....	5
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形.....	7
2. 製剤の組成.....	7
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	7
4. 力価.....	8
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8
9. 溶出性	8
10. 容器・包装	9
11. 別途提供される資材類.....	9
12. その他.....	9

V. 治療に関する項目	10
1. 効能又は効果.....	10
2. 効能又は効果に関連する注意.....	10
3. 用法及び用量.....	10
4. 用法及び用量に関連する注意.....	10
5. 臨床成績.....	10
VI. 薬効薬理に関する項目	13
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	13
2. 薬理作用	13
VII. 薬物動態に関する項目	20
1. 血中濃度の推移	20
2. 薬物速度論的パラメータ	21
3. 母集団（ポピュレーション）解析	22
4. 吸収.....	22
5. 分布.....	22
6. 代謝.....	26
7. 排泄.....	27
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	31
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	33
10. 過量投与	33
11. 適用上の注意.....	34
12. その他の注意.....	34
IX. 非臨床試験に関する項目	35
1. 薬理試験	35
2. 毒性試験	35

X. 管理的事項に関する項目	38
1. 規制区分	38
2. 有効期間	38
3. 包装状態での貯法	38
4. 取扱い上の注意	38
5. 患者向け資材	38
6. 同一成分・同効薬	38
7. 国際誕生年月日	38
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	38
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	38
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	38
11. 再審査期間	39
12. 投薬期間制限に関する情報	39
13. 各種コード	39
14. 保険給付上の注意	39
XI. 文献	40
1. 引用文献	40
2. その他の参考文献	40
XII. 参考資料	41
1. 主な外国での発売状況	41
2. 海外における臨床支援情報	41
XIII. 備考	42
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	42
2. その他の関連資料	42

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ガナトン錠 50mg は、1987 年にマイラン EPD 合同会社で創製された、イトプリド塩酸塩を主成分とする消化管運動賦活剤である。

マイラン EPD 合同会社では、消化管運動賦活作用と制吐作用を有する副作用の少ない薬剤の開発を目的として、一連のベンズアミド誘導体のなかで構造展開を行った。その結果、ドパミン D₂ 受容体拮抗作用とアセチルコリンエステラーゼ阻害作用との協力による消化管運動賦活作用を示し、加えて制吐作用も有するが、ドパミン D₂ 受容体拮抗作用に基づく錐体外路症状やプロラクチン分泌亢進による乳汁分泌や女性化乳房などの副作用の少ないイトプリド塩酸塩を開発するに至った。

2. 製品の治療学的特性

(1) ドパミン D₂ 受容体拮抗作用とアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を併せもつ薬剤である。
(「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)

(2) 上部消化管に対して優れた運動賦活作用を有する。
・ 上部消化管に選択的に作用する (イヌ)。
・ 食後期の胃排出能を促進する (ヒト、イヌ、ラット)。
・ 空腹期の消化管運動に作用を示さない (イヌ)。
・ 制吐作用を併有する (イヌ)。
(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

(3) 慢性胃炎に伴う腹部膨満感、食欲不振、悪心、嘔吐、胸やけなどに優れた改善作用を示す。
(「V. 1. 効能又は効果」の項参照)

(4) 胃酸分泌 (ラット)、血清ガストリン値 (ヒト) には影響を与えない。
(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

(5) 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、肝機能障害、黄疸があらわれることがある。
(「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

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

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

ガナトン[®]錠 50mg

(2) 洋名

Ganaton[®]Tablets50mg

(3) 名称の由来

Gastromotility of natural tone (自然な胃の運動)

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

イトプリド塩酸塩 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

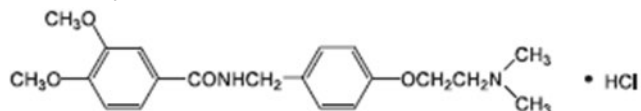
Itopride hydrochloride (JAN)

Itopride (INN)

(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: $C_{20}H_{26}N_2O_4 \cdot HCl$

分子量: 394.90

5. 化学名 (命名法) 又は本質

N-[*p*-[2-(dimethylamino)ethoxy]benzyl]veratramide hydrochloride

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号: HSR-803

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～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

水に極めて溶けやすく、メタノール又は氷酢酸に溶けやすく、エタノールにやや溶けにくく、無水酢酸又はエーテルにほとんど溶けない。

各種溶媒に対する溶解性 (20±5℃)

溶媒名	イトプリド塩酸塩 1g を溶かすに要した溶媒量 (mL)	日本薬局方の溶解性の表現
水	0.5	極めて溶けやすい
メタノール	9.9	溶けやすい
酢酸 (100)	2.2	溶けやすい
エタノー (95)	35	やや溶けにくい
エタノール (99.5)	800	溶けにくい
アセトニトリル	2980	極めて溶けにくい
無水酢酸	10000 以上	ほとんど溶けない
アセトン	10000 以上	ほとんど溶けない
酢酸エチル	10000 以上	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	10000 以上	ほとんど溶けない
ヘキサン	10000 以上	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

臨界相対湿度：25℃ 90%RH

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：193～198℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=8.72 (三級アミノ基)

(6) 分配係数

25°Cにおける分配係数

1-オクタノール／緩衝液	
pH	分配係数
2.05	0.046
4.18	0.064
5.93	0.26
7.40	5.7
8.98	>97
9.88	>97

(7) その他の主な示性値

水溶液（1→10）の pH：4.0～5.0

2. 有効成分の各種条件下における安定性

○粉末状態

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/75% RH/ 室内散乱光下/ (9hr/日)	ポリエチレン袋包装	36 ヶ月	変化なし
苛酷試験	50°C	ガラス瓶（密栓）	3 ヶ月	変化なし
	25°C/84% RH	ガラスシャーレ（ふた開放）		
	40°C/75% RH	ガラスシャーレ（ふた開放）		
	蛍光灯照射 3500lx	ガラスシャーレ（ふた開放） [ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆う]	28 日	

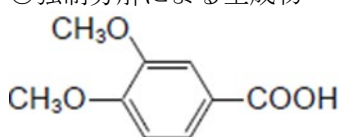
試験項目：性状、確認試験、融点、純度試験、乾燥減量、含量、TLC（TLC は苛酷試験のみ実施）

○溶液・懸濁液状態 (10 mg/mL)

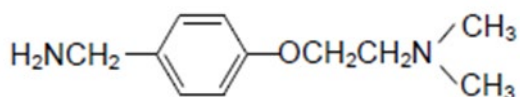
試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
強制分解試験	水溶液 50℃	無色アンプル	7 日	変化なし
	0.1mol/L HCl 溶液 50℃			加水分解物 I を 0.3%、加水分解物 II を 0.5% 生成した。
	0.1mol/L NaOH 懸濁液 50℃			加水分解物 I を 0.7%、加水分解物 II を 1.1% 生成した。
	水溶液 蛍光灯照射 1000lx		28 日	光分解物を 0.2% 生成した。

試験項目：外観、pH、紫外可視吸収スペクトル、含量、TLC

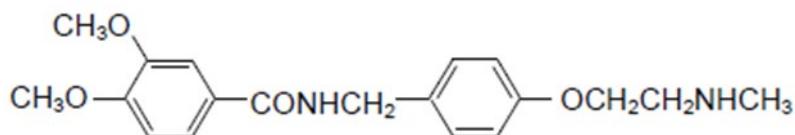
○強制分解による生成物



加水分解物 I



加水分解物 II



光分解物

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

- (1) クエン酸・酢酸試液による呈色反応
- (2) 紫外可視吸光度測定法
- (3) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)
- (4) 塩化物の定性反応

定量法

電位差滴定法 (0.1mol/L 過塩素酸による滴定)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

外形			色調等
上面	下面	側面	
			白色 割線入り フィルムコーティング錠
直径 7.3mm	厚さ 3.1mm	重量 130mg	

(3) 識別コード

HC803 (錠剤本体、PTP)

(4) 製剤の物性

崩壊性：日局崩壊試験法により試験するとき、10分以内に崩壊する。

(方法) 崩壊試験法の操作法 (2)

条件：試験液 水
補助盤 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	ガナトン錠 50mg
有効成分	1錠中 イトプリド塩酸塩 50mg
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、カルメロース、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、マクロゴール 6000、酸化チタン、カルナウバロウ

(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

原薬の粉末状態での長期保存試験及び苛酷試験において、分解物の生成は認められない。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/75%RH/ 室内散乱光下 (9hr/日)	PTP 包装 ポリエチレン瓶包装	36 ヶ月	変化なし
加速試験	40°C/75%RH	ポリエチレン瓶包装	6 ヶ月	変化なし
苛酷試験	50°C	ガラスシャーレ (ふた付き)	3 ヶ月	変化なし
	25°C/84%RH	ガラスシャーレ (ふた付き)		崩壊試験 において わずかに 遅延を認 める以外 変化なし
	40°C/75%RH	ガラスシャーレ (ふた付き)		
	蛍光灯照射 3500lx	ガラスシャーレ (ふた開放) [ポリ塩化ビニリデン製フィルムで 覆う]	28 日	変化なし

試験項目：性状、確認試験、崩壊試験、含量、TLC（TLC は加速及び苛酷試験で実施）

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

日局溶出試験法パドル法により試験するとき、30 分間の溶出率は 75%以上である。

条件：回転数 50rpm

試験液 水

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

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

500錠 [10錠 (PTP) ×50]

1000錠 [10錠 (PTP) ×100]

1000錠 [瓶、バラ]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP包装

PTPシート：ポリプロピレン、アルミニウム箔

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

バラ包装

ボトル：高密度ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

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

慢性胃炎における消化器症状（腹部膨満感、上腹部痛、食欲不振、胸やけ、悪心、嘔吐）

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはイトプリド塩酸塩として1日150mgを3回に分けて食前に経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜減量する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

忍容性試験

健康成人男子27名（3名はプラセボ錠投与）を対象として本剤10～200mgを単回投与した結果、いずれの投与量においても本剤に起因すると考えられる自覚症状、血圧、脈拍、心電図及び臨床検査値の異常変動は認められなかった。また健康成人男子9名（3名はプラセボ錠投与）に対して100mgを、1日3回、7日間連続投与した結果、1例に軽度の頭重感、頭痛が認められたが、それ以外に臨床的異常は認められなかった。なお、血中プロラクチンは、200mg単回投与、反復投与で若干の上昇がみられたが、正常値内の変動で回復性のものであった¹⁾。

注) 本剤の承認されている用法・用量は1日150mg（分3）である。

(3) 用量反応探索試験

上腹部または下腹部消化器症状を有する慢性胃炎などの患者 111 例を対象に本剤 150mg/日（分3）または 300mg/日（分3）を 2 週間、毎食前に経口投与した結果、慢性胃炎の最終全般改善度は「中等度改善」以上の改善率で 150mg 群では 71.1%（32/45 例）、300mg 群では 66.7%（30/45 例）であった。各症状別の改善度では、いずれの用量においても胸やけ、悪心、嘔吐などの上腹部症状が、便秘などの下腹部症状に比べてやや高かった。また概括安全度で「安全」と判断された症例は 150mg 群では 93.0%（53/57 例）、300mg 群では 90.7%（49/54 例）で、両群ともに有用性が認められた²⁾。

注) 本剤の承認されている用法・用量は 1 日 150mg（分3）である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内第Ⅱ相試験

上腹部消化管症状を訴えた慢性胃炎患者 186 例を対象とした本剤 75mg/日（1 回 25mg、1 日 3 回）、150mg/日（1 回 50mg、1 日 3 回）および 300mg/日（1 回 100mg、1 日 3 回）の 3 群における二重盲検比較試験において、「中等度改善」以上を示した有効率はそれぞれ 53.3%、75.0% および 65.7% であった。副作用発現率は、75mg 群で 4.8%（3/63 例）、300mg 群で 1.4%（1/72 例）であった。発現した副作用は、口渇、下痢、腹痛、しゃっくり、イライラ感、睡眠障害であった³⁾。

2) 安全性試験

①国内第Ⅲ相試験

慢性胃炎患者 111 名を対象とした二重盲検比較試験において、本剤 150mg/日（1 回 50mg、1 日 3 回）投与群における「中等度改善」以上を示した有効率は 79.3% であった。副作用発現率は 3.3%（4/120 例）であった。発現した副作用は、頭痛、下痢、疲労感、胸背部痛、頭がボーッとするであった⁴⁾。

②無作為化並行用量反応試験

腹部膨満感、胸やけ、食欲不振、悪心、嘔吐などの消化器症状を訴えた慢性胃炎などの患者 204 名を対象に本剤 75mg/日（分3）、150mg/日（分3）及び 300mg/日（分3）を 2 週間、毎食前に経口投与し二重盲検群間比較試験を行った結果、慢性胃炎の最終全般改善度は「中等度改善」以上の改善率で 75mg 群で 53.3%（32/60 例）、150mg 群では 75.0%（42/56 例）、300mg 群では 65.7%（46/70 例）と χ^2 検定で 3 群間に有意差が認められ、150mg 群が最も高い改善率であった。また、概括安全度で「安全」と判断された症例は 75mg 群では 95.2%（60/63 例）、150mg 群では 100%（59/59 例）、300mg 群では 97.2%（70/72 例）と 3 群とも高い安全性を示した。その結果、本剤の至適用量は 150mg/日・分3 と判断された³⁾。

注) 本剤の承認されている用法・用量は 1 日 150mg（分3）である。

③比較試験

慢性胃炎と診断され、上腹部の消化器症状を有する患者 251 例を対象に、本剤 150mg/日（分3）及び対照薬を 2 週間経口投与し二重盲検群間比較試験を行った結果、本剤の臨床的有用性が認められた。本剤投与群の最終全般改善度の改善率は「中等度改善」以上で、79.3%（88/111 例）であった。副作用及び臨床検査値の異常変動は、臨床上特に問題となるものはなく、最終全般改善度と概括安全度を総合的に勘案して評価した有用度の有用率は「有用」以上で、74.6%（85/114 例）であった⁴⁾。

(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

使用成績調査・特別調査における改善率（最終全般改善度）は93.4～100.0%であった。なお、小児については13件が収集されたが、慢性胃炎での使用が1例もなかったため、有効性評価例は0例であった。

調査毎の最終全般改善度

		改善	不変	悪化	計	改善率 (%)
使用成績調査		5001	239	16	5256	95.1
特別調査	小児	0	0	0	0	—
	高齢者	208	11	1	220	94.5
	妊産婦	27	0	0	27	100.0
	腎機能障害	99	6	1	106	93.4
	肝機能障害	212	9	0	221	95.9

<有効例の定義>

有効性は、本剤の投与開始時、投与中及び投与終了時（効果判定時）に代表的な症状の重症度を基準（重度、中等度、軽度、なし）に従い判定し、各症状の臨床経過を勘案して、全般改善度として「改善」、「不変」、「悪化」の3段階評価又は「判定不能」として担当医師が判定した。

<集計・解析方法>

「改善率」は「改善」の症例数を「判定不能」を除く総症例数で算出した。

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

臨床効果

承認時における一般臨床試験及び二重盲検比較試験の結果、慢性胃炎の消化器症状に対する本剤の改善率は次のとおりであり、有効性が認められている^{2)、3)、4)、5)、6)、7)、8)、9)、10)、11)}。

<総合評価>

疾患名	改善率 (%)	
	中等度改善以上	軽度改善以上
慢性胃炎	77.6% (277/357 例)	90.8% (324/357 例)

<症状別改善度>

疾患名	改善率 (%)	
	中等度改善以上	軽度改善以上
腹部膨満感	64.2% (149/232 例)	86.2% (200/232 例)
食欲不振	66.7% (94/141 例)	90.1% (127/141 例)
悪心	69.8% (90/129 例)	86.0% (111/129 例)
嘔吐	71.0% (22/ 31 例)	83.9% (26/ 31 例)
胸やけ	62.2% (74/119 例)	79.0% (94/119 例)
上腹部痛	66.5% (139/209 例)	82.8% (173/209 例)

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

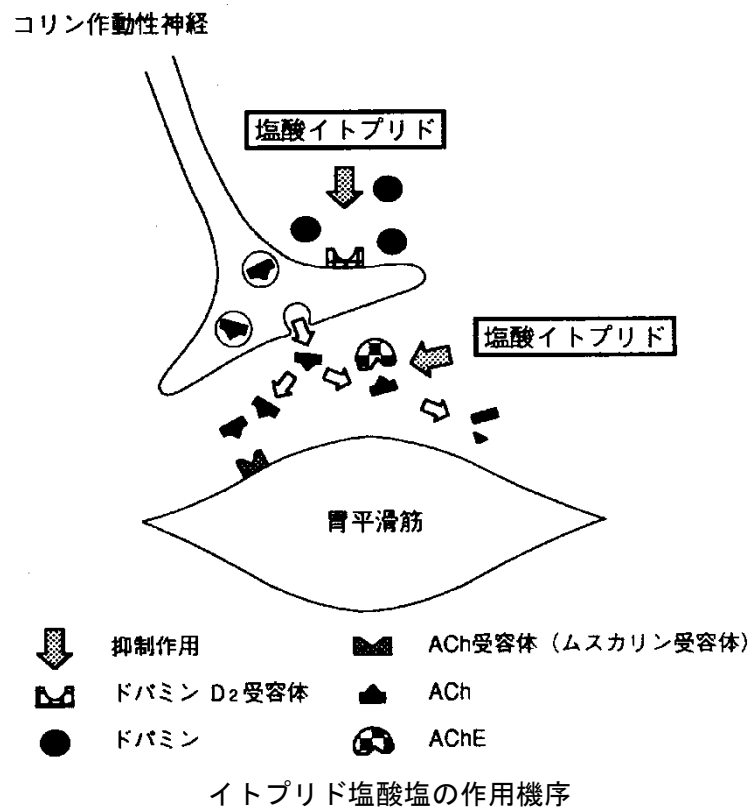
メトクロプラミド、ドンペリドン、モサプリドクエン酸塩水和物

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の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

イトプリド塩酸塩はドパミン D₂ 受容体拮抗作用によりアセチルコリン (ACh) 遊離を促し、更にアセチルコリンエステラーゼ (AChE) 阻害作用を有しており、遊離された ACh の分解を阻害する。これらの協力作用により消化管運動亢進作用を示す¹²⁾。



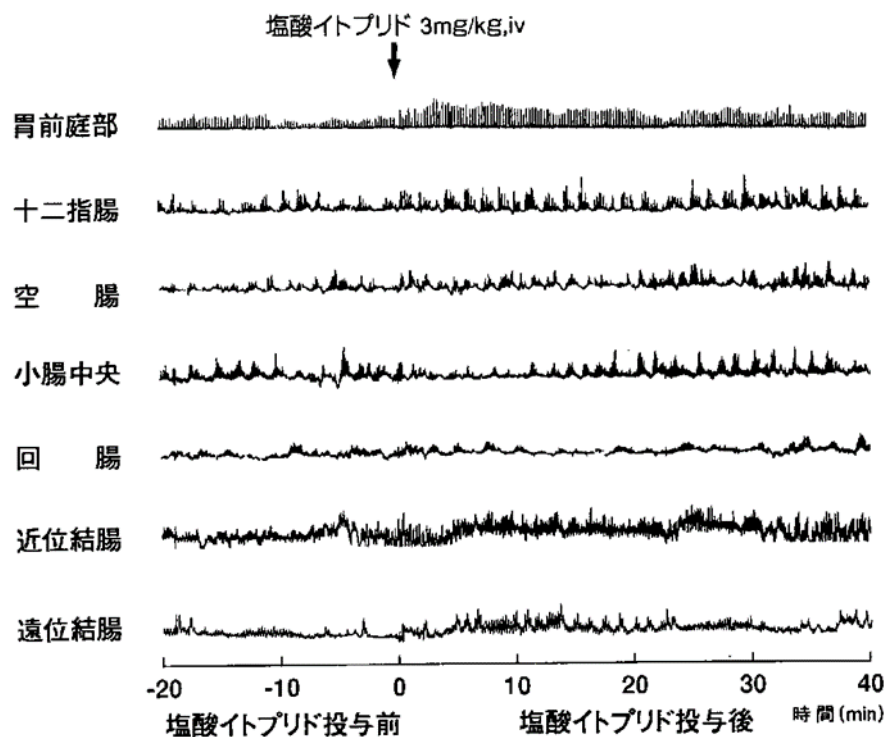
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 消化管運動亢進作用

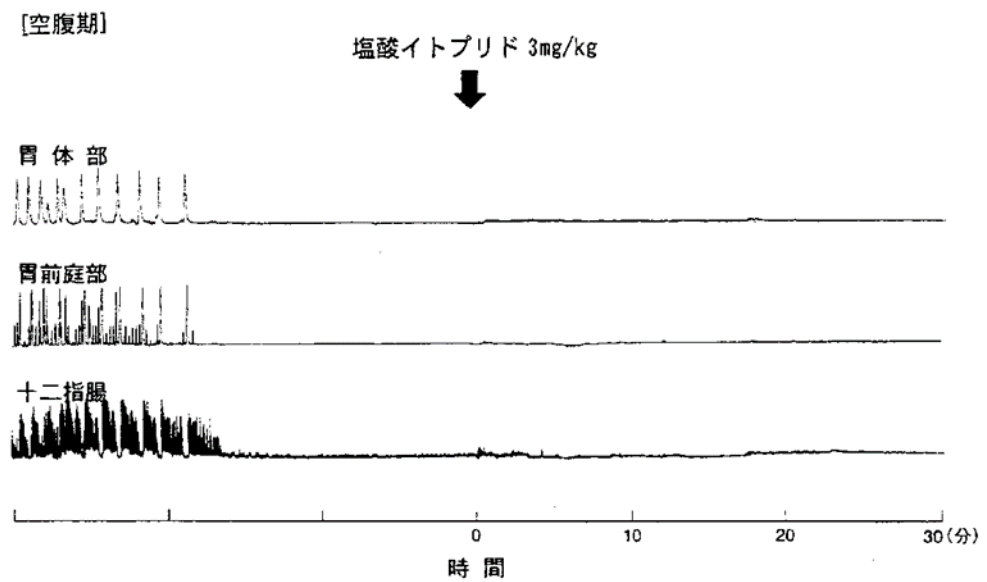
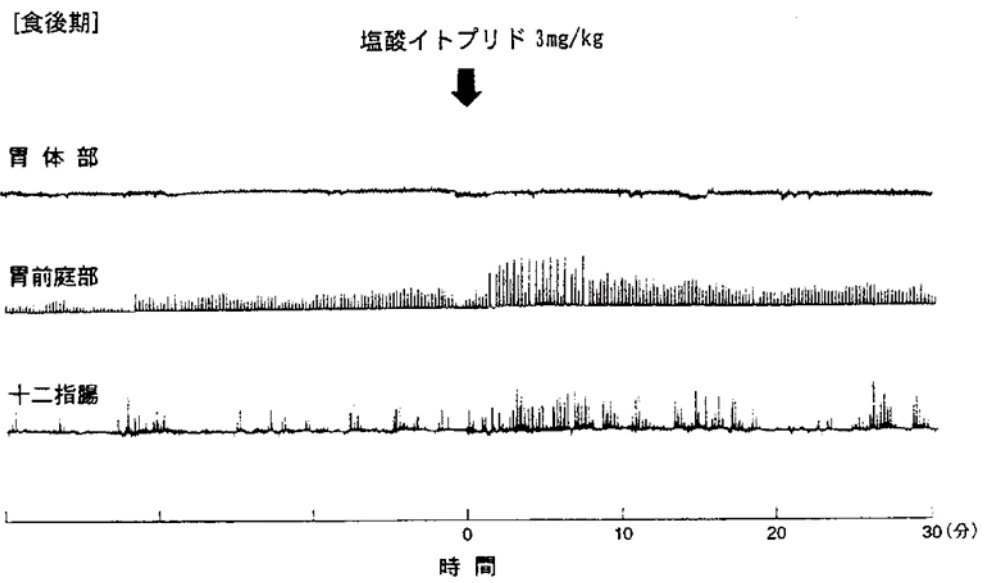
食後期（食物摂取後）のイヌにイトプリド塩酸塩を静脈内投与すると、上部（胃・十二指腸）および下部（結腸）消化管において運動亢進作用が認められた。

また、食後期のイヌにイトプリド塩酸塩を静脈内投与すると、胃前庭部・十二指腸において著明な収縮運動の亢進が認められたが、空腹期（食物摂取前）のイヌにおいては、消化管運動に影響を与えなかった。

無麻酔イヌにおいては胃運動を用量依存的に亢進する¹²⁾、¹³⁾。



イトプリド塩酸塩の消化管運動に対する亢進作用（食後期イヌ、静脈内）



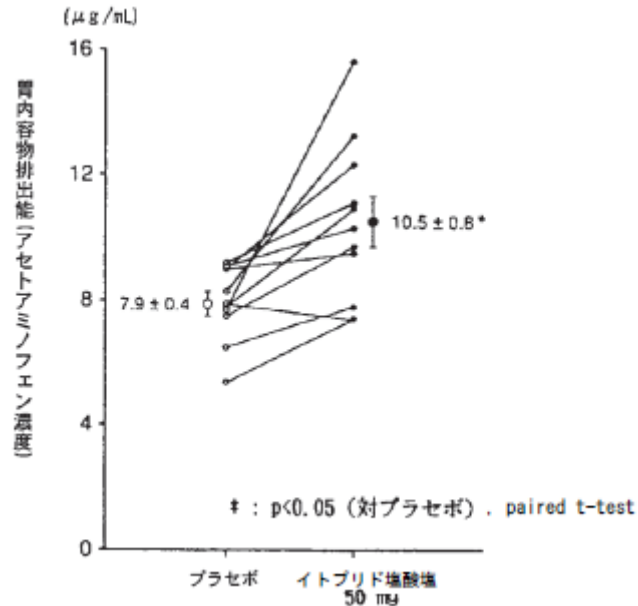
イトプリド塩酸塩の消化管運動に対する作用（イヌ、静脈内）

2) 胃内容物排出能促進作用

胃内容物排出の遅延した慢性胃炎患者にイトプリド塩酸塩を経口投与すると、胃内容物排出能は促進した。この時、血清ガストリン値には影響を与えなかった。

動物実験において、イヌにイトプリド塩酸塩を経口投与すると、胃内容物排出能は促進した。また、ラットの胃内容物排出能も促進させた。

ヒト、イヌ、ラットにおいて胃内容物排出能を亢進する^{14)、15)}。



イトプリド塩酸塩の慢性胃炎患者の胃内容物排出能に対する促進作用
(アセトアミノフェン法、45 分値、平均値±標準誤差、n=11)

イトプリド塩酸塩の胃内容物排出能に対する促進作用 (イヌ、経口)

薬物	用量 (mg/kg)	血中アセトアミノフェン濃度 (μg/mL)		
		15分後	30分後	60分後
コントロール	0	3.5 ± 1.1	5.7 ± 1.3	5.6 ± 0.8
イトプリド塩酸塩	10	8.2 ± 3.6	8.8 ± 3.4	5.8 ± 1.5
	30	9.9 ± 2.3*	12.7 ± 2.1*	11.6 ± 1.7*

(平均値±標準誤差、* : p < 0.05 対コントロール群、n=7、student の t-検定)

3) ドパミン D₂ 受容体拮抗作用

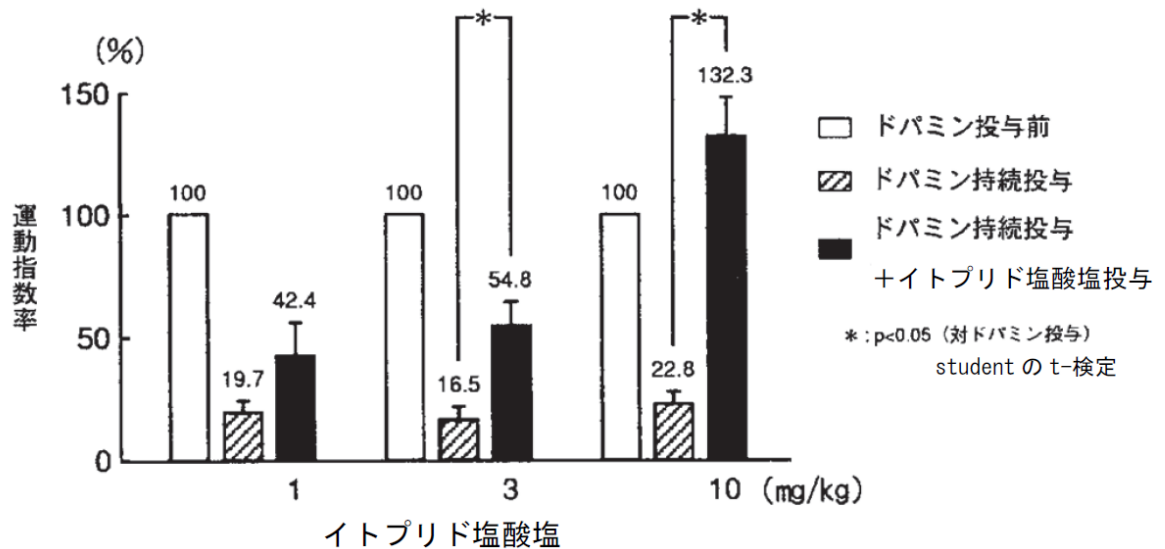
イトプリド塩酸塩は、ラット脳線条体より調製したドパミン D₂ 受容体膜分画に対するリガンド (3H-スピペロン) の特異的結合を濃度依存的に阻害した。

ドパミン持続注入下にイトプリド塩酸塩を静脈内投与すると、ドパミンによる胃運動の抑制は拮抗された。また、イトプリド塩酸塩を十二指腸内投与しても、胃運動の抑制は拮抗された^{12)、13)}。

各薬物のドパミン D₂ 受容体
結合阻害作用 (ラット脳線条体)

薬物	pKi値
イトプリド塩酸塩	5.61±0.03
ドンペリドン	9.06±0.05
メトクロプラミド	7.28±0.07

(平均値±標準誤差、n=3~7)

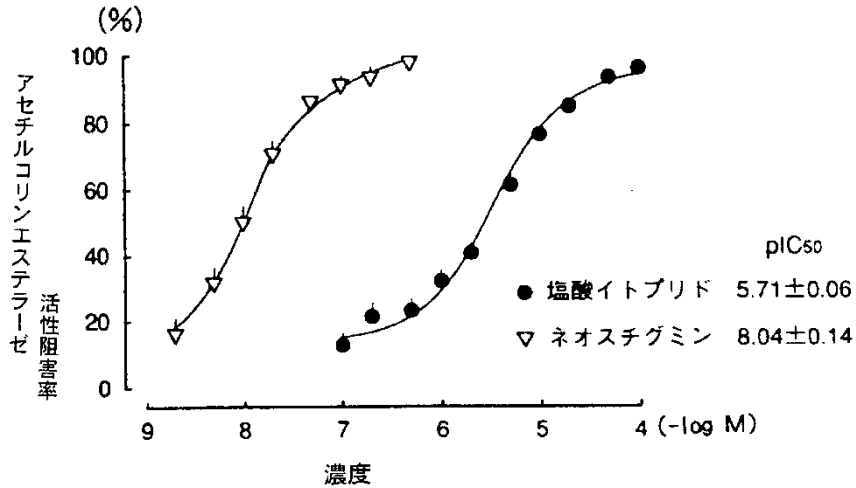


(平均値±標準誤差、n=4)

イトプリド塩酸塩のドパミンによる胃運動の抑制に対する拮抗作用 (食後期イヌ、十二指腸内)

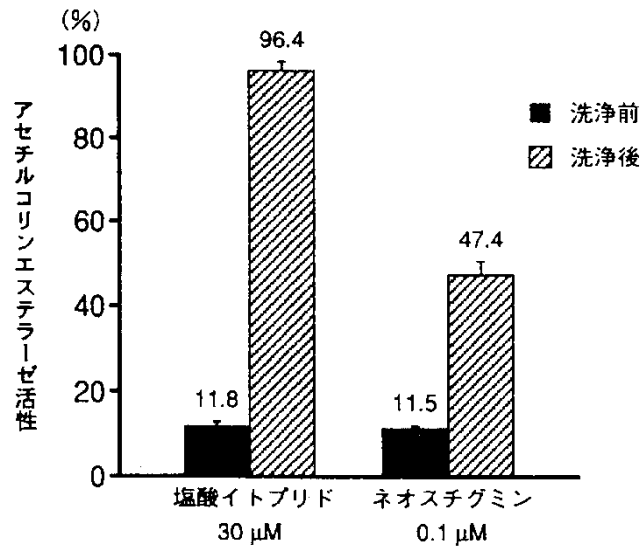
4) AChE 阻害作用

イトプリド塩酸塩は電気ウナギ由来の AChE 活性を濃度依存的に阻害した。また、イトプリド塩酸塩の AChE 阻害作用は洗浄によって消失し可逆的なものであった。さらに、その可逆性はネオスチグミンよりも優れていた¹⁶⁾。



(平均値 ± 標準誤差、n=5)

イトプリド塩酸塩及びネオスチグミンの AChE 活性に対する阻害作用 (電気ウナギ由来 AChE)



(平均値 ± 標準誤差、n=3~4)

イトプリド塩酸塩及びネオスチグミンによる AChE 阻害作用の可逆性 (電気ウナギ由来 AChE)

5) 制吐作用

イヌにイトプリド塩酸塩を経口投与すると、アポモルヒネによる嘔吐発現までの時間が延長し、嘔吐回数も減少した。

イヌにおいてはアポモルヒネ誘発嘔吐を用量依存的に抑制する¹³⁾。

イトプリド塩酸塩のアポモルヒネ誘発嘔吐に対する抑制作用（イヌ、経口）

薬物	用量 (mg/kg)	嘔吐動物数	嘔吐発現までの時間 (分)	嘔吐回数 (回)
		使用動物数		
コントロール	0	10/10	3.8±0.6	7.3±0.9
イトプリド塩酸塩	10	10/10	5.2±0.8*	5.4±1.0**
	30	5/10	19.6±3.5**	0.6±0.2**
	100	0/10	>30**	0**

(平均値±標準誤差、*、**：p<0.05、p<0.01 対コントロール群、student の t-検定)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

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

1) 単回投与

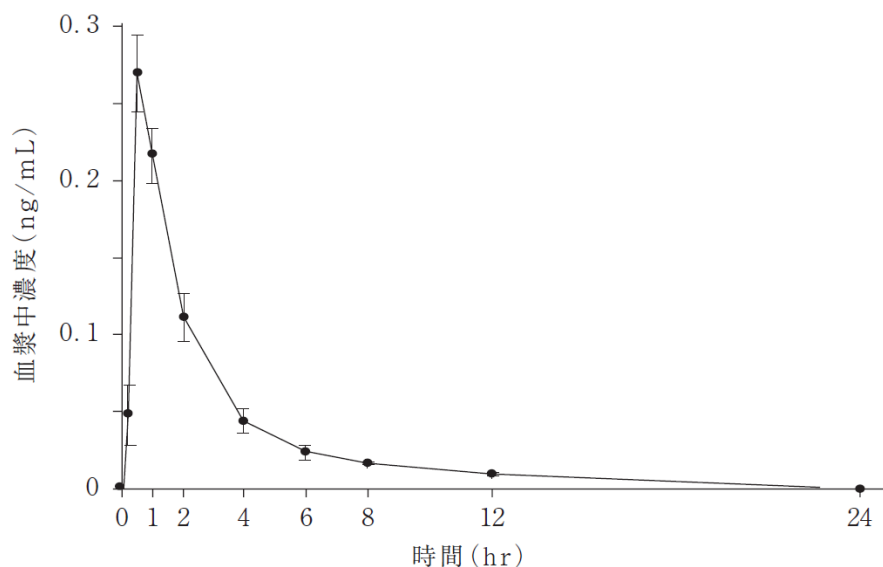
健康成人6例に本剤50mgを空腹時単回経口投与したときの血清中濃度は以下のとおりであった¹⁾。

経口投与時の血清中濃度パラメータ

投与量 (mg)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (h)	$AUC_{0\sim\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$T_{1/2\beta}$ (h)
50	0.28 ± 0.02	0.58 ± 0.08	0.75 ± 0.05	5.77 ± 0.33

(平均±標準誤差)

経口投与時の血清中濃度 (平均±標準誤差)



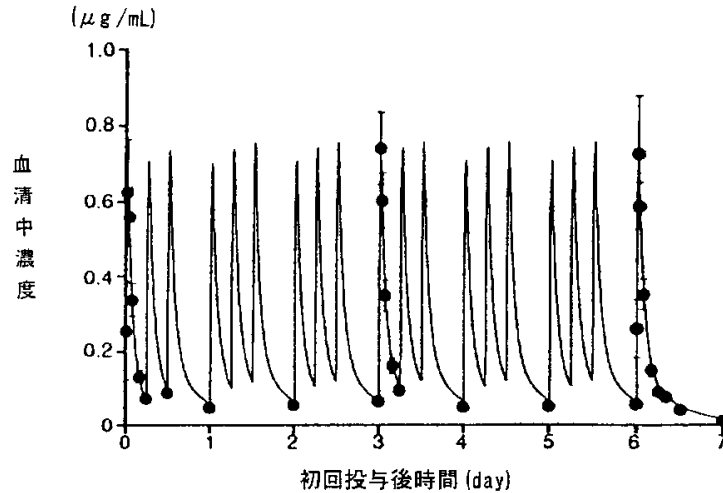
2) 反復投与

健康成人6例に本剤を100mg1日3回7日間反復経口投与したときの未変化体の血清中濃度について、第2日目以降の各投与日の初回投与直前値は0.05~0.06 $\mu\text{g/mL}$ とほぼ一定値を示した。また、 C_{max} は第10回目と最終回投与時と同様な値を示し、最終回投与時の $T_{1/2\beta}$ は単回投与時と同程度であった¹⁾。

反復経口投与時の血清中濃度

投与日数	投与回数	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (h)	$T_{1/2\beta}$ (h)	$AUC_{0\sim\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
第1日目	第1回	0.73 ± 0.13	0.75 ± 0.11	—	—
第4日目	第10回	0.75 ± 0.10	0.58 ± 0.08	—	—
第7日目	第19回	0.76 ± 0.14	0.67 ± 0.11	6.07 ± 0.43	2.52 ± 0.27

(平均±標準誤差)



(HPLC 法、平均値±標準誤差、n=6)

イトプリド塩酸塩 100mg を反復経口投与した時の平均血清中未変化体濃度

(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

健康成人 6 名に本剤 50mg を空腹時及び食後 30 分に単回経口投与したときの未変化体の血清中濃度の推移は、食事の摂取による吸収の遅延傾向は認められたが、 C_{max} 、 T_{max} 、 $T_{1/2\beta}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ の各パラメータに有意差は認められなかった¹⁷⁾。

	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (h)	$T_{1/2\beta}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
空腹時	0.20 ± 0.02	0.92 ± 0.24	5.07 ± 0.46	0.78 ± 0.05
食後	0.23 ± 0.04	1.17 ± 0.17	5.04 ± 0.53	0.82 ± 0.08

(平均±標準誤差)

2) 併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

「Two compartment open model で解析した時のデータ
(健康成人、50mg、単回経口投与、平均値、n=6)」
 9.31hr^{-1}

(3) 消失速度定数

「Two compartment open model で解析した時のデータ
(健康成人、50mg、単回経口投与、平均値、n=6)」
 α 相： 0.95hr^{-1}
 β 相： 0.117hr^{-1}

(4) クリアランス

「全身クリアランス：Two compartment open model で解析した時のデータ

(健康成人、50mg、単回経口投与、平均値、n=6)」

全身クリアランス：69.5L/hr

腎クリアランス：2.5L/hr

(5) 分布容積

「Two compartment open model で解析した時のデータ

(健康成人、50mg、単回経口投与、平均値、n=6)」

9.48L/kg

(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

吸収部位：腸全般（動物試験より推定）¹⁸⁾

吸収率：約80%

（健康成人に本剤100mgを空腹時単回経口投与した時の、72時間までの尿中排泄率より推定）

注）本剤の承認されている用法・用量は1日150mg（分3）である。

ラットに¹⁴C-イトプリド塩酸塩を5mg/kg経口投与後24時間までの胆汁中及び尿・糞中排泄率はそれぞれ68.1%、27.5%、1.7%であり、その合計より吸収率は97.3%と推定された。同様にイヌに十二指腸内投与後の吸収率を推定した結果、97.9%（胆汁：79.3%、尿：18.6%、糞：Not tested）であった¹⁸⁾。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

ラットに¹⁴C-イトプリド塩酸塩を5mg/kg経口投与した時の脳内濃度は、血液中濃度の約1/7であった¹⁸⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性

妊娠ラットに¹⁴C-イトプリド塩酸塩を5mg/kg経口投与した時、胎仔組織内及び母獣血清中の最高濃度は同程度であった¹⁹⁾。

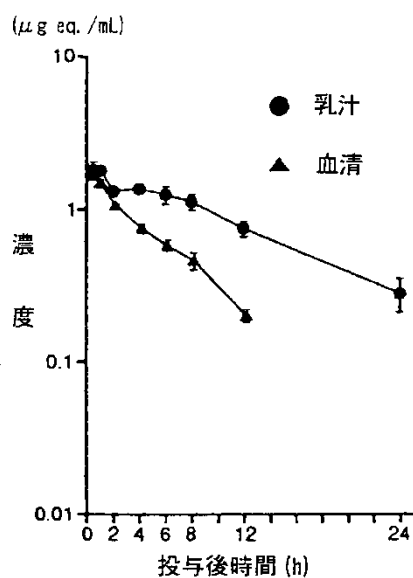
妊娠 19 日目のラットに ^{14}C -イトプリド塩酸塩を経口投与した時の臓器・組織内濃度 (RI 法)

組織	濃度 ($\mu\text{g eq./g}$)		
	1hr	6hr	24hr
母獣 血清	1.29 \pm 0.03	0.74 \pm 0.04	0.06 \pm 0.01
胎盤	3.14 \pm 0.37	2.73 \pm 0.24	0.49 \pm 0.09
羊水	0.75 \pm 0.08	1.61 \pm 0.32	0.40 \pm 0.01
胎仔 全身	1.62 \pm 0.09	1.75 \pm 0.12	0.42 \pm 0.09

投与量：5mg/kg、平均値 \pm 標準誤差 (n=4)、血清及び羊水： $\mu\text{g eq./mL}$
(「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照)

(3) 乳汁への移行性

ラットに ^{14}C -イトプリド塩酸塩 5mg/kg を経口投与したときの乳汁中放射能濃度は、血清中放射能濃度と比較して C_{max} で 1.2 倍、AUC で 2.6 倍、 $T_{1/2}$ で 2.1 倍であった¹⁹⁾。[9.6 参照]



(RI 法、平均値 \pm 標準誤差、n=4)

^{14}C -イトプリド塩酸塩を分娩ラットに 5mg/kg 経口投与した時の乳汁及び血清中濃度

(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

1) 臓器移行性

ラットに ^{14}C -イトプリド塩酸塩 5mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 1~2 時間にほとんどの組織で最高濃度に達し、投与 2 時間後では腎臓、小腸、肝臓、副腎、胃の順で高く、脳、脊髄などへの中枢移行は少なかった¹⁸⁾。

ラットに ^{14}C -イトプリド塩酸塩 5mg/kg を十二指腸内投与したときの胃筋層中の放射能濃度は、血液と比較して約 2 倍の値を示し、胃筋層への分布は良好であった²⁰⁾。

2) 単回投与

ラットに ^{14}C -イトプリド塩酸塩を 5mg/kg 単回経口投与した時、投与後 1~2 時間にほとんどの組織で最高濃度に達し、投与後 2 時間では腎臓、小腸、肝臓、胃の順で高く、脳、脊髄などの中枢神経系への移行は少なかった。その消失推移は血清とほぼ同様であり、いずれの組織においても蓄積性は認められなかった¹⁸⁾。

雄ラットに ^{14}C -イトプリド塩酸塩を単回経口投与した時の臓器・組織内濃度 (RI 法)

組織	濃度 ($\mu\text{g eq./mL or g}$)				
	0.5hr	1hr	2hr	6hr	24hr
血液	0.91 \pm 0.12	0.99 \pm 0.13	1.01 \pm 0.05	0.53 \pm 0.03	N.D.
血清	1.06 \pm 0.15	1.27 \pm 0.16	1.33 \pm 0.06	0.73 \pm 0.04	N.D.
脳	0.15 \pm 0.02	0.15 \pm 0.02	0.16 \pm 0.01	0.07 \pm 0.01	N.D.
脊髄	0.27 \pm 0.02	0.30 \pm 0.04	0.28 \pm 0.03	0.12 \pm 0.01	N.D.
心臓	1.34 \pm 0.15	1.29 \pm 0.17	1.22 \pm 0.08	0.61 \pm 0.03	N.D.
肺	3.29 \pm 0.46	3.63 \pm 0.49	3.56 \pm 0.30	1.66 \pm 0.09	0.04 \pm 0.00
肝臓	7.56 \pm 1.42	7.71 \pm 0.96	6.18 \pm 0.75	3.88 \pm 0.31	0.11 \pm 0.01
脾臓	2.61 \pm 0.45	2.72 \pm 0.30	2.99 \pm 0.28	1.40 \pm 0.07	0.03 \pm 0.00
膵臓	1.76 \pm 0.19	1.87 \pm 0.21	2.09 \pm 0.08	1.08 \pm 0.11	0.02 \pm 0.01
腎臓	5.48 \pm 0.69	5.67 \pm 0.67	6.71 \pm 0.46	3.41 \pm 0.23	0.08 \pm 0.01
胃	39.67 \pm 2.33	22.18 \pm 1.63	5.18 \pm 0.55	2.09 \pm 0.15	0.04 \pm 0.00
小腸	3.69 \pm 0.21	5.64 \pm 0.74	6.63 \pm 0.60	2.36 \pm 0.29	0.06 \pm 0.01
大腸	0.45 \pm 0.04	0.50 \pm 0.05	1.04 \pm 0.10	5.28 \pm 0.14	0.46 \pm 0.05

投与量：5mg/kg、平均値 \pm 標準誤差 (n=4)、血液及び血清： $\mu\text{g eq./mL}$

3) 反復投与

ラットに ^{14}C -イトプリド塩酸塩を 5mg/kg 1 日 1 回 21 日間反復投与した時の各組織内濃度推移は、ほとんどの組織で単回投与時と同様であり、反復投与による影響は認められなかった。また、最終回投与後 168 時間ではすべての組織において検出限界以下の濃度であった¹⁹⁾。

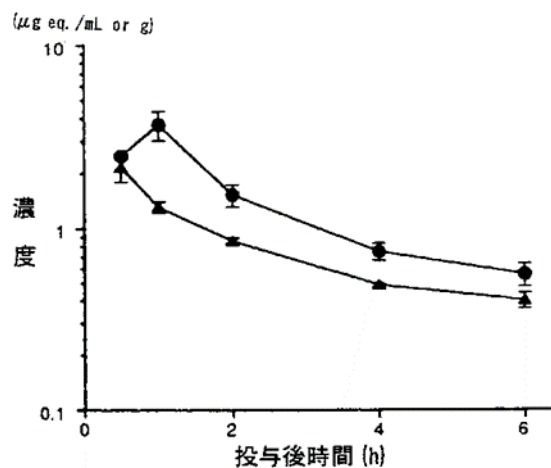
ラットに ^{14}C -イトプリド塩酸塩を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与した時の臓器・組織内濃度 (RI 法)

組織	21 日目投与後濃度 ($\mu\text{g eq./mL or g}$)				
	1hr	2hr	6hr	24hr	168hr
血液	0.82±0.05	0.71±0.05	0.46±0.07	N.D.	N.D.
血清	1.10±0.05	0.98±0.07	0.69±0.08	0.01±0.01	N.D.
脳	0.15±0.01	0.10±0.01	0.05±0.01	N.D.	N.D.
脊髄	0.19±0.02	0.13±0.01	0.06±0.01	N.D.	N.D.
心臓	1.18±0.07	0.93±0.07	0.58±0.06	N.D.	N.D.
肺	4.73±0.24	3.61±0.27	2.09±0.27	0.06±0.00	N.D.
肝臓	9.20±0.63	8.24±1.16	5.68±0.40	0.30±0.02	N.D.
脾臓	3.00±0.42	2.06±0.66	0.91±0.10	0.03±0.00	N.D.
膵臓	2.54±0.34	2.09±0.20	1.70±0.16	0.07±0.01	N.D.
腎臓	5.84±0.61	5.21±0.76	2.59±0.45	0.11±0.01	N.D.
胃	31.79±3.09	11.38±3.50	1.83±0.23	0.13±0.07	N.D.
小腸	18.53±2.09	41.34±4.42	18.55±4.32	0.40±0.03	N.D.
大腸	2.73±0.15	4.30±0.62	7.66±0.14	1.87±0.43	N.D.

投与量：5mg/kg×1 回/日、平均値±標準誤差 (n=4)、血液及び血清： $\mu\text{g eq./mL}$

4) 作用部位での濃度

ラットに ^{14}C -イトプリド塩酸塩を 5mg/kg 十二指腸内投与した時、作用部位である胃筋層中濃度は血中濃度の約 2 倍であった²⁰⁾。



^{14}C -イトプリド塩酸塩をラットに 5mg/kg 十二指腸内投与した時の胃筋層及び血液中濃度

	C_{max} ($\mu\text{g eq./mL}$)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g eq.}\cdot\text{hr/mL}$)
▲血液	2.16	0.50	3.62	6.70
●胃筋層	3.69	1.00	2.76	10.45

(RI 法、平均値±標準誤差、n=3) 胃筋層の単位： C_{max} ； $\mu\text{g eq./g}$ 、 AUC ； $\mu\text{g eq.}\cdot\text{h/g}$

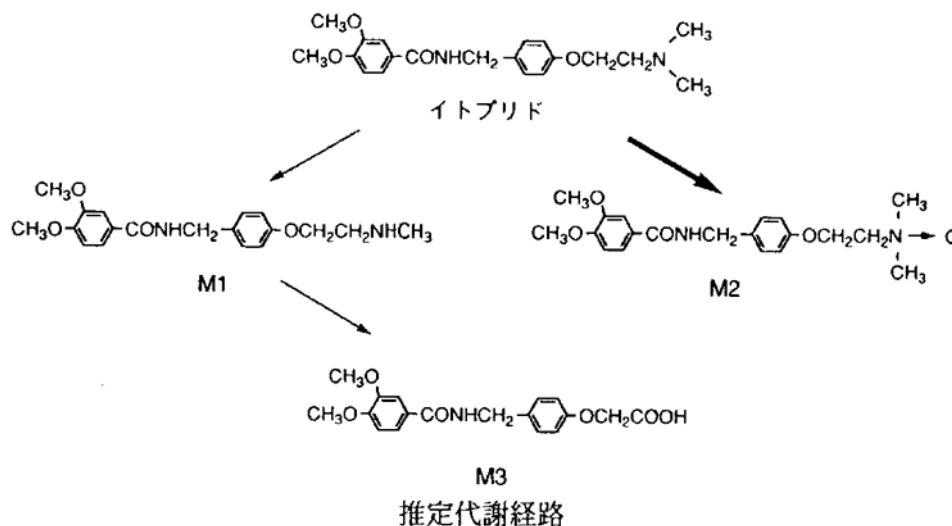
(6) 血漿蛋白結合率

健康成人（6例）に本剤 100mg を空腹時単回経口投与したときの血清蛋白結合率は 95.8～96.0%であった¹⁾。

注) 本剤の承認されている用法・用量は 1 日 150mg（分 3）である。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路¹⁾



100mg 単回投与時の血清中イトプリド及び代謝物濃度（HPLC 法、健康成人）

投与後時間 (hr)	血清中濃度 (μg eq./mL)			
	イトプリド	M1	M2	M3
0.5	0.63±0.08	N.D.	1.46±0.20	N.D.
1.0	0.56±0.09	N.D.	4.39±0.39	0.04±0.02
2.0	0.31±0.06	N.D.	4.49±0.42	0.14±0.02
4.0	0.13±0.03	N.D.	3.14±0.22	0.13±0.02
6.0	0.08±0.02	N.D.	2.39±0.17	0.09±0.02

(平均値±標準誤差、n=6)

N.D. : 検出限界以下 (M1 : <0.05 μg/mL、M3 : <0.1 μg/mL)

注) 本剤の承認されている用法・用量は 1 日 150mg（分 3）である。

ラットに ^{14}C -イトプリド塩酸塩を 5mg/kg 経口投与した時の尿及び胆汁中には M2 がそれぞれ 61%、57%と最も多く存在し、次いで未変化体がそれぞれ 24%、31%であり、M1 及び M3 は少なかった。イヌに ^{14}C -イトプリド塩酸塩を 5mg/kg 経口投与した時の尿及び十二指腸内投与した時の胆汁中には、M2 がそれぞれ 64%、89%と最も多く存在し、未変化体及び他の代謝物は少なかった²¹⁾。

ラット及びイヌに ^{14}C -イトプリド塩酸塩を経口投与又は十二指腸内投与した時の尿、胆汁中代謝物の排泄率 (RI 法、0-24 時間)

動物種	試料	投与量に対する排泄%					
		未変化体	M1	M2	M3	総計	放射能
ラット	尿	14.8±0.6 (24.1±0.8)	5.1±0.3 (8.2±0.3)	37.3±0.7 (60.6±1.6)	3.0±0.5 (4.8±0.6)	60.2±1.3 (97.8±0.4)	61.6±1.6 (100)
	胆汁	18.5±3.1 (31.2±5.6)	1.4±0.2 (2.4±0.5)	34.2±3.9 (56.8±5.7)	3.7±0.3 (6.1±0.4)	57.8±1.2 (96.5±0.7)	59.9±1.0 (100)
イヌ	尿	3.7±0.4 (10.4±1.2)	4.4±0.5 (12.5±1.5)	23.0±1.3 (64.2±2.7)	2.2±0.3 (6.1±0.8)	33.3±1.0 (93.2±1.6)	35.7±0.5 (100)
	胆汁 ^{a)}	1.4±0.4 (1.7±0.4)	0.1±0.0 (0.1±0.0)	70.7±2.4 (89.2±1.3)	4.1±0.5 (5.2±0.5)	76.3±2.8 (96.2±0.7)	79.3±2.6 (100)

投与量：5mg/kg、平均値±標準誤差、例数：ラット；n=4、イヌ；n=3
() 内の数値は各試料中の% a)：十二指腸内投与、ほかは経口投与

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

ヒト CYP またはフラビン含有モノオキシゲナーゼ (FMO) 発現系ミクロソームを用いた実験において、本剤の主要代謝物である N-オキシド体生成に関与する酵素は FMO (分子種として FMO1 及び FMO3) であった。一方、CYP 酵素 (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4) の関与はいずれも認められなかった²²⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

約 0.4：生理学的モデルによる解析より推定した初回通過効果 (バイオアベイラビリティーの減少率)

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

代謝物はいずれもイヌにおける消化管運動促進作用を発現しない。

7. 排泄

(1) 排泄部位

大部分が未変化体及び代謝物として腎より排泄される¹⁾。

(2) 排泄率

健康成人 6 例に本剤 100mg を空腹時単回経口投与したとき、投与後 24 時間までの尿中排泄率は、N-オキシド体〔投与量の 67.54% (尿中排泄量の 89.41%)〕が最も多く、次いで未変化体 (4.14%) であり、他の代謝物はわずかであった²³⁾。

100mg 単回投与時のイトプリド及び代謝物の尿中排泄 (HPLC 法、健康成人)

投与後時間 (hr)	尿中排泄率 (%)				
	イトプリド	M1	M2	M3	総計
0-24	4.14±0.91 (5.38±1.05)	0.58±0.10 (0.76±0.11)	67.54±4.18 (89.41±1.49)	3.30±0.34 (4.46±0.50)	75.56±4.48 (100)

(平均値±標準誤差、n=6)

() 内の数値は尿中に占める割合

注) 本剤の承認されている用法・用量は 1 日 150mg (分 3) である。

ラットに ¹⁴C-イトプリド塩酸塩を 5mg/kg 経口投与した時、投与後 168 時間までに尿中に 57.4~64.5%、糞中に 35.7~43.5% が排泄された。

イヌに ¹⁴C-イトプリド塩酸塩を 5mg/kg 経口投与した時、投与後 168 時間までに尿中に 46.7%、糞中に 50.9% が排泄された。

胆管ろう形成ラットに ¹⁴C-イトプリド塩酸塩を経口投与した時、投与後 24 時間までに尿中に 27.5%、胆汁中に 68.1% が排泄された。

胆管ろう形成イヌに ¹⁴C-イトプリド塩酸塩を十二指腸内投与した時、投与後 24 時間までに尿中に 18.6%、胆汁中に 79.3% が排泄された¹⁸⁾。

ラット及びイヌに ¹⁴C-イトプリド塩酸塩を単回投与した時の尿、糞及び胆汁中への排泄 (RI 法)

動物種	性	投与経路	状態	投与後 時間	累積排泄率[投与量に対する%]			総回収率 (投与量に対する%)
					尿	糞	胆汁	
ラット	雄	経口	絶食	0-168	63.6±2.1	35.7±2.1	—	99.3±0.6
	雄	経口	非絶食	0-168	57.4±1.1	43.5±1.6	—	100.9±0.5
	雌	経口	非絶食	0-168	64.5±1.1	35.7±1.3	—	100.2±0.4
イヌ	雄	経口	絶食	0-168	46.7±2.3	50.9±1.9	—	97.6±0.7
ラット ^{a)}	雄	経口	絶食	0-24	27.5±3.3	1.7±0.3	68.1±3.5	97.3±1.4
イヌ ^{a)}	雄	十二指腸	絶食	0-24	18.6±1.5	—	79.3±2.6	97.9±4.0

投与量：5mg/kg、平均値±標準誤差、例数：ラット；n=4、イヌ；n=3、a)：胆管ろう形成

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

該当資料なし

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

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

<理由>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に投与した場合、重篤な経過をたどる可能性があるため。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

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 本剤はアセチルコリンの作用を増強するので、その点に留意して使用すること。

8.2 消化器症状の改善がみられない場合、長期にわたって漫然と使用すべきでない。

<理由及び処置方法>

- (1) 本剤は作用機序の一つとしてアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有しており、アセチルコリンの分解を阻害するため。
- (2) 本剤は消化管運動を賦活することにより症状を改善する薬剤であることから、本剤の投与により消化器症状の改善が見られない場合、消化管運動障害以外の原因が考えられるので、漫然と使用するのではなく、適切な検査を行うなど原因を解明する必要がある。

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。ラットによる実験で胎児に移行することが報告されている¹⁹⁾。

(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。ラットによる実験で乳汁中へ移行することが報告されている¹⁹⁾。 [16.3.3 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
一般に高齢者では生理機能が低下している。

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
抗コリン剤 チキジウム臭化物 ブチルスコポラミン臭化物 チメピジウム臭化物水和物等	本剤の消化管運動賦活作用（コリン作用）が減弱するおそれがある。	抗コリン剤の消化管運動抑制作用が、本剤の作用と薬理学的に拮抗する。

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 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

血圧低下、呼吸困難、喉頭浮腫、蕁麻疹、蒼白、発汗等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.2 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	頻度不明
過敏症		発疹、発赤、そう痒感
錐体外路症状		振戦
内分泌	プロラクチン上昇	女性化乳房
血液	血小板減少、白血球減少	
消化器	下痢、便秘、腹痛、唾液増加	嘔気
精神神経系	頭痛、イライラ感、睡眠障害、めまい	
肝臓	AST 上昇	ALT 上昇、 γ -GTP 上昇、Al-P 上昇
腎臓		BUN 上昇、クレアチニン上昇
その他	胸背部痛、疲労感	

◆副作用頻度一覧表等

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

承認時までの臨床試験及び市販後の使用成績調査の副作用発現状況の一覧表

	承認時までの調査	使用成績調査	合計 (承認時+使用成績調査)
調査施設数	61	985	1,041
調査症例数	572	5,913	6,485
副作用等の発現症例数	23	74	97
副作用等の発現件数	29	104	133
副作用等の発現症例率	4.02%	1.25%	1.50%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）		
中枢・末梢神経系障害	3 (0.52)	6 (0.10)	9 (0.14)
頭がボーッとする	1 (0.17)	0	1 (0.02)
手指振戦	0	2 (0.03)	2 (0.03)
頭痛	2 (0.35)	1 (0.02)	3 (0.05)
しびれ（感）	0	1 (0.02)	1 (0.02)
めまい	1 (0.17)	1 (0.02)	2 (0.03)
口唇不随意運動	0	1 (0.02)	1 (0.02)
視覚障害	0	1 (0.02)	1 (0.02)
視力障害	0	1 (0.02)	1 (0.02)
精神障害	2 (0.35)	2 (0.03)	4 (0.06)
いらいら感	1 (0.17)	0	1 (0.02)
睡眠障害	1 (0.17)	1 (0.02)	2 (0.03)
浮遊感	0	1 (0.02)	1 (0.02)
消化管障害	9 (1.57)	41 (0.69)	50 (0.77)
嘔気	0	5 (0.08)	5 (0.08)
嘔吐	0	2 (0.03)	2 (0.03)
口角炎	0	1 (0.02)	1 (0.02)
下痢	4 (0.70)	13 (0.22)	17 (0.26)
口内炎	0	1 (0.02)	1 (0.02)
口渇	1 (0.17)	1 (0.02)	2 (0.03)
しゃっくり	1 (0.17)	0	1 (0.02)
胸やけ	1 (0.17)	1 (0.02)	2 (0.03)
食欲不振	0	2 (0.03)	2 (0.03)
唾液増加	1 (0.17)	2 (0.03)	3 (0.05)
腹痛	2 (0.35)	8 (0.14)	10 (0.15)
胃痛	0	1 (0.02)	1 (0.02)
便秘	1 (0.17)	8 (0.14)	9 (0.14)
腹部膨満感	0	4 (0.07)	4 (0.06)
腹鳴	0	1 (0.02)	1 (0.02)

承認時までの臨床試験及び市販後の使用成績調査の副作用発現状況の一覧表

	承認時までの調査	使用成績調査	合計 (承認時+使用成績調査)
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)		
肝臓・胆管系障害	1 (0.17)	13 (0.22)	14 (0.22)
AST (GOT) 上昇	1 (0.17)	8 (0.14)	9 (0.14)
ALT (GPT) 上昇	0	8 (0.14)	8 (0.12)
γ-GTP 上昇	0	5 (0.08)	5 (0.08)
CEA 上昇	0	1 (0.02)	1 (0.02)
代謝・栄養障害	1 (0.17)	7 (0.12)	8 (0.12)
Al-P 上昇	0	5 (0.08)	5 (0.08)
高コレステロール血症	1 (0.17)	0	1 (0.02)
低血糖	0	1 (0.02)	1 (0.02)
尿糖陽性	0	1 (0.02)	1 (0.02)
内分泌障害	2 (0.35)	2 (0.03)	4 (0.06)
高プロラクチン血症	2 (0.35)	2 (0.03)	4 (0.06)
心拍数・心リズム障害	0	2 (0.03)	2 (0.03)
心悸亢進	0	2 (0.03)	2 (0.03)
赤血球障害	0	5 (0.08)	5 (0.08)
貧血	0	5 (0.08)	5 (0.08)
白血球・網内系障害	5 (0.87)	0	5 (0.08)
白血球減少 (症)	4 (0.70)	0	4 (0.06)
白血球増多 (症)	1 (0.17)	0	1 (0.02)
血小板・出血凝血障害	1 (0.17)	0	1 (0.02)
血小板減少 (症)	1 (0.17)	0	1 (0.02)
泌尿器系障害	0	4 (0.07)	4 (0.06)
血中クレアチニン上昇	0	1 (0.02)	1 (0.02)
蛋白尿	0	1 (0.02)	1 (0.02)
BUN 上昇	0	2 (0.03)	2 (0.03)
一般的全身障害	1 (0.17)	3 (0.05)	4 (0.06)
眼瞼浮腫	0	1 (0.02)	1 (0.02)
胸背部痛	1 (0.17)	0	1 (0.02)
疲労感	1 (0.17)	0	1 (0.02)
倦怠感	0	1 (0.02)	1 (0.02)
ほてり	0	1 (0.02)	1 (0.02)

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

設定されていない

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

イトプリド塩酸塩は中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経系、平滑筋系及び内分泌系などに対して種々の薬理作用を示した。しかしながら、これらの薬理作用の発現には、消化管運動賦活作用に比べて高用量を必要とした。

1) 中枢神経系に対する作用

一般症状の変化が、マウス、ラット及びイヌで認められ、中枢神経系に対する影響が、マウス、ウサギ及びイヌで認められた。一方、ドパミン D₂ 受容体拮抗作用を介した中枢神経系に対する作用について、アポモルヒネ誘発常同行動抑制作用、カタレプシー惹起作用、条件回避反応抑制作用をメトクロプラミドと比較したところ、メトクロプラミドの作用より明らかに弱かった。

2) 呼吸・循環器系に対する作用

呼吸・循環器系への作用がイヌで認められたが、ラットでは 300mg/kg (経口) まで血圧・心拍数に影響を及ぼさなかった。また、高濃度でモルモット摘出心房標本の収縮力を増加させた。

3) 自律神経系に対する作用

唾液分泌及び胆汁分泌を増加させたが、ラットの胃液分泌には 300mg/kg (十二指腸内) まで影響なく、ラットにおける胃・小腸の潰瘍形成作用も 300mg/kg (経口) まで認められなかった。また、高濃度でモルモット摘出気管筋標本の収縮作用を示したが、子宮自動運動には影響を及ぼさなかった。

(3) その他の薬理試験

<参考情報>

神経-筋標本で収縮増強が認められたが、ラットの腎機能及び血液凝固能には 300mg/kg (経口) まで影響を与えなかった。また、ウサギの血小板凝集に対する作用及び溶血作用も 10⁻⁴M まで認められなかった。なお、末梢性のドパミン D₂ 受容体拮抗作用に基づき、血中プロラクチン濃度を上昇させたが、メトクロプラミドやドンペリドンより高用量を要した。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

動物種	系統	投与経路	LD ₅₀ 値 [95%信頼限界] (mg/kg)	
			雄	雌
マウス	ICR	経口	>2000	>2000
		静脈内	164 [154-174]	166 [159-174]
ラット	SD	経口	>2000	>2000
		静脈内	300 [280-321]	275 [255-297]
イヌ	ビーグル	経口	約 600	

毒性症状

主な毒性症状は、自発運動の低下、カタレプシー、鎮静、痙攣であり、剖検において特に問題となる変化は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット

10、30、100 及び 300mg/kg/日を 3 ヶ月間経口投与した結果、100mg/kg/日以上での雌で体重増加亢進、乳腺増生が認められたが、いずれも休薬により回復または回復傾向を示す可逆性の変化であった（最大無影響量 30mg/kg/日）。

また、10、30 及び 100mg/kg/日を 6 ヶ月間経口投与した結果、30mg/kg/日以上での雌で体重増加亢進、乳腺増生が認められた（最大無影響量 10mg/kg/日）²⁴⁾。

2) イヌ

10、30 及び 100mg/kg/日を 3 ヶ月間経口投与した結果、30mg/kg/日以上で前立腺の萎縮、100mg/kg/日で振せん、行動異常が認められたが、いずれも休薬により回復または回復傾向を示す可逆性の変化であった（最大無影響量 10mg/kg/日）。

また、5、10、30 及び 100mg/kg/日を 6 ヶ月間経口投与した結果、100mg/kg/日で振せん、行動異常が認められた（最大無影響量 30mg/kg/日）^{25)、26)}。

3) サル

30、100 及び 300mg/kg/日を 3 ヶ月間経口投与した結果、300mg/kg/日でカタレプシー、振せんが認められたが、いずれも休薬により回復または回復傾向を示す可逆性の変化であった（最大無影響量 100mg/kg/日）。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験

ラットに 3、10、20、30 及び 300mg/kg/日を経口投与した結果、30mg/kg/日以上で親動物雌の性周期の延長が認められたが、いずれの用量でも親動物の交尾率及び受胎率に異常はなく、胎児の生存能及び発育に対する影響も認められなかった²⁷⁾。

2) 胎児の器官形成期投与試験

ラットに 10、100 及び 300mg/kg/日を経口投与した結果、300mg/kg/日でも母体 (F₀) の生殖能に異常はなく、胎児 (F₁) の発育への影響及び催奇形性はなかった。また出生児 (F₁) の発育、発達機能及び生殖能に対する影響も認められなかった。

ウサギに 30、100 及び 300mg/kg/日を経口投与した結果、300mg/kg/日群で母体の死亡及び摂餌量の減少が認められたが、いずれの用量でも催奇形性は認められなかった^{28)、29)}。

3) 周産期及び授乳期投与試験

ラットに 10、100 及び 300mg/kg/日を経口投与した結果、300mg/kg/日で哺育期間中に母体 (F₀) の摂餌量の減少が認められ、出生児 (F₁) の体重増加抑制が認められたが、300mg/kg/日でも出生児 (F₁) の発達機能及び生殖能に異常は認められなかった³⁰⁾。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 依存性

ラット及びサルを用いて検討した結果、ラット・サルともに身体依存性は認められず、サルで強化効果も認められなかった。

2) 抗原性

モルモット及びマウスを用いて検討した結果、モルモットの能動全身性アナフィラキシー反応、受身皮膚アナフィラキシー反応、受身赤血球凝集反応及びマウスの受身皮膚アナフィラキシー反応のいずれにおいても抗原性は認められなかった。

3) 変異原性

細菌を用いる復帰突然変異試験、ヒト・リンパ球を用いる染色体異常試験、マウス骨髄細胞を用いる染色体異常試験及びマウスを用いる小核試験はいずれも陰性であった。

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

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. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：無し
くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

同一成分：イトプリド塩酸塩錠 50mg「タナベ」（ニプロ ES ファーマ株式会社）、他各社
同 効 薬：メトクロプラミド、ドンペリドン、モサプリドクエン酸塩水和物

7. 国際誕生年月日

1995年6月30日

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
ガナトン錠 50 mg	1995年6月30日	20700AMZ00550	1995年8月25日	1995年9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

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2005年3月17日
再審査結果の内容：薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

6年：1995年6月30日～2001年6月29日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

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
ガナトン錠 50 mg	2399008F1020	2399008F1020	105067705	610407140

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 中島光好ほか：薬理と治療. 1993 ; 21 (11) : 4157-4173
- 2) 三好秋馬ほか：薬理と治療. 1993 ; 21 (11) : 4175
- 3) 三好秋馬ほか：薬理と臨床. 1993 ; 3 (11) : 2107-2128
- 4) 三好秋馬ほか：薬理と臨床. 1994 ; 4 (2) : 261-279
- 5) 柘原正博ほか：新薬と臨床. 1993 ; 42 (12) : 2459
- 6) 渋谷大助ほか：診療と新薬. 1993 ; 30 (11) : 2125
- 7) 平川恒久ほか：基礎と臨床. 1993 ; 27 (15) : 5901
- 8) 河島祥彦ほか：新薬と臨床. 1993 ; 42 (12) : 2467
- 9) 隅井浩治ほか：診療と新薬. 1993 ; 30 (11) : 2133
- 10) 瀬上一誠ほか：基礎と臨床. 1993 ; 27 (15) : 5907
- 11) 桜井俊弘ほか：基礎と臨床. 1993 ; 27 (15) : 5915
- 12) Y.Iwanaga,et al. : Gastroenterology. 1990 ; 99 : 401-408 (PMID : 2365190)
- 13) Y.Iwanaga,et al. : Jpn.J.Pharmacol. 1996 ; 71 : 129-137 (PMID : 8835639)
- 14) 原澤 茂ほか：薬理と治療. 1993 ; 21 (11) : 4189-4195
- 15) Y.Iwanaga,et al. : Jpn.J.Pharmacol. 1991 ; 56 : 261-269 (PMID : 1895573)
- 16) Y.Iwanaga,et al. : Jpn.J.Pharmacol. 1994 ; 66 : 317-322 (PMID : 7869618)
- 17) 社内資料：健康成人における血中濃度(食事の影響)(承認年月日:1995.6.30、申請資料概要へ.3.1.1)
- 18) 山田健久ほか：薬物動態. 1994 ; 9 (3) : 308-326
- 19) 山田健久ほか：薬物動態. 1994 ; 9 (3) : 327-340
- 20) 山田健久ほか：薬物動態. 1996 ; 11 (2) : 139-146
- 21) 山田健久ほか：薬物動態. 1994 ; 9 (3) : 341
- 22) T.Mushiroda,et al. : Drug Metab.Dispos. 2000 ; 28 (10) : 1231-1237 (PMID : 10997945)
- 23) 社内資料：健康成人における代謝(尿中代謝物)(承認年月日:1995.6.30、申請資料概要へ.3.1.3)
- 24) Michael H. Barker et al. : 薬理と治療. 1993 ; 21 (6) : 1669
- 25) 小泉治子ほか：実中研・前臨床研究報. 1992 ; 18 (2) : 65
- 26) Michael H. Barker,et al. : 薬理と治療. 1993 ; 21 (6) : 1685
- 27) 河上喜之ほか：実中研・前臨床研究報. 1992 ; 18 (2) : 87
- 28) 畠山義朗ほか：実中研・前臨床研究報. 1992 ; 18 (2) : 103
- 29) 下村和裕ほか：実中研・前臨床研究報. 1992 ; 18 (2) : 145
- 30) 畠山義朗ほか：実中研・前臨床研究報. 1992 ; 18 (2) : 127

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

外国における発売状況

国名	韓国
会社名	Choongwae Pharma Corporation
販売名	GANATON tab
剤形	錠
発売年	1998 年
効能・効果	機能的消化不良に伴う消化器症状 (腹部膨満感、上腹部痛、食欲不振、胸痛、悪心、嘔吐)
用法・用量	普通成人は1日3回、1回1錠を食前に経口投与(服用)する。 年齢、症状により適切に減量する。

上記のほか、チェコ共和国、スロバキア共和国、パキスタン、中国、マレーシア、エジプト、ロシア、タイ、フィリピン等で販売されている。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する海外情報

該当資料なし

(2) 小児等への投与に関する海外情報

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

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

マイランEPD合同会社 くすり相談室

〒105-0001 東京都港区虎ノ門5丁目11番2号

フリーダイヤル 0120-938-837

製造販売元

マイランEPD合同会社

〒105-0001 東京都港区虎ノ門5丁目11番2号

