

イトプリド塩酸塩

資料 8-1	成分情報等	p. 2
資料 8-2	関係医学会・医会見解	p. 11
資料 8-3	日本 OTC 医薬品協会見解	p. 13
参考資料 1	医薬品インタビューフォーム	p. 15

スイッチ OTC 医薬品の候補となる成分の成分情報等

1. 要望内容に関連する事項

要望番号	H29-11.1、11.2	
要望内容	成分名 (一般名)	イトプリド塩酸塩
	効能・効果	<p>【H29-11.1】 腹部膨満感、胃もたれ、食欲不振、胸やけ、胸つかえ、はきけ（むかつき、嘔気、悪心）、嘔吐</p> <p>【H29-11.2】 ①消化管運動低下による次の諸症状（胃もたれ、胃部・腹部膨満感、胃痛、食欲不振、胸やけ、はきけ、嘔吐） ②胃もたれ、胃部・腹部膨満感、胃痛、食欲不振、胸やけ、はきけ、嘔吐</p>
医療用医薬品の情報	販売名	ガナトン錠 50mg (投与経路：経口) (剤形：錠剤)
	効能・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）
	用法・用量	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。
	会社名	マイラン EPD 合同会社

2. スイッチ OTC 化の妥当性評価にあたっての必要情報

医療用医薬品 の特徴・概要	承認年月日	1995年6月30日
	再審査期間	1995年6月30日～2001年6月29日
	再審査結果 通知日	2005年3月17日
	再審査結果	本剤は薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しなかった（カテゴリー1）。
	開発の経緯 ¹⁾	<p>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。</p> <p>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。</p>
	治療学的・製剤学的特性 ¹⁾	<p>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。</p> <p>2) 上部消化管に対して優れた運動賦活作用を有する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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）。 <p>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。</p> <p>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。</p> <p>5) 承認時における安全性評価対象例 572 例中、副作用は 14 例（2.45%）、19 件（3.32%）に認められ、その主なものは下痢 4 件（0.70%）、頭痛 2 件（0.35%）、腹痛 2 件（0.35%）等であった。また臨床検査時の異常変動は白血球減少 4 件、プロラクチン上昇 2 件等であった。</p> <p>市販後の使用成績調査における安全性評価対象例 5,913 例中、副作用（臨床検査値異常を含む）は 74 例（1.25%）、</p>

		<p>104 件 (1.76%) に認められ、その主なものは下痢 13 件 (0.22%)、腹痛 8 件 (0.14%)、便秘 8 件 (0.14%)、AST (GOT) 上昇 8 件 (0.14%)、ALT (GPT) 上昇 8 件 (0.14%) 等であった。</p> <p>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 (いずれも頻度不明) があらわれることがある。</p>						
	安全性に関する情報 ²⁾	<p><警告・禁忌> 警告内容：該当なし 禁忌内容：本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p><相互作用> 併用禁忌：該当なし 併用注意：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)</p> <p><副作用></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>重大な副作用</th> <th>高頻度 (5%以上) の副作用</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1) ショック、アナフィラキシー</td> <td>該当なし</td> </tr> <tr> <td>2) 肝機能障害、黄疸</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	重大な副作用	高頻度 (5%以上) の副作用	1) ショック、アナフィラキシー	該当なし	2) 肝機能障害、黄疸	
重大な副作用	高頻度 (5%以上) の副作用							
1) ショック、アナフィラキシー	該当なし							
2) 肝機能障害、黄疸								
	習慣性、依存性、耽溺性について	該当しない						
	毒薬、劇薬等への該当性について	該当しない						
推定使用者数等	<p>【参考：一般用医薬品市場 販売金額・販売個数】</p> <p>胃腸薬全体：419 億円 5220 万個 健胃剤：67 億円 763 万個</p> <p><推定方法> (株) インテージ SDI データ 2016.4~2017.3</p>							
同種同効薬・類薬のスイッチ OTC 化の状況について	別添のとおり							

関連するガイドライン等	① 機能性消化管疾患診療ガイドライン 2014（日本消化器病学会）
その他	

3. 要望内容に係る欧米等での一般用医薬品としての承認状況

欧米等6か国での承認状況	<input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等6か国での承認内容〕		
		欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
	英国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	米国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	承認なし
効能・効果			
用法・用量			
備考			
豪国	販売名（企業名）	承認なし	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		

4. 医学会・医会の見解及び論点

1. OTC とすることの可否について

可

- ・使用頻度が高く、副作用の少ない薬剤のため
- ・イトプリドについて安全性など特に問題とは思わない。
- ・OTC で悪心、嘔吐を抑制するものがない。

2. OTC とする際の留意事項について (薬剤師の助言も参考に、一般使用者が自己判断可能な疾患か等)

- ・長期間の服薬は避けさせる配慮が必要である。
- ・店頭に並べるのではなく、カウンターで必ず薬剤師が説明すること。

3. その他

5. 参考資料一覧

- 1) ガナトン錠 50mg 医療用インタビューフォーム
- 2) ガナトン錠 50mg 添付文書

H29-11				
	医療用医薬品	医療用医薬品	OTC	OTC
販売名	ガナトン錠50mg	セレキノン錠100mg セレキノン細粒20%	タナベ胃腸薬<調律>	胃腸薬承認基準
薬効群	消化管運動賦活剤	消化管運動調律剤	胃腸薬	
成分分量	イトブリド塩酸塩 50mg/錠	①トリメブチンマレイン酸塩 100mg/錠 ②トリメブチンマレイン酸塩 200mg/g	(1錠中) トリメブチンマレイン酸塩 50mg ジオチアスターゼ2000 20mg リパーゼAP6 7.5mg カンゾウ末 25mg ロートエキス 5mg 炭酸水素ナトリウム 50mg 沈降炭酸カルシウム 100mg メタケイ酸アルミン酸マグネシウム 40mg	
剤形	フィルムコーティング錠	①フィルムコーティング錠 ②細粒剤	錠剤	錠剤(チュアブル錠、発泡錠を含む)、カプセル剤(軟カプセル剤を含む)、丸剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、舐剤、浸剤・煎剤用製剤及び内服液剤
効能効果	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)	○慢性胃炎における消化器症状 (腹部疼痛、悪心、嘔気、腹部膨満感) ○過敏性腸症候群	○胃もたれ、胃部膨満感、胃重 ○吐き気(胃のむかつき、二日酔・悪酔のむかつき)、胃部不快感 ○食べ過ぎ、飲み過ぎ、消化促進、消化不良による胃部・腹部膨満感 ○食欲不振、胃弱、消化不良、胸つかえ ○胃痛、胸やけ、胃酸過多、げっぷ、嘔吐	例)制酸薬を主体とした場合 胃酸過多、胸やけ、胃部不快感、胃部膨満感、もたれ(胃もたれ)、胃重、胸つかえ、げっぷ(おくび)、はきけ(むかつき、胃のむかつき、二日酔い・悪酔いのむかつき、嘔気、悪心)、嘔吐、飲み過ぎ(過飲)、胃痛
用法用量	通常、成人にはイトブリド塩酸塩として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。	○慢性胃炎における消化器症状に使用する場合 トリメブチンマレイン酸塩として、通常成人1日量300mg(錠:3錠、細粒:1.5g)を3回に分けて経口投与する。 年齢、症状により適宜増減する。 ○過敏性腸症候群に使用する場合 トリメブチンマレイン酸塩として、通常成人1日量300~600mg(錠:3~6錠、細粒:1.5~3.0g)を3回に分けて経口投与する。	次の量を食後約30分以内に、水またはお湯でかまずに服用してください。 [年齢:1回量:1日服用回数] 成人(15才以上):2錠:3回 15才未満:服用しないでください	原則、1日3回服用
備考				

＊ ＊2017年2月改訂（第11版）
 ＊2015年11月改訂
 貯法：室温保存
 使用期限：製造後3年（外箱に表示）

日本標準商品分類番号
872399

承認番号
20700AMZ00550000
 薬価収載
1995年8月
 販売開始
1995年9月
 国際誕生
1995年6月
 再審査結果
2005年3月

消化管運動賦活剤

ガナトン錠50mg

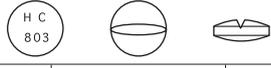
（イトブリド塩酸塩錠）

®登録商標

Ganaton®

■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

■組成・性状

有効成分の名称・含量	1錠中 イトブリド塩酸塩 50mg		
添加物	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		
色・剤形	白色のフィルムコーティング錠（割線入り）		
外形（実物大）			
大きさ	直径 (mm)	厚さ (mm)	平均重量 (g)
	約7.3	約3.1	約0.13
識別コード	HC803		

■効能・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）

■用法・用量

通常，成人にはイトブリド塩酸塩として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。

■使用上の注意

1. 重要な基本的注意

- 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。
- 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。

2. 相互作用

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	臨床症状：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。	機序：抗コリン剤の消化管運動抑制作用が，本剤の作用と薬理的に拮抗する。

3. 副作用

承認時：安全性評価対象例572例中，副作用は14例（2.45%），19件（3.32%）に認められ，その主なものは下痢4件（0.70%），頭痛2件（0.35%），腹痛2件（0.35%）等であった。また，臨床検査値の異常変動は白血球減少4件，プロラクチン上昇2件等であった。

再審査終了時：市販後の使用成績調査における安全性評価対象例5,913例中，副作用（臨床検査値異常を含む）は74例（1.25%），

104件（1.76%）に認められ，その主なものは下痢13件（0.22%），腹痛8件（0.14%），便秘8件（0.14%），AST（GOT）上昇8件（0.14%），ALT（GPT）上昇8件（0.14%）等であった。

(1) 重大な副作用

- ショック，アナフィラキシー（頻度不明）：ショック，アナフィラキシーを起こすことがあるので，観察を十分に行い，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。
- 肝機能障害，黄疸（頻度不明）：AST（GOT），ALT（GPT）， 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し，適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注1)}
過敏症 ^{注2)}			発疹，発赤，そう痒感
錐体外路症状 ^{注2)}		振戦	
内分泌 ^{注2)}		プロラクチン上昇	女性化乳房
血液 ^{注2)}		血小板減少，白血球減少	
消化器	下痢，便秘，腹痛	嘔気，唾液増加	
精神神経系		頭痛，イライラ感，睡眠障害，めまい	
肝臓	AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇	γ -GTP上昇，AI-P上昇	
腎臓		BUN上昇，クレアチニン上昇	
その他		胸部部痛，疲労感	

注1) 自発報告のため頻度不明。

注2) 症状（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。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く，副作用があらわれやすいので，十分な観察を行い，副作用があらわれた場合には減量又は休薬するなど慎重に投与すること。

5. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，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〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない〕。

(2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが，やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること（動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている（「薬物動態」の項参照）〕。

6. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

7. 適用上の注意

薬剤交付時：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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）。

■薬物動態

1. 血清中濃度¹⁾

健康成人に本剤50mgを空腹時単回経口投与したときの血清中濃度及び薬物動態パラメータを図、表に示す。

図 経口投与時の血清中濃度（健康成人，空腹時，mean±S.E.）

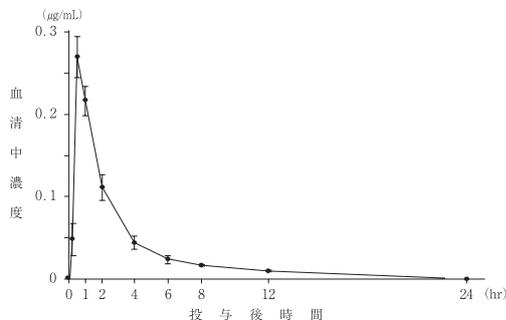


表 経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	T _{1/2β} (hr)
50	0.28±0.02	0.58±0.08	0.75±0.05	5.77±0.33

mean±S.E., n=6

2. 分布

(参考) 動物実験の結果

- 1)ラットに¹⁴C-イトプリド塩酸塩 5 mg/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²⁾。
- 2)ラットに¹⁴C-イトプリド塩酸塩 5 mg/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³⁾。
- 3)乳汁中移行：ラットに¹⁴C-イトプリド塩酸塩 5 mg/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⁴⁾。

3. 代謝・排泄

- 1)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。
- 2)ヒトCYP又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、本剤の主要代謝物のN-オキシド体の生成にはFMO（分子種としてFMO1及びFMO3）が関与し、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⁵⁾。

4. その他

血清蛋白結合率¹⁾：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96%であった。

■臨床成績

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、慢性胃炎における消化器症状に対し本剤の有効率（「中等度改善」以上）は77.6%（277/357例）であった⁶⁻¹⁵⁾。

■薬効薬理

1. 作用機序¹⁶⁾

ガナトンはドパミン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。

2. 消化管運動賦活作用

(1)胃運動の亢進^{16,17)}

無麻酔イスにおいて胃運動を用量依存的に亢進する。

(2)胃内容物排出能の亢進^{18,19)}

ヒト、イス、ラットにおける胃内容物排出能を亢進する。

3. 嘔吐の緩和¹⁷⁾

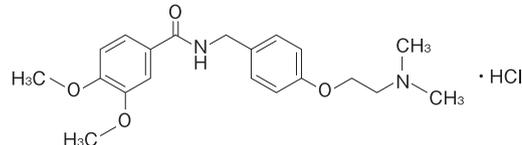
イスにおいてアポモルヒネ誘発嘔吐を用量依存的に抑制する。

■有効成分に関する理化学的知見

一般名：イトプリド塩酸塩 Itopride hydrochloride (JAN)

化学名：N-[4-[2-(Dimethylamino)ethoxy]benzyl]-3,4-dimethoxybenzamide monohydrochloride

構造式：



分子式：C₂₀H₂₆N₂O₄ · HCl

分子量：394.89

性状：白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。

水に極めて溶けやすく、メタノール又は酢酸（100）に溶けやすく、エタノール（95）にやや溶けにくく、無水酢酸又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。水溶液（1→10）のpHは4.0～5.0である。

融点：193～198℃

分配係数：5.7 [pH7.4, 1-オクタノール/緩衝液]

■包装

PTP：100錠（10錠×10） 500錠（10錠×50）
1,000錠（10錠×100） 2,100錠（21錠×100）
3,000錠（10錠×300）

バラ：1,000錠 3,000錠

■主要文献

- 1)中島光好 他：薬理と治療，21(11)，4157(1993)
- 2)山田健久 他：薬物動態，9(3)，308(1994)
- 3)山田健久 他：薬物動態，11(2)，139(1996)
- 4)山田健久 他：薬物動態，9(3)，327(1994)
- 5)T. Mushiroda et al. : Drug Metab. Dispos., 28(10), 1231(2000)
- 6)三好秋馬 他：薬理と治療，21(11)，4175(1993)
- 7)三好秋馬 他：薬理と臨床，3(11)，2107(1993)
- 8)三好秋馬 他：薬理と臨床，4(2)，261(1994)
- 9)栃原正博 他：新薬と臨床，42(12)，2459(1993)
- 10)渋谷大助 他：診療と新薬，30(11)，2125(1993)
- 11)平川恒久 他：基礎と臨床，27(15)，5901(1993)
- 12)河島祥彦 他：新薬と臨床，42(12)，2467(1993)
- 13)隅井浩治 他：診療と新薬，30(11)，2133(1993)
- 14)瀬上一誠 他：基礎と臨床，27(15)，5907(1993)
- 15)桜井俊弘 他：基礎と臨床，27(15)，5915(1993)
- 16)Y. Iwanaga et al. : Gastroenterology, 99, 401(1990)
- 17)Y. Iwanaga et al. : Jpn. J. Pharmacol., 71, 129(1996)
- 18)原澤 茂 他：薬理と治療，21(11)，4189(1993)
- 19)Y. Iwanaga et al. : Jpn. J. Pharmacol., 56, 261(1991)

■文献請求先***

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**
東京都港区虎ノ門5丁目11番2号

スイッチOTC医薬品の候補となる成分についての要望
に対する見解

1. 要望内容に関連する事項

組織名	日本消化器病学会	
要望番号	H29-11.1、11.2	
要望内容	成分名 (一般名)	イトプリド塩酸塩
	効能・効果	<p>【H29-11.1】 腹部膨満感、胃もたれ、食欲不振、胸やけ、胸つかえ、はきけ（むかつき、嘔気、悪心）、嘔吐</p> <p>【H29-11.2】 ①消化管運動低下による次の諸症状（胃もたれ、胃部・腹部膨満感、胃痛、食欲不振、胸やけ、はきけ、嘔吐） ②胃もたれ、胃部・腹部膨満感、胃痛、食欲不振、胸やけ、はきけ、嘔吐</p>

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関連する事項

スイッチ OTC 化の妥当性	<p>1. OTC とすることの可否について 可</p> <p>[上記と判断した根拠] 使用頻度が高く、副作用の少ない薬剤のため</p> <p>2. OTC とする際の留意事項について 長期間の服薬は避けさせる配慮が必要である。</p> <p>[上記と判断した根拠] 長期間症状が継続する場合は、器質的疾患が存在する可能性があり、精査が望ましいため。</p> <p>3. その他</p>
備考	

スイッチOTC医薬品の候補となる成分についての要望
に対する見解

1. 要望内容に関連する事項

組 織 名	一般社団法人 日本臨床内科医会	
要望番号	H29-11.1、11.2	
要望内容	成分名 (一般名)	イトプリド塩酸塩
	効能・効果	<p>【H29-11.1】 腹部膨満感、胃もたれ、食欲不振、胸やけ、胸つかえ、はきけ（むかつき、嘔気、悪心）、嘔吐</p> <p>【H29-11.2】 ①消化管運動低下による次の諸症状（胃もたれ、胃部・腹部膨満感、胃痛、食欲不振、胸やけ、はきけ、嘔吐） ②胃もたれ、胃部・腹部膨満感、胃痛、食欲不振、胸やけ、はきけ、嘔吐</p>

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関連する事項

スイッチ OTC 化の 妥当性	<p>1. OTC とすることの可否について 可 [上記と判断した根拠] ・イトプリドについて安全性など特に問題とは思わない。 ・OTC で悪心、嘔吐を抑制するものがない。</p> <p>2. OTC とする際の留意事項について ・店頭に並べるのではなく、カウンターで必ず薬剤師が説明すること。 [上記と判断した根拠] ・安易に使用される恐れがある。</p> <p>3. その他</p>
備考	

スイッチ O T C 医薬品の候補となる成分についての要望
に対する見解

1. 要望内容に関連する事項

組 織 名	日本 OTC 医薬品協会	
要望番号	H29-11-1,2	
要望内容	成分名 (一般名)	イトプリド塩酸塩
	効能・効果	<p>【H29-11-1】 腹部膨満感、胃もたれ、食欲不振、胸やけ、胸つかえ、はきけ（むかつき、嘔気、悪心）、嘔吐</p> <p>【H29-11-2】 ①消化管運動低下による次の諸症状（胃もたれ、胃部・腹部膨満感、胃痛、食欲不振、胸やけ、はきけ、嘔吐） ②胃もたれ、胃部・腹部膨満感、胃痛、食欲不振、胸やけ、はきけ、嘔吐</p>

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関連する事項

スイッチ OTC 化の妥当性	<p>1. OTC とすることの可否について</p> <p>本剤の OTC 化は「可」と考える。</p> <p>〔上記と判断した根拠〕 イトプリド塩酸塩は、一般用医薬品 胃腸薬製造販売承認基準に記載されている既存の胃腸薬と同様に、食欲不振、胸やけ、悪心、嘔吐、腹部膨満感等に対する有効性を有する。 また、類似薬効成分のトリメブチンマレイン酸塩（消化管運動調律剤）が一般用医薬品として販売されていることから、医師の指導監督なしでも適切に使用可能な医薬品であると考ええる。</p> <p>2. OTC とする際の留意事項について</p> <p>セルフチェックシートの活用等により適正使用を図り、適切な注意喚起を行う。 なお、効能・効果及び用法・用量は、下記が妥当であると考ええる。</p>
----------------	--

	<p>【効能・効果】</p> <p>1) 一般用胃腸薬製造販売承認基準を参考とした場合 胃部・腹部膨満感、胃もたれ、胃痛、食欲不振、胸やけ、胸つかえ、はきけ（むかつき、嘔気、悪心）、嘔吐等</p> <p>2) 本成分の作用機序を考慮した場合 消化管運動低下による次の諸症状（胃もたれ、胃部・腹部膨満感、胃痛、食欲不振、胸やけ、はきけ、嘔吐）</p> <p>以上のように、効能・効果は一般用胃腸薬製造販売承認基準の健胃剤の効能・効果の範囲の症状を参考とする、もしくは本成分の作用機序を考慮し設定することが適切と考える。</p> <p>【用法・用量】</p> <p>成人（15歳以上）1回1錠、1日3回食前に服用する。</p> <p>3. その他 本剤の漫然とした使用を避けるべく、例えば「2週間服用しても症状がよくなる場合は服用を中止し、医師、薬剤師に相談する。」ことなども検討する また、既存の一般用胃腸薬は制酸剤等との配合剤として販売されているものもあるため、本剤は配合剤としてのOTC化も考えられる。</p>
備考	

医薬品インタビュフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領(1998年9月)に準拠して作成

消化管運動賦活剤

ガナトロン錠 50mg

〈イトプリド塩酸塩錠〉

Ganaton® Tablets 50mg

剤形	錠剤
規格・含量	1錠中イトプリド塩酸塩 50 mg
一般名	和名：イトプリド塩酸塩 (JAN) 洋名：Itopride hydrochloride (JAN)
製造販売承認年月日	製造販売承認：1995年6月30日
薬価基準収載年月日	薬価基準収載：1995年8月25日
発売年月日	発売：1995年9月1日
開発・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
担当者の連絡先・電話番号・FAX番号	

本IFは2017年2月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

IF 利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビュフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビュを行う。当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビュフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビュフォーム」（以下、IFと略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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薬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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。

3. IFの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は1色刷りとす。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

4. IFの利用にあたって

IF策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュ、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、IFの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビュで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いは慎重を要する。

目 次

<p>I. 概要に関する項目 1</p> <p>1. 開発の経緯 1</p> <p>2. 製品の特徴及び有用性 1</p> <p>II. 名称に関する項目 2</p> <p>1. 販売名 2</p> <p>2. 一般名 2</p> <p>3. 構造式又は示性式 2</p> <p>4. 分子式及び分子量 2</p> <p>5. 化学名 (命名法) 2</p> <p>6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号 2</p> <p>7. CAS 登録番号 2</p> <p>III. 有効成分に関する項目 3</p> <p>1. 有効成分の規制区分 3</p> <p>2. 物理化学的性質 3</p> <p>3. 有効成分の各種条件下における安定性 4</p> <p>4. 有効成分の確認試験法 5</p> <p>5. 有効成分の定量法 5</p> <p>IV. 製剤に関する項目 6</p> <p>1. 剤形 6</p> <p>2. 製剤の組成 6</p> <p>3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意 6</p> <p>4. 製剤の各種条件下における安定性 7</p> <p>5. 調製法及び溶解後の安定性 7</p> <p>6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化) 7</p> <p>7. 混入する可能性のある夾雑物 7</p> <p>8. 溶出性 7</p> <p>9. 生物学的試験法 7</p> <p>10. 製剤中の有効成分の確認試験法 7</p> <p>11. 製剤中の有効成分の定量法 8</p> <p>12. 力価 8</p> <p>13. 容器の材質 8</p> <p>14. その他 8</p>	<p>V. 治療に関する項目 9</p> <p>1. 効能又は効果 9</p> <p>2. 用法及び用量 9</p> <p>3. 臨床成績 9</p> <p>VI. 薬効薬理に関する項目 12</p> <p>1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 12</p> <p>2. 薬理作用 12</p> <p>VII. 薬物動態に関する項目 19</p> <p>1. 血中濃度の推移・測定法 19</p> <p>2. 薬物速度論的パラメータ 20</p> <p>3. 吸収 21</p> <p>4. 分布 22</p> <p>5. 代謝 26</p> <p>6. 排泄 28</p> <p>7. 透析等による除去率 29</p> <p>VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 30</p> <p>1. 警告内容とその理由 30</p> <p>2. 禁忌内容とその理由 30</p> <p>3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由 30</p> <p>4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由 30</p> <p>5. 慎重投与内容とその理由 30</p> <p>6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 30</p> <p>7. 相互作用 30</p> <p>8. 副作用 31</p> <p>9. 高齢者への投与 34</p> <p>10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与 34</p> <p>11. 小児等への投与 34</p> <p>12. 臨床検査結果に及ぼす影響 34</p> <p>13. 過量投与 34</p> <p>14. 適用上及び薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等) 34</p> <p>15. その他の注意 35</p> <p>16. その他 35</p> <p>IX. 非臨床試験に関する項目 36</p> <p>1. 一般薬理 36</p> <p>2. 毒性 36</p>
--	--

X. 取扱上の注意等に関する項目	39
1. 有効期間又は使用期限	39
2. 貯法・保存条件	39
3. 薬剤取扱上の注意点	39
4. 承認条件	39
5. 包装	39
6. 同一成分・同効薬	39
7. 国際誕生年月日	39
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	39
9. 薬価基準収載年月日	39
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	40
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	40
12. 再審査期間	40
13. 長期投与の可否	40
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	40
15. 保険給付上の注意	40
XI. 文献	41
1. 引用文献	41
2. その他の参考文献	41
XII. 参考資料	42
主な外国での発売状況	42
XIII. 備考	43
その他の関連資料	

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的な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離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. 製品の特徴及び有用性

本剤の特徴は、次の通りである。

- 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。
- 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 (イス)。
 - ・食後期の胃排出能を促進する (ヒト、イス、ラット)。
 - ・空腹期の消化管運動に作用を示さない (イス)。
 - ・制吐作用を併有する (イス)。
- 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。
- 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。
- 5) 承認時における安全性評価対象例 572 例中、副作用は 14 例 (2.45%)、19 件 (3.32%) に認められ、その主なものは下痢 4 件 (0.70%)、頭痛 2 件 (0.35%)、腰痛 2 件 (0.35%) 等であった。また臨床検査時の異常変動は白血球減少 4 件、プロラクチン上昇 2 件等であった。

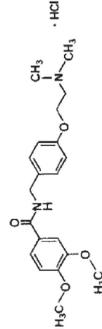
市販後の使用成績調査における安全性評価対象例 5,913 例中、副作用 (臨床検査値異常を含む) は 74 例 (1.25%)、104 件 (1.76%) に認められ、その主なものは下痢 13 件 (0.22%)、腰痛 8 件 (0.14%)、便秘 8 件 (0.14%)、AST (GOT) 上昇 8 件 (0.14%)、ALT (GPT) 上昇 8 件 (0.14%) 等であった。重大な副作用としてショック、アナフィラキシー、肝機能障害、黄疸 (いずれも頻度不明) があらわることがある。

II. 名称に関する項目

- 販売名
(1) 和名
ガナトロン錠 50mg
(2) 洋名
Ganaton® Tablets 50mg
(3) 名称の由来
Gastromotility of natural tone (自然な胃の運動)

- 一般名
(1) 和名 (命名法)
イトプロリド塩酸塩 (JAN)
(2) 洋名 (命名法)
Itopride hydrochloride (JAN)
Itopride (INN)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₀H₂₈N₂O₄・HCl
分子量：394.89

5. 化学名 (命名法)

N-[4-[2-(Dimethylamino)ethoxy]benzyl]-3,4-dimethoxybenzamide monohydrochloride
(JAN)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

治験番号：HSR-803

7. CAS 登録番号

122892-31-3

III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

該当区分なし

2. 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、においはなく、味は苦い。

(2) 溶解性

各種溶媒に対する溶解性 (20±5℃)

溶媒名	イトプロリド塩酸塩 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
エタノール(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

臨界相对湿度：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℃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

3. 有効成分の各種条件下における安定性

○粉末状態

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃ 75%RH 室内散乱光下 (9hr/日)	36 ヶ月	ポリエチレン袋包装	変化なし
	50℃	3 ヶ月	ガラス瓶 (密栓)	変化なし
苛酷試験	25℃ 84%RH	3 ヶ月	ガラスシヤールレ (ふた開放)	変化なし
	40℃ 75%RH	3 ヶ月	ガラスシヤールレ (ふた開放)	変化なし
	蛍光灯照射 3500 ℓ/ス	28 日	ガラスシヤールレ (ふた開放) [ポリ塩化ビニル製フィルムで覆う]	変化なし

試験項目：性状、確認試験、融点、純度試験、乾燥減量、含量、

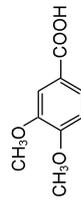
TLC (TLC は苛酷試験のみ実施)

○溶液・懸濁液状態 (10 mg/mL)

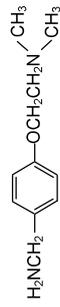
試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
強制分解試験	水溶液 50℃	7 日	無色アンプル	変化なし
	0.1mol/L HCl 溶液 50℃	7 日	無色アンプル	加水分解物 I を 0.3%、加水分解物 II を 0.5% 生成した
	0.1mol/L NaOH 懸濁液 50℃	7 日	無色アンプル	加水分解物 I を 0.7%、加水分解物 II を 1.1% 生成した
	水溶液 蛍光灯照射 1000 ℓ/ス	28 日	無色アンプル	加水分解物 I を 0.2% 生成した
				光分解物を 0.2% 生成した

試験項目：外観、pH、紫外可視吸収スペクトル、含量、TLC

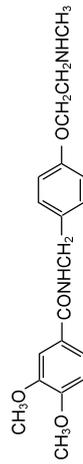
○強制分解による生成物



加水分解物 I



加水分解物 II



光分解物

4. 有効成分の確認試験法

1) クエン酸・酢酸試液による呈色反応

2) 紫外可視吸収スペクトル

(極大吸収波長：256~260nm)

(極小吸収波長：236~240nm)

(吸収の肩：277~281nm)

3) 赤外吸収スペクトル

(臭化カリウム錠剤法、吸収波数：3280 cm^{-1} 、3230 cm^{-1} 、2620 cm^{-1} 、1651 cm^{-1} 、1630 cm^{-1} 、1511 cm^{-1} 、869 cm^{-1} (付近))

4) 塩化物の定性反応

5. 有効成分の定量法

非水滴定法

本品を酢酸 (100) に溶かし、無水酢酸を加え、0.1mol/L 過塩素酸で滴定する。
(電位差滴定法)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

有効成分の名称・含量	1錠中イトブトブリンド塩酸塩 50mg		
色・剤形	白色のフィルムコマーティング錠(割線入り)		
外形			
大きさ	直径 (mm)	約 7.3	平均重量 (g)
	厚さ (mm)	約 3.1	約 0.13

(2) 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

補助錠 なし

(3) 識別コード

HC803 (錠剤本体、PTP)

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当しない

(5) 酸価、ヨウ素価等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

1錠中イトブトブリンド塩酸塩 50mg 含有。

(2) 添加物

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

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃ 75%RH 室内散乱光下 (9hr/日)	36ヵ月	PTP包装 ポリエチレン瓶包装	変化なし
加速試験	40℃ 75%RH	6ヵ月	ポリエチレン瓶包装	変化なし
	50℃	3ヵ月	ガラスシヤール (ふた付き)	変化なし
苛酷試験	25℃ 84%RH	3ヵ月	ガラスシヤール (ふた開放)	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℃ 75%RH	3ヵ月	ガラスシヤール (ふた開放)	崩壊試験において わずかに遅延を認 める以外変化なし
	蛍光灯照射 3500ルクス	28日	ガラスシヤール (ふた開放) [ポリ塩化ビニルデンプン製フィルムで覆う]	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)

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

7. 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。

8. 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

9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

1) クエン酸・酢酸試験による呈色反応

2) 紫外可視吸収スペクトル

(極大吸収波長：256～260nm)

(極小吸収波長：236～240nm)

(吸収の肩) : 277～281nm)

3) 薄層クロマトグラフィー法
(条件)

薄層板：薄層クロマトグラフィー用シリカゲル（蛍光剤入り）

展開溶媒：酢酸エチル・メタノール・アンモニア水（28）・水混液（18：4：2：1）

検出法：紫外線（主波長 254nm）照射

11. 製剤中の有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法

溶媒：0.1mo1/L 塩酸試液

測定波長：257nm

12. 力価

該当しない

13. 容器の材質

PTP：ポリプロピレン，アルミ箔

瓶：（容器）ポリエチレン（キャップ）ポリプロピレン

14. その他

該当しない

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. 用法及び用量

通常、成人にはイト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。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果^{1)~10)}

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。

<総合評価>

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

<症状別改善度>

改善率 (%)	中等度改善以上	軽度改善以上
疾患名		
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)

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験¹⁾

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 例に軽度の頭痛感、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。

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) 探索的試験：用量反応探索試験¹⁾

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。

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) 無作為化平行用量反応試験²⁾

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。

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

2) 比較試験³⁾

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、臨床試験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。

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

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 83.4～100.0%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
小児	0	0	0	0	—
高齢者	208	11	1	220	94.5
特別調査	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試験の概要

該当しない

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、シサブリド（国内承認整理済）

2. 薬理作用

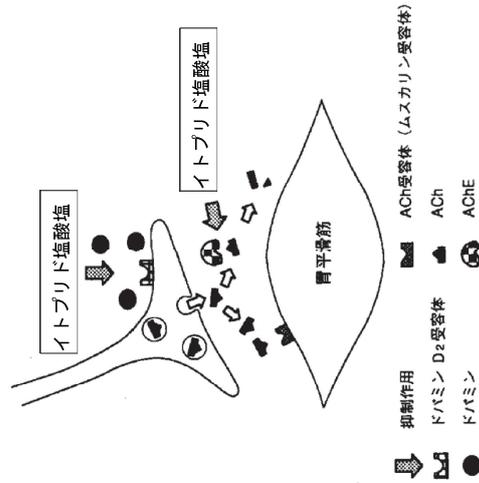
(1) 作用部位・作用機序

作用部位：消化管

作用機序：

コリン作動性神経上にはドパミンD₂受容体が存在し、神経終末からのアセチルコリン（ACh）の遊離を抑制すると考えられている。イトプリド塩酸塩はドパミンD₂受容体拮抗作用によりACh遊離を促し、更にアセチルコリンエステラーゼ（AChE）阻害作用も有し、遊離されたAChの分解を阻害する。これらの両作用の協力作用によって消化管運動亢進作用を示す。

コリン作動性神経



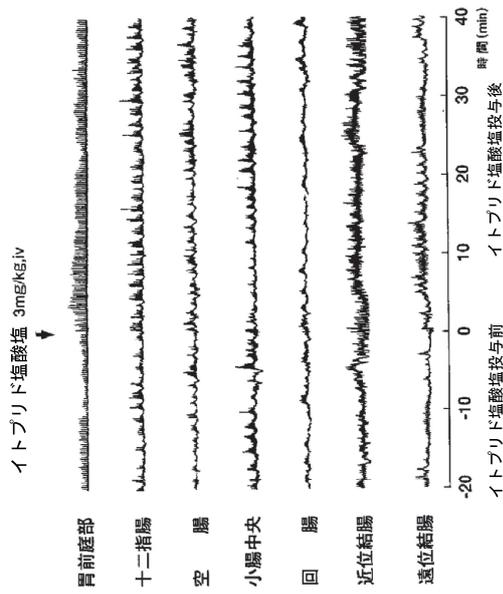
イトプリド塩酸塩の作用機序

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 消化管運動亢進作用^{12, 13)}

食後期（食物摂取後）のイス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。

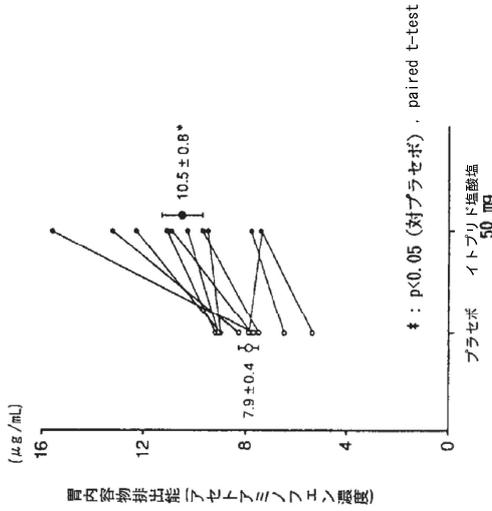
また、食後期のイスにイトプリド塩酸塩を静脈内投与すると、胃前庭部・十二指腸において著明な収縮運動の亢進が認められたが、空腹期（食物摂取前）のイスにおいては、消化管運動に影響を与えなかった。



イトプリド塩酸塩の消化管運動に対する亢進作用（食後期イス、静脈内）

2) 胃内容物排出能促進作用^{14, 15)}

胃内容物排出能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、血清カストリン値には影響を与えなかった。
動物実験において、イス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。



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)

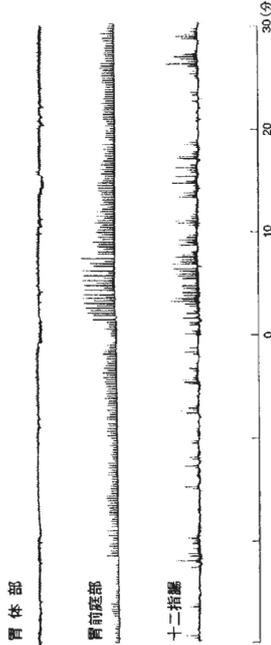
イトプリド塩酸塩の胃内容物排出能に対する促進作用 (イス, 経口)

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)

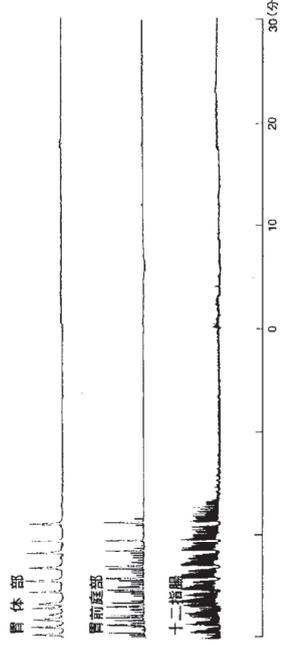
イトプリド塩酸塩 3mg/kg

[食後期]



イトプリド塩酸塩 3mg/kg

[空腹期]



イトプリド塩酸塩の消化管運動に対する作用 (イス, 静脈内)

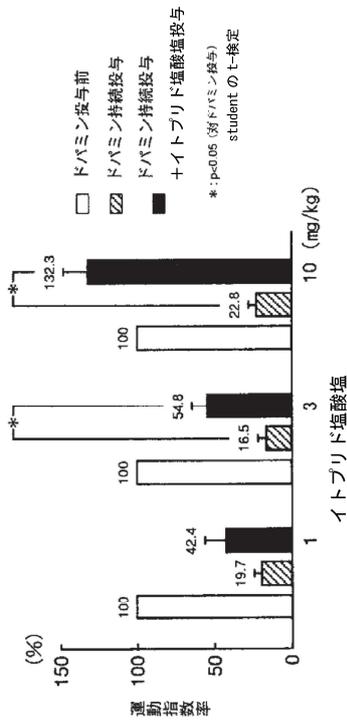
3) ドパミンD₂受容体拮抗作用^{12, 13)}

イトプリド塩酸塩は、ラット脳線系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-スビパロン) の特異的結合を濃度依存的に阻害した。ドパミン特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。

各薬物のドパミンD₂受容体結合阻害作用 (ラット脳線系体)

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

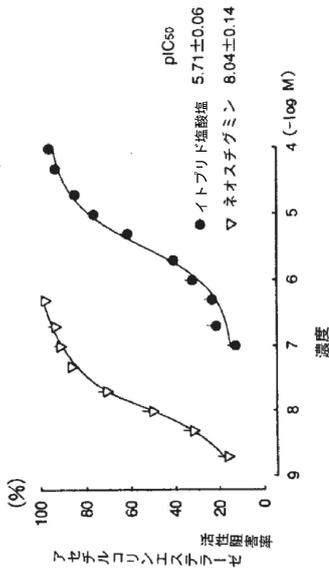
(平均値±標準誤差, n=3~7)



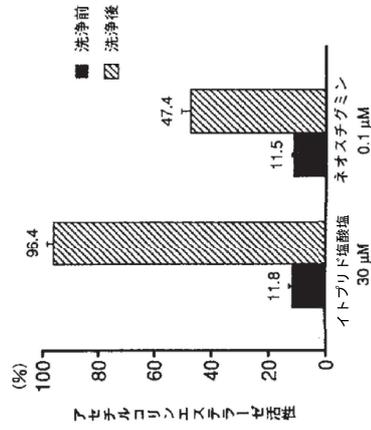
イトプリド塩酸塩のドパミンによる胃運動の抑制に対する拮抗作用 (食後期イヌ, 十二指腸内)
(平均値±標準誤差, n=4)

4) AChE阻害作用¹⁶⁾

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。



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=5)



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)
(平均値±標準誤差, n=3~4)

5) 制吐作用¹²⁾

イス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。

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	嘔吐動物数		
コントロール	0	10/10	10/10	3.8±0.6	7.3±0.9
イトプリド塩酸塩	10	10/10	10/10	5.2±0.8*	5.4±1.0**
	30	5/10	5/10	19.6±3.5**	0.6±0.2**
	100	0/10	0/10	>30**	0**
シサブリード	1	10/10	10/10	3.4±0.2	8.4±1.2
	3	10/10	10/10	4.5±0.6	6.4±1.1
	10	9/10	9/10	7.7±2.6	6.5±1.8

(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)

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

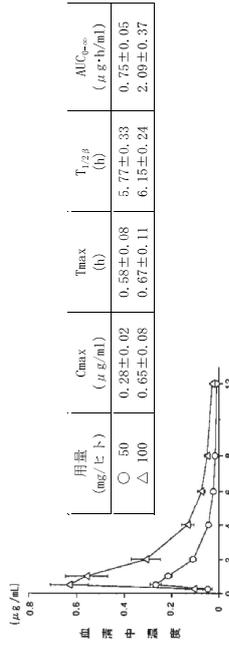
T_{max}: 0.58±0.08 hr (健康成人, 50mg, 単回投与, n=6)

(3) 通常用量での血中濃度¹¹⁾

1) 単回投与

健康成人に本剤を空腹時(食前15分)に50, 100mg 単回経口投与した時、血中濃度はいずれの投与群とも約0.5時間でC_{max}に達した後二相性に減衰し、β相のT_{1/2}は約6時間であった。また、血中濃度は投与量に比例して増加し、50~100mgの範囲で体内動態は線形であった¹¹⁾。

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

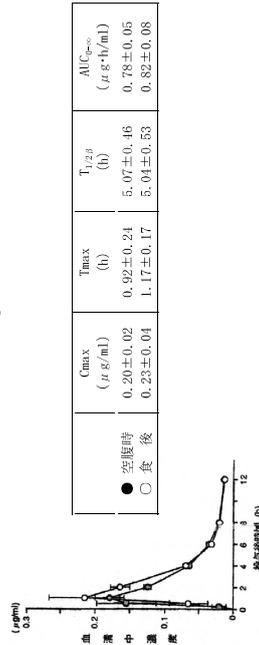


イトプリド塩酸塩 50, 100mg を単回経口投与した時の平均血中濃度

(HPLC法, 平均値±標準誤差, n=6)

一方、イトプリド塩酸塩 50mg 食後投与では空腹時と比べ、吸収の遅延傾向が認められたが、C_{max}, T_{max}, T_{1/2β}, AUC_{0-∞}の各パラメータには有意差は認められず、食事の影響はほとんどないと考えられた。

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



健康成人における血清イトプリド塩酸塩濃度に及ぼす影響

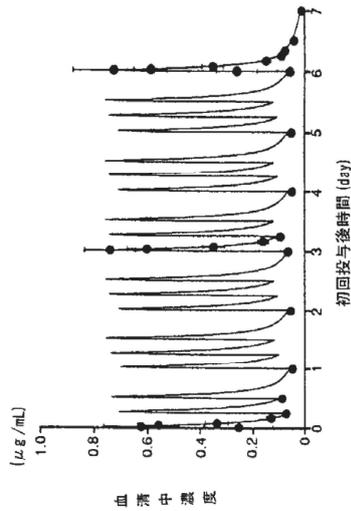
(HPLC法, 平均値±標準誤差, n=6)

2) 反復投与¹¹⁾

健康成人に本剤100mgを1日3回7日間(計19回)反復経口投与した時の血清中濃度は、投与後4日目で定常状態に達しており、投与2日目以降の朝の投与前値がほぼ一定値を示したことおよび最終投与後の血清中濃度推移が単回投与前時とほぼ同様であったことから、反復投与による影響はないものと考えられた。

また、最終回投与後のC_{max}は0.76 μ g/mLであった。

注) 本剤の承認されている用法・用量は1日150mg(分3)である。



イトブリド塩酸塩 100mg を反復経口投与した時の平均血清中未変化体濃度 (HPLC 法、平均値±標準誤差、n=6)

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 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)」
9.31 hr⁻¹

(2) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(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 : 0.95 hr⁻¹
 β 相 : 0.117 hr⁻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 : 69.5 L/hr
腎クリアランス : 2.5 L/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)」
9.48 L/kg

(6) 血清蛋白結合率¹¹⁾

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。

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. 吸収

吸収部位¹⁷⁾ : 腸全般(動物試験より推定)

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。

<参考>¹⁷⁾

ラットに¹⁴C-イトプロトド塩酸塩を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。同様にしてイス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。

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

ラットに¹⁴C-イトプロトド塩酸塩を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¹⁷⁾。

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

<参考>

妊娠ラットに¹⁴C-イトプロトド塩酸塩を5mg/kg経口投与した時、胎仔組織内及び母体血清中の最高濃度は同程度であった¹⁸⁾。

妊娠19日目のラットに¹⁴C-イトプロト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 (μg eq./g)	
	1hr	6hr
母 獣	1.29±0.03	0.74±0.04
	3.14±0.37	2.73±0.24
胎 盤	0.75±0.08	1.61±0.32
	1.62±0.09	1.75±0.12
羊 水		
胎 仔		
全 身		
24hr		
母 獣		0.06±0.01
胎 盤		0.49±0.09
羊 水		0.40±0.01
胎 仔		0.42±0.09

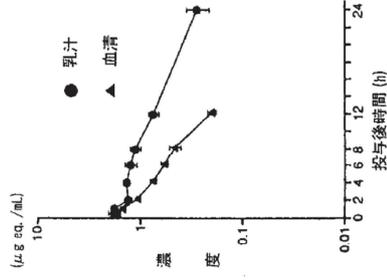
投与量：5mg/kg, 平均値±標準誤差 (n=4), 血清及び羊水：μg eq./mL

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

<参考>

雌ラット (母獣) に¹⁴C-イトプロトド塩酸塩を5mg/kg経口投与した時の乳汁中放射能濃度は、血清と比較して投与後初期は同程度であったが、その後やや緩慢な推移を示し、乳汁移行性が認められた¹⁸⁾。



¹⁴C-イトプロト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

(RI法, 平均値±標準誤差, n=4)

(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

該当資料なし

<参考>

1) 単回投与¹⁷⁾

ラットに¹⁴C-イソプロピル塩酸塩を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。

雄ラットに¹⁴C-イソプロピル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 (μg eq./mL or g)				
	0.5hr	1hr	2hr	6hr	24hr
血液	0.91±0.12	0.99±0.13	1.01±0.05	0.53±0.03	N. D.
血清	1.06±0.15	1.27±0.16	1.33±0.06	0.73±0.04	N. D.
脳	0.15±0.02	0.15±0.02	0.16±0.01	0.07±0.01	N. D.
脊髄	0.27±0.02	0.30±0.04	0.28±0.03	0.12±0.01	N. D.
心臓	1.34±0.15	1.29±0.17	1.22±0.08	0.61±0.03	N. D.
肺臓	3.29±0.46	3.63±0.49	3.56±0.30	1.66±0.09	0.04±0.00
肝臓	7.56±1.42	7.71±0.96	6.18±0.75	3.88±0.31	0.11±0.01
脾臓	2.61±0.45	2.72±0.30	2.99±0.28	1.40±0.07	0.03±0.00
膵臓	1.76±0.19	1.87±0.21	2.09±0.08	1.08±0.11	0.02±0.01
腎臓	5.48±0.69	5.67±0.67	6.71±0.46	3.41±0.23	0.08±0.01
胃	39.67±2.33	22.18±1.63	5.18±0.55	2.09±0.15	0.04±0.00
小腸	3.69±0.21	5.64±0.74	6.63±0.60	2.36±0.29	0.06±0.01
大腸	0.45±0.04	0.50±0.05	1.04±0.10	5.28±0.14	0.46±0.05

投与量：5mg/kg, 平均値±標準誤差 (n=4), 血液及び血清：μg eq./mL

2) 反復投与¹⁸⁾

ラットに¹⁴C-イソプロピル塩酸塩を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。

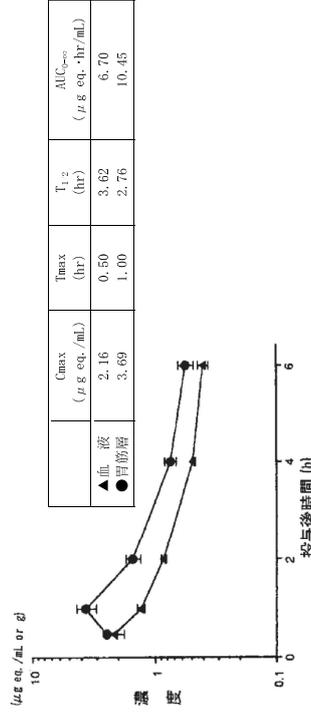
ラットに¹⁴C-イソプロピル塩酸塩を1日1回21日間反復経口投与した時の臓器・組織内濃度 (RI 法)

組織	21日目投与後濃度 (μg 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.	
肺臓	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：μg eq./mL

3) 作用部位での濃度¹⁹⁾

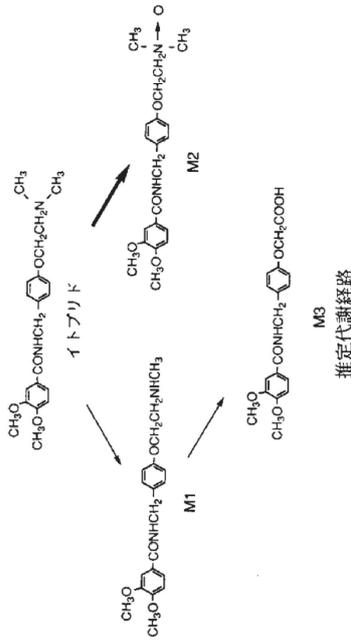
ラットに¹⁴C-イソプロピル塩酸塩を5mg/kg 十二指腸内投与した時、作用部位である胃筋層中濃度は血中濃度の約2倍であった。



¹⁴C-イソプロピル塩酸塩をラットに5mg/kg 十二指腸内投与した時の胃筋層及び血液中濃度 (RI 法, 平均値±標準誤差, n=3) 胃筋層の単位：μg eq./g, AUC；μg eq.·h/g

5. 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
0.5	0.63±0.08	N.D.	1.46±0.20
1.0	0.56±0.09	N.D.	4.39±0.39
2.0	0.31±0.06	N.D.	4.49±0.42
4.0	0.13±0.03	N.D.	3.14±0.22
6.0	0.08±0.02	N.D.	2.39±0.17
			M3
			N.D.
			0.04±0.02
			0.14±0.02
			0.13±0.02
			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。

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
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)
			M3
			3.30±0.34 (4.46±0.50)
			総計
			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。

<参考>²⁰⁾

ラットに¹⁴C-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, 次に未変化体がそれぞれ24%, 31%であり, M1及びM3は少なかった。

イスに¹⁴C-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。

ラット及びイスに¹⁴C-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%				放射能
		未変化体	M1	M2	M3	
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)	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)
イス	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)
	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)	79.3±2.6 (100)

投与量: 5mg/kg, 平均値±標準誤差, 例数: ラット; n=4, イス; n=3

() 内の数値は各試料中の% a) : 十二指腸内投与, ほかに経口投与

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種²¹⁾

ヒト CYP またはフラビン含有モノオキシゲナーゼ (FMO) 発現系マイ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。

(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の減少率)

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

<参考>

代謝物はいずれもイスにおける消化管運動促進作用を発現しない。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位¹¹⁾

大部分が未変化体及び代謝物として腎より排泄される。

(2) 排泄率¹¹⁾

健康成人に本剤を単回経口投与した時の未変化体の尿中排泄率

投与量 (mg)	投与後 時間 (hr)	累積尿中排泄率 (% of dose)			総計
		未変化体	M1	M2	
50	0-24	2.31~5.31 (3.46±0.43)	0.34~0.58 (0.47±0.03)	61.89~77.34 (69.54±2.29)	64.54~81.86 (73.47±2.51)
	0-72	2.62~5.63 (3.70±0.44)	0.34~0.58 (0.47±0.03)	65.95~82.70 (75.36±2.64)	68.91~86.75 (79.53±2.77)
100	0-24	1.80~7.28 (4.14±0.91)	0.36~0.96 (0.58±0.10)	53.44~84.48 (67.54±4.18)	56.65~88.35 (72.25±4.52)
	0-72	1.86~7.77 (4.37±0.98)	0.36~0.96 (0.58±0.10)	57.96~91.51 (73.60±4.49)	61.26~95.60 (78.54±4.86)
200	0-24	2.44~6.98 (4.69±0.64)	0.56~0.76 (0.68±0.04)	66.72~75.31 (70.04±1.48)	71.68~80.44 (75.41±1.59)
	0-72	2.59~7.30 (4.91±0.66)	0.56~0.76 (0.68±0.04)	69.89~80.25 (74.18±1.85)	74.44~86.40 (79.76±2.06)

(HPLC法, 平均値±標準誤差, n=6)

注) 本剤の承認されている用法・用量は1日150mg (分3) である。

健康成人に本剤100mgを1日3回7日間(計19回)反復経口投与した時の未変化体の尿中排泄 (HPLC法)

投与日数 (日)	累積投与量に対する累積排泄率 (% of dose)
0-1	4.17~7.43 (5.46±0.52)
0-2	4.08~8.08 (5.66±0.61)
0-3	3.96~7.93 (5.67±0.62)
0-4	3.97~7.60 (5.67±0.58)
0-5	3.90~7.77 (5.72±0.62)
0-6	3.89~7.75 (5.80±0.61)
0-7	3.91~7.78 (5.82±0.61)
0-8	3.93~7.79 (5.83±0.61)
0-9	3.93~7.80 (5.84±0.61)

() 内の数値は平均値±標準誤差 (n=6)

注) 本剤の承認されている用法・用量は1日150mg (分3) である。

<参考>¹⁷⁾

ラットに¹⁴C-イソプロリド塩酸塩を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-イソプロリド塩酸塩を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-イソプロ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-イソプロ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。

ラット及びイヌに¹⁴C-イソプロ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	性別	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
	雌	経口	非絶食	0-168	57.4±1.1	43.5±1.6	—	100.9±0.5
イヌ	雄	経口	絶食	0-168	64.5±1.1	35.7±1.3	—	100.2±0.4
	雌	経口	絶食	0-168	46.7±2.3	50.9±1.9	—	97.6±0.7
イヌ ^{a)}	雄	経口	絶食	0-24	27.5±3.3	1.7±0.3	68.1±3.5	97.3±1.4
	雌	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。

(3) 排泄速度

排泄率の項参照

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由

■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・効果に關連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法・用量に關連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (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。
- (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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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	臨床症状：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。	機序：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

(1) 副作用の概要

承認時：安全性評価対象例572例中、副作用は14例（2.45%）、19件（3.32%）に認められ、その主なものは下痢4件（0.70%）、頭痛2件（0.35%）、腹痛2件（0.35%）等であった。また、臨床検査値の異常変動は白血球減少4件、プロラクチン上昇2件等であった。

再審査終了時：市販後の使用成績調査における安全性評価対象例5,913例中、副作用（臨床検査値異常を含む）は74例（1.25%）、104件（1.76%）に認められ、その主なものは下痢13件（0.22%）、腹痛8件（0.14%）、便秘8件（0.14%）、AST（GOT）上昇8件（0.14%）、ALT（GPT）上昇8件（0.14%）等であった。

1) 重大な副作用と初期症状

(1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明）：ショック、アナフィラキシーを起すことがあるので、観察を十分に行い、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。

(2) 肝機能障害、黄疸（頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）、 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し、適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注1)}
過敏症 ^{注2)}			発疹、発赤、そう痒感
体外外路 症状 ^{注2)}		振戦	
内分泌 ^{注2)}		プロラクチン上昇	女性化乳房
血液 ^{注2)}		血小板減少、白血球減少	
消化器	下痢、便秘、腹痛	嘔気、唾液増加	
精神神経系		頭痛、イライラ感、睡眠障害、めまい	
肝臓	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇	ALP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	

注1) 目報告のため頻度不明。

注2) 症状（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。

(2) 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	1,041
調査症例数	572	6,485
副作用等の発現症例数	23	97
副作用等の発現件数	29	133
副作用等の発現症例率	4.02%	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	6 (0.10)	9 (0.14)
頭がぼーっとする	1 (0.17)	1 (0.02)
手指振戦	2 (0.03)	2 (0.03)
頭痛	1 (0.02)	3 (0.05)
しびれ(感)	1 (0.02)	1 (0.02)
めまい	1 (0.17)	2 (0.03)
口唇不随意運動	1 (0.02)	1 (0.02)
視覚障害	1 (0.02)	1 (0.02)
視力障害	1 (0.02)	1 (0.02)
精神障害	2 (0.03)	4 (0.06)
いらいら感	0	1 (0.02)
睡眠障害	1 (0.17)	2 (0.03)
浮遊感	1 (0.02)	1 (0.02)
消化管障害	41 (0.69)	50 (0.77)
嘔気	5 (0.08)	5 (0.08)
嘔吐	2 (0.03)	2 (0.03)
口角炎	1 (0.02)	1 (0.02)
下痢	13 (0.22)	17 (0.26)
口内炎	1 (0.02)	1 (0.02)
口乾	1 (0.17)	2 (0.03)
しゃっくり	1 (0.17)	1 (0.02)
胸やけ	1 (0.17)	2 (0.03)
食欲不振	2 (0.03)	2 (0.03)
唾液増加	2 (0.03)	3 (0.05)
腹痛	8 (0.14)	10 (0.15)
胃痛	1 (0.02)	1 (0.02)
便秘	8 (0.14)	9 (0.14)
腹部膨満感	4 (0.07)	4 (0.06)
腹鳴	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 (続き)

副作用等の種類	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)
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・細内系障害	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)

③ 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

該当資料なし

15. その他の注意

該当しない

④ 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、観察を十分に行い、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（「重大な副作用」の頁参照）。

発疹、発赤、そう痒感等（頻度不明）があらわれることがあるので、症状（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（「その他の副作用」の頁参照）。

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、副作用があらわれやすいので、十分な観察を行い、副作用があらわれた場合には減量又は休薬するなど慎重に投与すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない〕。

(2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること〔動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている（「薬物動態」の項参照）〕。

11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

適用上の注意

薬剤交付時：P T P包装の薬剤はP T Pシートから取り出し服用するよう指導すること（P T Pシートの脱軟により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

イトブライ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對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、ラット及びイスで認められ、中枢神経系に対する影響が、マウス、ウサギ及びイスで認められた。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スで認められたが、ラットの胃液分泌には 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。

4) その他の薬理作用

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 10⁻⁶M 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ンリドンより高用量を要した。

2. 毒性

(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 静脈内	>2000 164 [154-174]	>2000 166 [159-174]
ラット	SD	経口 静脈内	>2000 300 [280-321]	>2000 275 [255-297]
イス	ヒューガル	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²³⁾

10, 30, 100 及び 300mg/kg/日 を 3 カ月間経口投与した結果、100mg/kg/日以上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 カ月間経口投与した結果、30mg/kg/日以上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）。

2) イス^{23, 24)}

10, 30 及び 100mg/kg/日 を 3 カ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 カ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）。

3) サル

30, 100 及び 300mg/kg/日 を 3 カ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) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験²⁵⁾

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。

2) 胎児の器官形成期投与試験^{26, 27)}

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。

3) 周産期及び授乳期投与試験²⁸⁾

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。

(4) 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. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

有効期間：製造後3年（安定性試験結果に基づく）
外箱に表示

2. 貯法・保存条件

室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

規制区分：該当しない

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

PTP：100錠（10錠×10）、500錠（10錠×50）、
1,000錠（10錠×100）、2,100錠（21錠×100）、3,000錠（10錠×300）
バラ：1,000錠、3,000錠

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：イトプリド塩酸塩錠50mg「タナベ」（田辺三菱＝田辺販売）、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
シサプリド（国内承認整理済）

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

製造販売承認：1995年6月30日
承認番号：20700AMZ00550000

9. 薬価基準収載年月日

1995年8月25日

10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

11. 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, 2005年3月17日 (薬食発第0317002号 厚生労働省医薬食品局通知

「新医薬品等の再審査結果 平成16年度 (その4) について」)

本剤は薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しなかった(カテゴリー1)。

12. 再審査期間

1995年6月30日～2001年6月29日 (終了)

13. 長期投与の可否

本剤は投与期間に上限が設けられていない医薬品に該当しない。

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

2399008F1020

15. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 三好秋馬 他：薬理と治療 **21** (11), 4175 (1993)
- 2) 三好秋馬 他：薬理と臨床 **3** (11), 2107 (1993)
- 3) 三好秋馬 他：薬理と臨床 **4** (2), 261 (1994)
- 4) 栃原正博 他：新薬と臨床 **42** (12), 2459 (1993)
- 5) 渋谷大助 他：診療と新薬 **30** (11), 2125 (1993)
- 6) 平川恒久 他：基礎と臨床 **27** (15), 5901 (1993)
- 7) 河島祥彦 他：新薬と臨床 **42** (12), 2467 (1993)
- 8) 隅井浩治 他：診療と新薬 **30** (11), 2133 (1993)
- 9) 瀬上一誠 他：基礎と臨床 **27** (15), 5907 (1993)
- 10) 桜井俊弘 他：基礎と臨床 **27** (15), 5915 (1993)
- 11) 中島光好 他：薬理と治療 **21** (11), 4157 (1993)
- 12) Yuji Iwanaga et al. : Jpn.J.Pharmacol. **71**, 129 (1996)
- 13) Yuji Iwanaga et al. : Gastroenterology **99**, 401 (1990)
- 14) 原澤 茂 他：薬理と治療 **21** (11), 4189 (1993)
- 15) Yuji Iwanaga et al. : Jpn.J.Pharmacol. **56**, 261 (1991)
- 16) Yuji Iwanaga et al. : Jpn.J.Pharmacol. **66**, 317 (1994)
- 17) 山田健久 他：薬物動態 **9** (3), 308 (1994)
- 18) 山田健久 他：薬物動態 **9** (3), 327 (1994)
- 19) 山田健久 他：薬物動態 **11** (2), 139 (1996)
- 20) 山田健久 他：薬物動態 **9** (3), 341 (1994)
- 21) Taisei Mushiroda et al. : Drug Metab.Dispos., **28** (10), 1231 (2000)
- 22) Michael H. Barker et al. : 薬理と治療 **21** (6), 1669 (1993)
- 23) 小泉治子 他：実中研・前臨床研究報 **18** (2), 65 (1992)
- 24) Michael H. Barker et al. : 薬理と治療 **21** (6), 1685 (1993)
- 25) 河上喜之 他：実中研・前臨床研究報 **18** (2), 87 (1992)
- 26) 島山義朗 他：実中研・前臨床研究報 **18** (2), 103 (1992)
- 27) 下村和裕 他：実中研・前臨床研究報 **18** (2), 145 (1992)
- 28) 島山義朗 他：実中研・前臨床研究報 **18** (2), 127 (1992)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

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	機能性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、バキスタン、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。

XIII. 備考

その他の関連資料
該当資料なし

文献請求先

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

日本病院薬剤師会のIF様式に基づいて作成

