

レバミピド

資料 4 - 1	成分情報等	p. 3
資料 4 - 2	関係医学会・医会見解	p. 13
参考資料 1	医薬品インタビューフォーム	p. 17
参考資料 2	消化性潰瘍診療ガイドライン 2015 改訂第 2 版	p. 41
参考資料 3	医療用医薬品の有効成分のうち一般用医薬品への利用も可能と考えられる候補成分検討調査報告書	p. 67
参考資料 4	平成 21 年 9 月 17 日付け薬食審査発 0917 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知	p. 73

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	H28-2	
要望内容	成分名 (一般名)	レバミピド
	効能・効果	胃潰瘍、急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期の胃粘膜病変（びらん、出血、発赤、浮腫）の改善
医療用医薬品の情報	販売名	ムコスタ錠 100mg 他 (投与経路：経口) (剤形：素錠)
	効能・効果	・胃潰瘍 ・下記疾患の胃粘膜病変（びらん、出血、発赤、浮腫）の改善 急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期
	用法・用量	・胃潰瘍 通常、成人には1回レバミピドとして100mgを1日3回、朝、夕及び就寝前に経口投与する。 ・下記疾患の胃粘膜病変（びらん、出血、発赤、浮腫）の改善 急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期 通常、成人には1回レバミピドとして100mgを1日3回経口投与する。
	会社名	大塚製薬株式会社 他

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	○胃潰瘍：1990年9月28日 ○下記疾患の胃粘膜病変（びらん、出血、発赤、浮腫）の改善 急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期：1994年6月1日
	再審査期間	○胃潰瘍：6年（1990年9月28日～1996年9月27日） ○下記疾患の胃粘膜病変（びらん、出血、発赤、浮腫）の改善 急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期：残余期間（1994年6月1日～1996年9月27日）
	再審査結果 通知日	1998年3月12日
	再審査結果	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（効能・効果、用法・用量等、承認内容に変更はない）。
	開発の経緯 ¹⁾	ムコスタ錠 100mg・顆粒 20%の有効成分であるレバミピドは、大塚製薬で合成・開発した新しい胃炎・胃潰瘍治療剤である。 ムコスタ錠 100mg は、慢性胃潰瘍モデルであるラット酢酸潰瘍をスクリーニング系として用い、その治癒を促進させる薬剤として選択され、1990年12月胃潰瘍治療剤として発売した。 また、本剤は胃粘膜の内因性プロスタグランジン（以下、「PG」）増加作用及び胃粘膜障害の発症因子の1つであるフリーラジカル抑制作用を有することから、胃炎への適応拡大が引き続き検討され、その結果、1994年6月に胃炎の効能・効果が追加された。
	治療学的・製剤学的特性 ¹⁾	① 胃粘膜のPG増加作用・フリーラジカル抑制作用を併せ持つ初めての胃炎・胃潰瘍治療剤である。 ② NSAIDs（non-steroidal anti inflammatory drugs：非ステロイド性抗炎症薬）や <i>Helicobacter pylori</i> などによる胃粘膜傷害を抑制する。 ③ 胃潰瘍の QOUH（Quality of ulcer healing：潰瘍治癒の質）を高め、再発・再燃を抑制する。 ④ 胃炎、特にびらん・出血に対する有効性が認められている。 ⑤ 胃粘膜の炎症を制御し、粘膜機能を改善する。 ⑥ 副作用発現症例率は 0.54%（54/10,047 例）で、その主な副作用は便秘 9 件（0.99%）、ALT（GPT）上昇 5 件（0.05%）等であった（ムコスタ錠 100 の承認時及び再

		審査終了時)。また、重大な副作用としてショック、アナフィラキシー様症状、白血球減少、血小板減少、肝機能障害及び黄疸があらわれることがある。								
安全性に関する情報(添付文書より)	<警告・禁忌> 警告内容：該当しない 禁忌内容：本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者									
	<相互作用> 併用禁忌：該当しない 併用注意：該当しない									
	<副作用>	<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、アナフィラキシー様症状</td> <td>該当なし</td> </tr> <tr> <td>2) 白血球減少、血小板減少</td> <td></td> </tr> <tr> <td>3) 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、アナフィラキシー様症状	該当なし	2) 白血球減少、血小板減少		3) 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、アナフィラキシー様症状	該当なし									
2) 白血球減少、血小板減少										
3) 肝機能障害、黄疸										
習慣性、依存性、耽溺性について	該当なし									
毒薬、劇薬等への該当性について	該当なし									
推定使用者数等	<u>不明</u> <一般用医薬品市場 販売金額・販売個数> 胃腸薬・スイッチ粘膜保護剤成分配合：20億円、179万個 [推定方法] (株) インテージ SDI データ 2015年4月～2016年3月									
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 消化性潰瘍診療ガイドライン 2015 改訂第2版 ²⁾ ② 医療用医薬品の有効成分のうち一般用医薬品への利用も可能と考えられる候補成分検討調査報告書 ³⁾									
その他	レバミピドは、平成21年8月27日に開催された薬事・食品衛生審議会									

	一般用医薬品部会において「スイッチ候補成分」として妥当と判断された成分である ^{3) 4)} 。
--	-----------------------------------------------------------

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に下線）	
	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			
豪州	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

- ・OTC とすることは可。

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)

- ・胃潰瘍は効能効果から除外すべき。例えば「胃もたれ、胸やけ、食べすぎ、飲みすぎ、胃部・腹部膨満感、食欲不振、はきけ（むかつき、嘔気、悪心）、嘔吐、胸つかえ」とするのがよいのではないか。
- ・本薬を服用しても改善しない場合には医療機関を早めに受診するような注意が必要。
- ・若年層の投与については注意すべき。

3. その他

5. 参考資料一覧

- 1) ムコスタ錠 100mg 医薬品インタビューフォーム
- 2) 消化性潰瘍診療ガイドライン 2015 改訂第 2 版, 日本消化器病学会編集
- 3) 医療用医薬品の有効成分のうち一般用医薬品への利用も可能と考えられる候補成分検討調査報告書, 公益社団法人日本薬学会 (平成 21 年 4 月)
- 4) 平成 21 年 9 月 17 日付け薬食審査発 0917 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「医療用医薬品の有効成分の一般用医薬品への転用について」

一般用医薬品					
販売名	ムコスタ錠100mg	ガスター10	アハロン	胃神我述錠	パンシロン01錠
薬効群	胃炎・胃潰瘍治療剤	H2ブロッカー	胃腸薬	胃腸薬	複合胃腸薬
成分分量	(1錠中) レバミピド 100mg	(1錠中) ファモチジン 10mg	(1包(1.3g)中) 炭酸水素ナトリウム 200mg ケイ酸アルミン酸マグネシウム 300mg ロートエキス3倍散 30mg(ロートエキスとして10mg) ソファルコン 100mg	(1錠中) ガジュツ末 250mg	(1錠中) L-グルタミン 45mg アルシオキサ 16.7mg カンゾウ末 25mg ケイ仁末 48.3mg ニンジン末 25mg 炭酸水素ナトリウム 200mg 炭酸マグネシウム 50mg 沈降炭酸カルシウム 26.7mg メタケイ酸アルミン酸マグネシウム 26.7mg ロートエキス 3.3mg ピオチアスターゼ2000 10mg プロザイム6 1.7mg リパーゼAP6 6.7mg
剤形	フィルムコート錠	糖衣錠	微粒	素錠	錠剤
効能効果	・胃潰瘍 ・下記疾患の胃粘膜炎(びらん、出血、発赤浮腫)の改善 ・急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期	胃痛、もたれ、胸やけ、むかつき	胸やけ、胃痛、胃部不快感、はきけ(胃のむかつき、二日酔、悪酔のむかつき、嘔気)、飲みすぎ、胃酸過多、胃部膨満感、胃もたれ、胃痛、胸つかえ、げっぷ、嘔吐	胃弱、食欲不振、消化不良、膨満感、消化不良、食べ過ぎ、飲み過ぎ、胃のむかつき	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、悪酔のむかつき、嘔気、悪心)、嘔吐、飲み過ぎ(過飲)、胃痛、食欲不振(食欲減退)、胃部・腹部膨満感、消化不良、胃弱、食べ過ぎ(過食)、消化促進、消化不良による胃部・腹部膨満感
用法用量	・胃潰瘍 通常、成人には1回1錠(レバミピドとして100mg)を1日3回、朝、夕及び就寝前に経口投与する。 ・下記疾患の胃粘膜炎(びらん、出血、発赤、浮腫)の改善 急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期 通常、成人には1回1錠(レバミピドとして100mg)を1日3回経口投与する。	成人(15歳以上、80歳未満)1回1錠 1日2回まで	次の量を食間又は就寝前に水又はぬるま湯で服用してください。15歳以上1包1日3回。15歳未満服用しないこと。	次の1回量を1日3回、食間又は食前に服用してください。(食間とは、食後2～3時間を指します。) 15歳以上4錠、8歳以上15歳未満2錠、5歳以上8歳未満1錠、5歳未満服用しないこと。	次の量を1日3回食後又は食間・就寝前に、水又はお湯で服用すること。 15才以上…1回3錠、11才以上15才未満…1回2錠、11才未満…服用しないこと ※食間とは、食後2～3時間を指す。
備考	20%も同一の効能効果、用法用量				

※2013年7月改訂(—部分、第14版)
 ※2013年3月改訂(-----部分、第13版)

日本標準商品分類番号
87 2329

胃炎・胃潰瘍治療剤

日本薬局方 レバミピド錠
ムコスタ錠100mg
 Mucosta® tablets 100mg

ムコスタ顆粒20%
 レバミピド顆粒
 Mucosta® granules 20%

	ムコスタ錠100mg	ムコスタ顆粒20%
承認番号	22100AMX01561	21500AMZ00373
薬価収載	2009年9月	2003年7月
販売開始	1990年12月	2003年9月
効能追加	1994年6月	
再審査結果	1998年3月	

貯法：室温保存(ムコスタ顆粒20% プラスチックボトル製品：湿度の影響を受けやすいので、使用の都度キャップをしっかり締めること。)
 使用期限：製造後3年(外箱等に表示)

XD34X2B05


【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】

1. 組成

販売名	有効成分	添加物
ムコスタ錠100mg	1錠中レバミピド100mg	結晶セルロース、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、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン
ムコスタ顆粒20%	1g中レバミピド200mg 分包装：1包(0.5g)中 レバミピド100mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、デキストリン、デンプングリコール酸ナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、ポリソルベート80、香料、D-マンニトール、ステアリン酸マグネシウム、その他4成分

2. 製剤の性状

販売名	性状	外形	直径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)
ムコスタ錠100mg	白色のフィルムコート錠		8.1	3.4	約175
ムコスタ顆粒20%	白色～微黄白色のフィルムコート顆粒で、においはないか又はわずかに特異なにおいがある。				

【効能・効果】

- 胃潰瘍
- 下記疾患の胃粘膜病変(びらん、出血、発赤、浮腫)の改善
急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期

【用法・用量】

- 胃潰瘍
通常、成人には1回レバミピドとして100mg(ムコスタ錠100mg：1錠、ムコスタ顆粒20%：0.5g)を1日3回、朝、夕及び就寝前に経口投与する。
- 下記疾患の胃粘膜病変(びらん、出血、発赤、浮腫)の改善
急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期
通常、成人には1回レバミピドとして100mg(ムコスタ錠100mg：1錠、ムコスタ顆粒20%：0.5g)を1日3回経口投与する。

【使用上の注意】

1. 副作用

調査症例10,047例中54例(0.54%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。このうち65歳以上の高齢者3,035例では18例(0.59%)に副作用がみられた。副作用発現率、副作用の種類においても高齢者と非高齢者で差は認められなかった。(ムコスタ錠100の承認時及び再審査終了時)以下の副作用には別途市販後に報告された自発報告を含む。

(1)重大な副作用

- ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明*)：
ショック、アナフィラキシー様症状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。
- 白血球減少(0.1%未満)、血小板減少(頻度不明*)：
白血球減少、血小板減少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。

3)肝機能障害(0.1%未満)、黄疸(頻度不明*)：AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、ALP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

種類/頻度	0.1%未満	頻度不明*
過敏症 ^{注1)}	発疹、痒痒感、薬疹様湿疹等の過敏症状	蕁麻疹
精神神経系		しびれ、めまい、眠気
消化器	便秘、腹部膨満感、下痢、嘔気・嘔吐、胸やけ、腹痛、げっぷ、味覚異常等	口渇
肝臓 ^{注2)}	AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、ALPの上昇等	
血液	白血球減少、顆粒球減少等	血小板減少
その他	月経異常、BUN上昇、浮腫、咽頭部異物感	乳腺腫脹、乳房痛、女性化乳房、乳汁分泌誘発、動悸、発熱、顔面潮紅、舌のしびれ、咳、息苦しい、脱毛

注1) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

注2) トランスアミナーゼが著しく上昇した場合や発熱、発疹等が同時にあらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

*：自発報告において認められた副作用のため頻度不明。

2. 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ので、消化器症状等の副作用に注意すること。

3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 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。]
- 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。]

4. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

5. 適用上の注意

ムコスタ錠100mg

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. 血漿中濃度^{1~4)}

健康成人男子27例にムコスタ錠100mgあるいはムコスタ顆粒20%をレバミピド100mgの用量で空腹時に経口投与した場合の薬物動態パラメータを以下に示す。両製剤は生物学的に同等であった。

レバミピドの薬物動態パラメータ

	t _{max} (時間)	C _{max} (μg/L)	t _{1/2} (時間)	AUC _{0-4h} (μg/L·h)
ムコスタ錠100mg	2.4±1.2	216±79	1.9±0.7	874±209
ムコスタ顆粒20%	2.5±1.1	242±118	2.0±0.7	913±337

(平均値±標準偏差、n=27、t_{1/2}は12時間までの値より算出した)

健康成人男子6例にレバミピド150mgを経口投与した場合、食事により吸収の遅延傾向がみられたが、生物学的利用率に影響は認められなかった。

腎機能障害患者にレバミピド100mgを単回経口投与後の薬物動態を検討したところ、健康成人に比べ血漿中濃度の上昇及び消失半減期の遅れが認められた。また、透析患者に連続投与したときの定常状態における血漿中濃度は、単回投与時から推定できる血漿中濃度と一致したことより、蓄積性はないものと考えられた。

2. 代謝

健康成人男子にレバミピド600mgを経口投与した場合、尿中排泄の大部分が未変化体であった。代謝産物として8位水酸化体が確認されたが、その量は投与量の約0.03%とわずかであった。8位水酸化体はCYP3A4によって生成した⁵⁾。

(注)本剤の承認された用量は1回100mg、1日3回である。

3. 排泄

健康成人男子にレバミピド100mgを投与した場合、尿中に投与量の約10%が排泄された。

4. 蛋白結合⁶⁾

レバミピドのヒト血漿蛋白結合率を*in vitro*で検討した結果、0.05~5μg/mLの濃度において98.4~98.6%であった。

【臨床成績】

1. 胃潰瘍の治療効果⁷⁻¹⁰⁾

胃潰瘍に対する最終内視鏡判定は、治癒60% (200/335例)、略治以上67% (224/335例)であった。

また、二重盲検比較試験において、本剤の有用性が認められている。更に、本剤1日用量300mgで治癒した症例のうち67例を6カ月間追跡調査した結果、再発が認められた症例は4例であり、再発率は約6%であった。

2. 急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期の治療効果^{11,12)}

急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期を対象とした試験での全般改善率は80% (370/461例)、最終内視鏡判定における中等度以上の改善率は76% (351/461例)であった。また、二重盲検比較試験において、本剤の有用性が認められている。

【薬効薬理】

1. 実験胃潰瘍に対する抑制作用及び治癒促進作用¹³⁻¹⁵⁾

ラットにおいて水浸拘束ストレス潰瘍、アスピリン潰瘍、インドメタシン潰瘍、ヒスタミン潰瘍、セロトニン潰瘍、幽門結紮潰瘍及び活性酸素が関与していると考えられる虚血-再灌流、血小板活性化因子(PAF)、ジエチルジチオカルバメイト(DDC)、ストレス・インドメタシンによる胃粘膜傷害を抑制する。また、ラット酢酸潰瘍の治療を促進し、潰瘍作製後120~140日目にみられる再発・再燃を抑制する。

2. 実験胃炎に対する抑制作用及び治癒促進作用^{16,17)}

ラットにおいて、胆汁酸の主成分の一つであるタウロコール酸で誘発した実験胃炎の発生を抑制するとともに治癒促進効果を有する。

3. 胃粘膜プロスタグランジン増加作用¹⁸⁻²⁰⁾

ラットにおいて胃粘膜内プロスタグランジンE₂含量を増加させる。また、胃液中のプロスタグランジンE₂、I₂を増加させるとともに、プロスタグランジンE₂の代謝産物である15-ケト-13,14-ジヒドロプロスタグランジンE₂も増加させる。

健康成人男子において、胃粘膜プロスタグランジンE₂含量を増加させ、エタノール負荷による胃粘膜傷害に対する抑制作用を示す。

4. 胃粘膜保護作用^{18,20-22)}

ラットにおいてエタノール、強酸及び強アルカリによる胃粘膜傷害を抑制する。また、ウサギ胎児由来の培養胃粘膜上皮細胞において、アスピリン及びタウロコール酸(胆汁酸の主成分の一つ)による細胞傷害を抑制する。

健康成人男子においてアスピリン、エタノール、塩酸-エタノール負荷による胃粘膜傷害を抑制する。

5. 胃粘液量増加作用²³⁻²⁵⁾

ラットにおいて粘液高分子糖タンパクの生合成酵素活性を高め、胃粘膜被覆粘液量及び可溶性粘液量を増加させる。なお、可溶性粘液増加作用に内因性プロスタグランジンは関与しない。

6. 胃粘膜血流量増加作用²²⁾

ラットにおいて胃粘膜血流量を増加させ、脱血による血行動態の障害を改善する。

7. 胃粘膜関門に対する作用²⁶⁾

ラットにおいて胃粘膜電位差に対してほとんど作用を示さないが、エタノールによる胃粘膜電位差の低下を抑制する。

8. 胃アルカリ分泌亢進作用²⁷⁾

ラットにおいて胃アルカリ分泌を亢進する。

9. 胃粘膜細胞回転賦活作用

ラットにおいて胃粘膜細胞新生能を賦活し、被蓋上皮細胞数を増加させる。

10. 損傷胃粘膜修復作用^{28,29)}

ウサギ培養胃粘膜上皮細胞を用いた創傷修復モデルにおいて、胆汁酸及び過酸化水素によって遅延した修復過程を正常化する。

11. 胃酸分泌に対する作用³⁰⁾

ラットにおいて基礎胃液分泌にほとんど作用を及ぼさず、また、刺激胃酸分泌に対しても抑制作用を示さない。

12. 活性酸素に対する作用³¹⁻³⁵⁾

本剤はヒドロキシルラジカルを直接消去し、また、多形核白血球のスーパーオキシド産生を抑制する。*In vitro*において、*Helicobacter pylori*による好中球からの活性酸素種産生による胃粘膜細胞傷害を抑制する。また、ストレス・インドメタシンを負荷したラットの胃粘膜傷害を抑制すると同時に胃粘膜中の過酸化脂質含量を低下させる。

13. 胃粘膜への炎症性細胞浸潤に対する作用^{16,36,37)}

ラットのタウロコール酸(胆汁酸の主成分の一つ)誘発胃炎モデル、NSAIDs胃粘膜傷害モデル、虚血-再灌流モデルにおいて炎症性細胞浸潤を抑制する。

14. 胃粘膜における炎症性サイトカイン(インターロイキン-8)に対する作用^{38,39)}

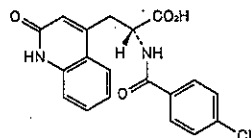
*Helicobacter pylori*によるヒト胃粘膜上皮細胞からのインターロイキン-8(IL-8)産生増加を抑制する。また、上皮細胞内のNF-κBの活性化及びIL-8 mRNAの発現を抑制する(*in vitro*)。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：レバミピド(Rebamipide〔JAN〕)

化学名：(2*RS*)-2-(4-Chlorobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propanoic acid

構造式：



及び鏡像異性体

分子式：C₁₉H₁₅ClN₂O₄

分子量：370.79

性状：白色の結晶性の粉末であり、味は苦い。N,N-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、メタノール又はエタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。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。

融点：約291°C(分解)

※【包装】

ムコスタ錠100mg：[PTP] 100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、1,050錠(21錠×50)

[プラスチックボトル] 500錠

ムコスタ顆粒20%：[HS] 0.5g×210包(3包×70)、

0.5g×1,050包(3包×350)

[プラスチックボトル] 500g

※【主要文献及び文献請求先】

主要文献

- 1) Hasegawa, S. et al. : Clin. Drug Invest., 23(2), 771-779, 2003
- 2) 岸 清一郎ほか：臨床成人病, 19(3), 355-363, 1989
- 3) 菊池 博ほか：新薬と臨床, 44(7), 1179-1182, 1995
- 4) 深沢和浩ほか：新薬と臨床, 44(10), 1667-1671, 1995
- 5) Koyama, N. et al. : XENOBIOTICA, 32(7), 573-586, 2002

- 6) 塩屋良秀ほか：医薬品研究, 20(2), 522-533, 1989
- 7) 竹本忠良ほか：臨床成人病, 19(4), 539-551, 1989
- 8) 竹本忠良ほか：臨床成人病, 19(5), 739-751, 1989
- 9) 竹本忠良ほか：臨床成人病, 19(5), 753-775, 1989
- 10) 浅香正博ほか：臨床成人病, 19(8), 1407-1416, 1989
- 11) 竹本忠良ほか：臨床成人病, 23(8), 1163-1190, 1993
- 12) 小林絢三ほか：臨床成人病, 23(7), 1003-1028, 1993
- 13) 山崎勝也ほか：薬理と治療, 16(5), 1997-2005, 1988
- 14) Yamasaki, K. et al. : Jpn. J. Pharmacol., 49(4), 441-448, 1989
- 15) 白木正裕ほか：日薬理誌, 92(6), 389-395, 1988
- 16) 岡部 進ほか：Ther. Res., 12(10), 3253-3263, 1991
- 17) Kishimoto, S. et al. : Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol., 78(3), 259-277, 1992
- 18) Yamasaki, K. et al. : Eur. J. Pharmacol., 142(1), 23-29, 1987
- 19) Kleine, A. et al. : Dig. Dis. Sci., 38(8), 1441-1449, 1993
- 20) 中村 肇ほか：臨床成人病, 19(6), 1109-1114, 1989
- 21) Dammann, H. G. : Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 6(10), 911-915, 1994
- 22) 川野 淳ほか：日本薬理学雑誌, 97(6), 371-380, 1991
- 23) 石山広信ほか：薬理と治療, 16(10), 4103-4109, 1988
- 24) 石山広信ほか：薬理と治療, 16(10), 4111-4118, 1988
- 25) Ishihara, K. et al. : Arzneim. - Forsch. Drug Res., 42(II), 1462-1466, 1992
- 26) 山崎勝也ほか：薬理と治療, 18(9), 3395-3400, 1990
- 27) 山崎勝也ほか：薬理と治療, 18(10), 3765-3772, 1990
- 28) Watanabe, S. et al. : Aliment Pharmacol. Ther., 10(6), 927-932, 1996
- 29) Watanabe, S. et al. : Dig. Dis. Sci., 43(9), 107S-112S, 1998
- 30) 山崎勝也ほか：薬理と治療, 16(6), 2487-2495, 1988
- 31) Yoshikawa, T. et al. : Arzneim. - Forsch. Drug Res., 43(I), 363-366, 1993
- 32) Naito, Y. et al. : Free Radic. Biol. Med., 18(1), 117-123, 1995
- 33) Ogino, K. et al. : Eur. J. Pharmacol., 212(1), 9-13, 1992
- 34) Suzuki, M. et al. : Gut, 35(10), 1375-1378, 1994
- 35) Yamasaki, K. et al. : Pathophysiology, 1(4), 251-257, 1994
- 36) Murakami, K. et al. : Dig. Dis. Sci., 42(2), 319-325, 1997
- 37) Kim, C. D. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 275(1), 340-344, 1995
- 38) 三原充弘ほか：消化器科, 24(6), 681-688, 1997
- 39) Aihara, M. et al. : Dig. Dis. Sci., 43(9), 174S-180S, 1998

文献請求先

大塚製薬株式会社 医薬情報センター
 〒108-8242 東京都港区港南2-16-4
 品川グランドセントラルタワー
 電話 0120-189-840
 FAX 03-6717-1414

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	一般財団法人日本消化器病学会	
要望番号	H28-2	
要望内容	成分名 (一般名)	レバミピド
	効能・効果	胃潰瘍、急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪の胃粘膜病変（びらん、出血、発赤、浮腫）の改善

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>可</p> <p>〔上記と判断した根拠〕</p> <p>レバミピド(本薬)の安全性については特段注意すべき点はなく OTC とすることに問題はないと考えます。一方、有効性に関しては、OTC とする際の留意事項で後述していますように、比較的軽度の腹部症状に関して使用することで問題ないと考えます。</p>
	<p>2. OTC とする際の留意事項について</p> <p>効能・効果に関して胃潰瘍は除外すべきと考えます。また、慢性胃炎の用語は誤解を生む表現でありますので、OTC としては症状を主体として、例えば「胃もたれ、胸やけ、食べすぎ、飲みすぎ、胃部・腹部膨満感、食欲不振、はきけ（むかつき、嘔気、悪心）、嘔吐、胸つかえ」とするのがよいと考えます。胃潰瘍が考えられる胃痛は効能としては除外すべきと考えます。</p> <p>投与日数につきましては、具体的な日数制限は不必要と考えます。しかしながら、本薬を服用しても改善しない場合には医療機関を早めに受診するような注意が必要と考えます。</p>

	<p>〔上記と判断した根拠〕</p> <p>本薬は胃潰瘍診療ガイドライン 2015 に記載のあるように、防御因子増強薬の一つです。胃潰瘍に対する単独使用での治癒効果に対してはエビデンスに乏しいです。胃潰瘍に対する現在の第一選択薬はプロトンポンプ阻害薬 (PPI) であり、PPI の使用が選択できない場合には H2 受容体拮抗薬 (H2RA) もしくは塩酸ピレンゼピン (現在製造販売中止) や一部の防御因子増強薬 (スクラルファート、ミソプロストール) のいずれかを投与することになっています。さらに、上記のいずれの薬剤も投与できない場合に、本剤を含む防御因子増強剤の適応となります。したがって、より有効で安全性の懸念の少ない薬剤がある中、出血や穿孔のリスクのある胃潰瘍の患者に対して本剤を積極的に使用する理由はほとんどありません。</p> <p>急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期における胃粘膜病変 (びらん、出血、発赤、浮腫) の改善については、内視鏡検査が不可能な状態で患者自身が判断することはできません。したがって、OTC としては臨床症状としての、胃もたれ、胃部・腹部膨満感、食欲不振等を効能・効果として記載することが適切であると考えます。本薬の臨床的位置付けは、すでに OTC となったテプレノンと同等と考えます。</p> <p>3. その他</p> <p>特にありません。</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	H28-2	
要望内容	成分名 (一般名)	レバミピド
	効能・効果	胃潰瘍、急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期の胃粘膜病変(びらん、出血、発赤、浮腫)の改善

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〕</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤は胃粘膜防御因子増強薬として長期間にわたって使用されている。 ・ 有効性・安全性ともに問題なく、佐薬として使われることも多い。 ・ 同種の薬剤が既にOTC医薬品となっている。 ・ 医師の診察が必ず必要とはしない薬剤である。 <p>2. OTC とする際の留意事項について 若年層の投与には注意してほしい</p> <p>〔上記と判断した根拠〕 胃疾患を疑う若年者の中には、重篤な例もあり、安易に投与されるべきものではない。自己責任をもてる年齢での服薬が望ましい。</p> <p>3. その他</p>
備考	

日本標準商品分類番号
87 2329

医薬品インタビュフォーム

日本病院薬剤師会のIIF記載要領2013に準拠して作成

胃炎・胃潰瘍治療剤
日本薬局方 レバミピド錠

ムコスタ錠100mg

Mucosta® tablets 100mg

胃炎・胃潰瘍治療剤
日本薬局方 レバミピド顆粒

ムコスタ顆粒20%

Mucosta® granules 20%

剤形	ムコスタ錠 100mg : フィルムコート錠 ムコスタ顆粒 20% : フィルムコート顆粒
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	ムコスタ錠 100mg : 1錠中レバミピド 100mg ムコスタ顆粒 20% : 1g中レバミピド 200mg 分包装: 1包 (0.5g) 中レバミピド 100mg
一般名	和名: レバミピド (JAN) 洋名: Rebamipide (JAN)
製造販売承認年月日	ムコスタ錠 100mg : 2009年6月30日 (販売名変更による) ムコスタ顆粒 20% : 2003年3月14日
薬価基準収載年月日	ムコスタ錠 100mg : 2009年9月25日 (販売名変更による) ムコスタ顆粒 20% : 2003年7月4日
発売年月日	ムコスタ錠 100mg : 1990年12月3日 ムコスタ顆粒 20% : 2003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: 大塚製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	大塚製薬株式会社 医薬情報センター TEL: 0120-189-840 http://www.otsuka.co.jp/medical/
問い合わせ窓口	FAX: 03-6717-1414

本IIFは2013年7月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」
http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.htmlにてご確認ください。

IIF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

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、添付文書と略す)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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビュフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会(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AMJ(以下、IFと略す)の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方によって薬事・医療環境は大きく変化してきたことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供する方式となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(http://www.info.pmda.go.jp/)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、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つ適量・検討することとした。

2008年より年4回のインタビュフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率的な良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断すべき事項等は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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応することにも、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の様式]

①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとす。

ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

目次

I. 概要に関する項目	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名 (命名法)	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
7. CAS 登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	3
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	4
4. 有効成分の定量法	4
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5
4. 製剤の各種条件下における安定性	6
5. 調製法及び溶解後の安定性	6
6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	7
7. 添出性	7
8. 生物学的試験法	7
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7
10. 製剤中の有効成分の定量法	7
11. 力価	7
12. 混入する可能性のある夾雑物	8
13. 注意が必要な容器・外包装が特殊な容器に関する情報	8
14. その他	8
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	9
2. 用法及び用量	9
3. 臨床成績	9
VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	13

[IF の作成]

① IF は原則として製剤の投与経路別 (内用剤、注射剤、外用剤) に作成される。

② IF に記載する項目及び種別は日病薬が決定した IF 記載要領に準拠する。

③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。

④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤ 「医薬品インタビュフォーム記載要領 2013」 (以下、「IF 記載要領 2013」と略す) により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体 (PDF) から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

① 「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。

② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。

③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果 (臨床再評価) が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビュフォーム作成の手引き」に従って作成・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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報通信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わるべきであり、その取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 を薬剤師等の日常業務において欠かさず活用することができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医薬用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業で作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資料であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

2. 薬理作用	13
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	15
2. 薬物速度論的パラメータ	16
3. 吸収	16
4. 分布	16
5. 代謝	18
6. 排泄	20
7. トランスポーターに関する情報	20
8. 透析等による除去率	20
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	21
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	21
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	21
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	21
5. 慎重投与内容とその理由	21
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	21
7. 相互作用	21
8. 副作用	21
9. 高齢者への投与	24
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	24
11. 小児等への投与	25
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	25
13. 過量投与	25
14. 適用上の注意	25
15. その他の注意	25
16. その他	25
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	26
2. 毒性試験	26
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	28
2. 有効期間又は使用期限	28
3. 貯法・保存条件	28
4. 薬剤取扱い上の注意点	28
5. 承認条件等	28
6. 包装	28
7. 容器の材質	28
8. 同一成分・同効薬	29
9. 国際誕生年月日	29
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	29
11. 薬価基準収載年月日	29
12. 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	29
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	29
14. 再審査期間	29
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	29
16. 各種コード	29
17. 保険給付上の注意	30

XI. 文献	
1. 引用文献	31
2. その他の参考文献	32

XII. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	33
2. 海外における臨床支援情報	33

XIII. 備考	
その他の関連資料	34

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ムコスタ錠100mg・顆粒20%の有効成分であるレバミピドは、大塚製薬で合成・開発した新しい胃炎・胃潰瘍治療剤である。

ムコスタ錠100mgは、慢性胃潰瘍モデルであるラット酢酸潰瘍をスクリーニング系として用い、その治療を促進させる薬剤として選択され、1990年12月胃潰瘍治療剤として発売した。

また、本剤は胃粘膜の内因性プロスタグランジン (PG) 増加作用及び胃粘膜障害の発症因子の1つであるフリーラジカル抑制作用を有することから、胃炎への適応拡大が引き続き検討され、その結果、1994年6月に胃炎の効能・効果が追加された。

また、1998年には「効能・効果」及び「用法・用量」に変更なしとの再審査結果が通知された。

さらに2003年3月にはムコスタ顆粒20%が承認された。

2009年9月に医療事故防止対策の一環として、ムコスタ錠100mgへの販売名の変更が承認され、2009年10月にレバミピド錠 (製剤) とレバミピド (原体) が第十五改正 日本薬局方 (第二追加版) に収載された。

2009年11月には顆粒剤の服用時の苦味改善を目的とした処方変更の一部変更申請が承認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- ① 胃粘膜のPG増加作用・フリーラジカル抑制作用を併せ持つ初めての胃炎・胃潰瘍治療剤である (13、14頁参照)。
- ② NSAIDs[※]や *Helicobacter pylori* などによる胃粘膜傷害を抑制する (13、14頁参照)。
- ③ 胃潰瘍のQOUH^{※※}を高め、再発・再燃を抑制する (13頁参照)。
- ④ 胃炎[※]、特にびらん・出血に対する有効性が認められている。
- ⑤ 胃粘膜の炎症を制御し、粘膜機能を改善する (13、14頁参照)。
- ⑥ 副作用発現症例率は0.54% (54/10,047例) で、その主な副作用は便秘9件 (0.09%)、ALT (GPT) 上昇5件 (0.05%) 等であった。(ムコスタ錠100の承認時及び再審査終了時)
また、重大な副作用としてショック、アナフィラキシー様症状、白血球減少、血小板減少、肝機能障害及び嘔吐があらわれることがある。

※下記疾患の胃粘膜病変(びらん、出血、発赤、浮腫)の改善

慢性胃炎、慢性胃腸の急性増悪期

※NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs(非ステロイド性抗炎症薬)

※※QOUH: Quality of ulcer healing(潰瘍治療の質)

II. 名称に関する項目

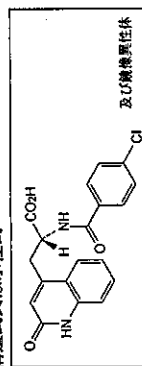
1. 販売名

- (1) 和名
ムコスタ錠100mg、ムコスタ顆粒20%
- (2) 洋名
Mucosta tablets 100mg, Mucosta granules 20%
- (3) 名称の由来
Mucosal + stabilizer
(粘膜) (安定化)
Gastric Mucosal Prostaglandin Inducer
(胃) (粘膜) (プロスタグランジン) (誘導物質)

2. 一般名

- (1) 和名 (命名法)
レバミピド (JAN)
- (2) 洋名 (命名法)
Rebampide (JAN, INN)
- (3) ステム
該当しない

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{16}H_{16}ClN_2O_4$
分子量: 370.79

5. 化学名 (命名法)

(2R)-2-(4-Chlorobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propanoic acid (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

OFC-12759 (治療番号)
なお、一般名としてプロアミピド (proampide) が使用されたことがある。

7. CAS登録番号

90098-04-7

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外觀及び性状

【剤形の性状】

販売名	性状	外形	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
ムコスタ錠 100mg	白色のフィルムコート錠		8.1	3.4	約 175
ムコスタ顆粒 20%	白色～微黄白色のフィルムコート顆粒で、においはないか又はわずかに特異なおいがある。				

(2) 製剤の物性

- ムコスタ錠 100mg :
 - ・日局一般試験法 含量均一性試験により試験を行うとき、これに適合する。
 - ・日局一般試験法 溶出試験法により試験を行うとき、60分間の溶出率は75%以上である。
- (【7. 溶出性】の項参照)
- ムコスタ顆粒 20% :
 - ・日局一般試験法 質量偏差試験により試験を行うとき、これに適合する。(分包品)
 - ・日局一般試験法 溶出試験法により試験を行うとき、60分間の溶出率は75%以上である。
- (【7. 溶出性】の項参照)

(3) 識別コード
該当しない

(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

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

【製剤の組成】

販売名	有効成分の含量	添加物
ムコスタ錠 100mg	1錠中レバミピド 100mg	結晶セルロース、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、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン
ムコスタ顆粒 20%	1g 中レバミピド 200mg 分包品：1包(0.5g)中 レバミピド 100mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、デキストリン、デンプングリコール酸ナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、ポリソルベート 80、香料、D-マンニトール、ステアリン酸マグネシウム、その他 4成分

(2) 添加物

(1)の項参照

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注量

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

【ムコスタ錠 100mg の製剤の安定性】

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度			
長期保存試験 相対比較試験	25℃ 60%RH	75%RH	PTP包装(ポリプロピレン/アルミ箔) (紙箱入り)	36 箇月	変化なし
	40℃ 75%RH	75%RH	ポリエチレン容器 (紙箱入り)	6 箇月	
相対比較試験	50℃		PTP包装(ポリ塩化ビニル/アルミ箔) (紙箱入り)	6 箇月	変化なし
	25℃ 75%RH		ポリエチレン容器 (開放)	3 箇月	
苛酷試験	30℃ 75%RH		ガラス瓶 (開放)	3 箇月	硬度低下**
	室内散光 600~830 lx		PTP包装(ポリ塩化ビニル/アルミ箔)	6 箇月	
光	日光照射 約 8,100 Langley		PTP包装(ポリ塩化ビニル/アルミ箔)	4 週間	2週間後の試料より検出限界程度の光分解物を認められた。
	白色蛍光灯 1,000 lx		ガラスシヤール (開放)*	50 日 (120 万 lx・h)	

測定項目：性状、硬度、崩壊試験、溶出試験、含量、分解物の検索 (苛酷試験の 30℃ 75%RH 及び白色蛍光灯 1,000 lx は未測定)

*：ポリ塩化ビニルフィルムで覆う

**：3 箇月以上 30%以上の硬度低下を示したため、「硬度低下」と記載した。低下したが、保存期間中は 2.0kg 重以上を維持した。

<参考>

【錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験方法について (参考)】(平成 11 年 8 月 20 日 日本病院薬剤師会) 日本病院薬剤師会の評定基準において、硬度的変化あり (規格内) とは「硬度低下が 30%以上で硬度が 2.0kg 重以上の場合」とされている。

【ムコスタ顆粒 20%の製剤の安定性】

処方変更品 (2009 年 11 月 一部変更承認)

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度			
長期保存試験	25℃ 60%RH		アルミ包装 ポリエチレン容器 (乾燥剤なし)	36 箇月	変化なし
	40℃ 75%RH		アルミ包装 ポリエチレン容器 (乾燥剤なし)	6 箇月	
加速試験	60℃		アルミ包装	3 箇月	微黄色に着色した 微黄色に着色し、においが強くなり、溶出率 が低下した (規格内)
	白色・近紫外線蛍光灯 3,000~3,900 lx, 50~75 μW/cm ² 連続照射		ポリエチレン容器 (乾燥剤なし)	600 時間	
開封後	25℃ 60%RH		アルミ包装 ポリエチレン容器 (乾燥剤なし) ガラスシヤール開放	3 箇月	変化なし
			ポリエチレン容器 ガラスシヤール開放		

測定項目：性状、崩壊試験、粒度試験、溶出試験、含量等

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

IV. 製剤に関する項目

6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）
ムコスタ錠 20%との併用が予想される薬剤との配合変化の詳細を〔Ⅷ 備考 その他の関連資料〕の項に記載。

7. 溶出性

ムコスタ錠 100mg：日局「レバミピド錠」による。

ムコスタ顆粒 20%：

条件：パドル法、50rpm

試験液：薄めた pH 6.0 のリン酸緩衝液 (1→4)

規格：60 分間の溶出率は 75%以上

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

ムコスタ錠 100mg：日局「レバミピド錠」による。

ムコスタ顆粒 20%：

・紫外吸収スペクトル

日局一般試験法「吸光度測定法」による

極大吸収波長：228～232nm 及び 327～331nm

極小吸収波長：290～296nm

・日局一般試験法「炎色反応試験法(2)」により緑色を呈する（バイルシュタイン反応）。

・日局一般試験法「薄層クロマトグラフ法」により確認する。

展開溶媒：テトラヒドロフラン・水・酢酸エチル・酢酸 (100) 溶液 (18 : 2 : 2 : 1)

薄層板：薄層クロマトグラフ用シリカゲル（蛍光剤入り）

展開距離：約 10cm

判定：展開した薄層板を風乾し、紫外線（主波長 254nm）を照射するとき、試料液から得たスポットの Rf 値は標準液の Rf 値と等しい。

10. 製剤中の有効成分の定量法

ムコスタ錠 100mg：日局「レバミピド錠」による。

ムコスタ顆粒 20%：日局「レバミピド錠」に準じる。

液体クロマトグラフ法により定量する。

充填剤：オクタデシルシリル化したシリカゲル (5 μm)

移動相：pH 6.2 のリン酸緩衝液 300 mL に水 750 mL を加えた液 830 mL をとり、アセトニトリル 170 mL を加える。

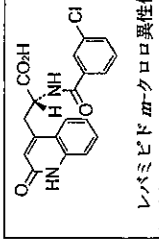
検出器：紫外吸光度計（測定波長：254nm）

11. 力価

該当しない

IV. 製剤に関する項目

12. 混入する可能性のある夾雑物



レバミピド o-クロロ異性体

レバミピド p-クロロベンゾイル体

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

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
 - 胃潰瘍
 - 下記疾患の胃粘膜病変(びらん、出血、発赤、浮腫)の改善
 - 急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期
- 2. 用法及び用量
 - 胃潰瘍
 - 通常、成人には1回レバミピドとして100mg(ムコスタ錠 100mg:1錠、ムコスタ顆粒 20%:0.5g)を1日3回、朝、夕及び就寝前に経口投与する。
 - 下記疾患の胃粘膜病変(びらん、出血、発赤、浮腫)の改善
 - 急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期
 - 通常、成人には1回レバミピドとして100mg(ムコスタ錠 100mg:1錠、ムコスタ顆粒 20%:0.5g)を1日3回経口投与する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

① 胃潰瘍の治療効果^{1)~3)}

胃潰瘍に対する最終内視鏡判定は治癒 60% (200/335 例)、略治以上 67% (224/335 例)であった。また、二重盲検比較試験において、本剤の有用性が認められている。更に、本剤 1 日用量 300mg で治癒した症例のうち 67 例を 6 カ月間追跡調査した結果、再発が認められた症例は 4 例であり、再発率は約 6%であった。

竹本忠良ほか：臨床成人病, 49(4), 539-551, 1989
 竹本忠良ほか：臨床成人病, 49(5), 739-751, 1989
 竹本忠良ほか：臨床成人病, 49(6), 753-775, 1989
 浅香正博ほか：臨床成人病, 49(8), 1407-1416, 1989

② 急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期の治療効果^{4,5)}

急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期を対象とした試験での全数改善率は 80% (370/461 例)、最終内視鏡判定における中等度以上の改善率は 76% (351/461 例)であった。また、二重盲検比較試験に於いて、本剤の有用性が認められている。

竹本忠良ほか：臨床成人病, 23(8), 1163-1190, 1993
 小林純三ほか：臨床成人病, 23(7), 1003-1028, 1993

(3) 臨床薬理試験

健康成人男子 25 名に対して、75~900mg を単回経口投与した結果、理学的検査、自覚症状及び臨床検査値に異常は認められなかった。また、健康成人男子 12 名に対して、1 回 150mg 又は 300mg を 1 日 3 回、8 日間投与した結果も単回投与と同様であった⁷⁾。

片岡一郎ほか：臨床成人病, 49(3), 355-363, 1989

注意：本剤の承認されている用量は1回100mg、1日3回です。

(4) 探索的試験

① 胃潰瘍

胃潰瘍患者 138 名を対象に、1 回 100mg、200mg 又は 300mg を 1 日 3 回経口投与し、治療期間を 12 週間として検討した結果、有用性には差がなく、本剤の胃潰瘍に対する最大投与量は、1 回 300mg を 1 日 3 回 (900mg/日) と推定された¹⁾。

竹本忠良ほか：臨床成人病, 49(4), 539-551, 1989

注意：本剤の胃潰瘍で承認されている用法・用量は「通常、成人には 1 回レバミピドとして 100mg を 1 日 3 回、朝、夕及び就寝前に経口投与」です。

② 急性胃炎・慢性胃炎の急性増悪期*

胃炎患者 50 名を対象に、1 日量 300mg と 600mg との有用性を比較検討した結果、両群には差がなかった。

また、胃炎患者 81 名を対象に、1 回 100mg を朝、昼及び夕食後に服用する用法と 1 回 100mg を朝、夕及び就寝前に服用する用法とについて治療期間を 4 週間として二重盲検比較試験にて検討した結果、有用性に差は認められず、本剤の胃炎に対する用法・用量は、「1 回 100mg、1 日 3 回」が妥当であると判断された²⁾。

小林純三ほか：臨床成人病, 23(7), 1003-1028, 1993

注意：本剤の急性胃炎・慢性胃炎の急性増悪期で承認されている用法・用量は「通常、成人には 1 回レバミピドとして 100mg を 1 日 3 回経口投与」です。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

① 胃潰瘍

胃潰瘍患者 62 名を対象に、1 回 30mg、100mg 又は 200mg を 1 日 3 回経口投与し、治療期間を 12 週間として検討した結果、1 回 30mg 群は他の 2 用量群に比し、有用性が最も低かった²⁾。また、胃潰瘍患者 175 名を対象に、1 回 30mg 又は 100mg を 1 日 3 回経口投与し、治療期間を 8 週間として二重盲検比較試験にて検討した結果、100mg 投与群の内視鏡検査による治療成績が、30mg 投与群より有意に優れていたため、本剤の至適用量は 1 回 100mg 1 日 3 回 (300mg/日、朝、夕及び就寝前) と推定された³⁾。

竹本忠良ほか：臨床成人病, 49(6), 739-751, 1989

竹本忠良ほか：臨床成人病, 49(6), 753-775, 1989

注意：本剤の胃潰瘍で承認されている用法・用量は「通常、成人には 1 回レバミピドとして 100mg を 1 日 3 回、朝、夕及び就寝前に経口投与」です。

② 急性胃炎・慢性胃炎の急性増悪期*

胃炎患者 116 名を対象に、1 回 50mg 又は 100mg を 1 日 3 回経口投与し、治療期間を 4 週間として二重盲検比較試験で検討した結果、100mg 投与群の内視鏡検査による治療成績が 50mg 投与群より有意に優れていたため、胃炎に対する至適用量は 1 回 100mg を 1 日 3 回 (300mg/日) と推定された⁴⁾。

竹本忠良ほか：臨床成人病, 23(8), 1163-1190, 1993

注意：本剤の急性胃炎・慢性胃炎の急性増悪期で承認されている用法・用量は「通常、成人には 1 回レバミピドとして 100mg を 1 日 3 回経口投与」です。

※：下記疾患の胃粘膜病変(びらん、出血、発赤、浮腫)の改善
 急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期

2) 比較試験

① 胃潰瘍

- 胃潰瘍患者 266 名を対象に、本剤 1 日用量として 300mg、900mg 及び対照薬を、治療期間を 12 週間として、二重盲検比較試験にて検討したところ、本剤の有用性が確認された。
- 胃潰瘍患者 337 名を対象に本剤 1 日用量として 300mg 及び対照薬を、治療期間を 12 週間として、二重盲検比較試験にて検討したところ、本剤の有用性が確認された。

注意：本剤の胃潰瘍で承認されている用法・用量は「通常、成人には 1 回レバミピドとして 100mg を 1 日 3 回、朝、夕及び就寝前に経口投与」です。

② 急性胃炎・慢性胃炎の急性増悪期*

- 胃炎患者 372 名を対象に、本剤 1 日用量として 300mg 及び対照薬を、治療期間を 4 週間として、二重盲検比較試験にて検討したところ、本剤の有用性が確認された。
- 胃炎患者 114 名を対象に、本剤 1 日用量として 300mg 及び対照薬を、治療期間を 2 週間（最長 4 週間）として、二重盲検比較試験にて検討したところ、本剤の有用性が確認された。

注意：本剤の急性胃炎・慢性胃炎の急性増悪期で承認されている用法・用量は「通常、成人には 1 回レバミピドとして 100mg を 1 日 3 回経口投与」です。

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

① 胃潰瘍

該当資料なし

② 急性胃炎・慢性胃炎の急性増悪期*

- 肝疾患を合併した胃炎患者での検討
肝疾患又は慢性肝炎を合併した胃炎患者 24 名を対象に、1 日量として本剤 300mg 投与にて検討した結果、本剤の有用性が確認された⁹⁾。
- 非ステロイド性抗炎症剤 (NSAIDs) による胃粘膜傷害患者での検討
非ステロイド性抗炎症剤 (NSAIDs) による胃粘膜傷害患者 58 名 (有用性解析症例：46 例) を対象に、1 日量として本剤 300mg 投与、治療期間を 8 週間として検討した結果、本剤の有用性が確認された⁹⁾。

吉田行雄ほか：臨床成人病, 23(6), 691-705, 1993
北神敬司ほか：臨床成人病, 23(9), 1477-1488, 1993

*：下記疾患の胃粘膜病変(びらん、出血、発赤、浮腫)の改善
急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)

① 使用成績調査

平成 2 年 9 月より平成 8 年 9 月までに実施されたムコスタ錠 100mg の使用成績調査における有効性評価症例は胃潰瘍 5,878 例、胃炎 2,460 例であった。その内訳を下記に示す。

胃潰瘍に対する本剤の全般改善度の改善以上の改善率は 90.9% (5,283/5,814 例) であり、また、不変と悪化を合わせた無効率は 1.5% (89/5,814 例) であった。(判定不能 64 例を除く)

【胃潰瘍に対する全般改善度及び占有率】

症例数	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	計
2,814	2,469	442	72	17	64	5,878
占有率 (%)	改善率 90.9%	—	無効率 1.5%	—	—	—

胃炎に対する本剤の全般改善度の改善率は 92.3% (2,241/2,429 例) であり、また、不変と悪化を合わせた無効率は 7.7% (188/2,429 例) であった。(判定不能 31 例を除く)

【胃炎に対する全般改善度及び占有率】

症例数	改善	不変	悪化	判定不能	計
2,241	2,241	180	8	31	2,460
占有率 (%)	改善率 92.3%	無効率 7.7%	—	—	—

② 製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)

Helicobacter pylori 除菌療法に引き続き本剤を投与した場合の胃潰瘍治療効果に及ぼす影響を検討する目的で *Helicobacter pylori* 陽性胃潰瘍患者を対象にプラセブ対照多施設共同二重盲検比較試験を実施した。その結果、プロトンポンプ阻害剤に併用する本剤の胃潰瘍治療率はプラセブの治療率に比較し有意に高かった。また、本剤の有効事象の発現頻度はプラセブと同程度でありその大半は下痢、味覚異常という除菌療法に基づくものであった¹⁰⁾。

Terano, A. et al.: J. Gastroenterol., 42(8), 690-693, 2007

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

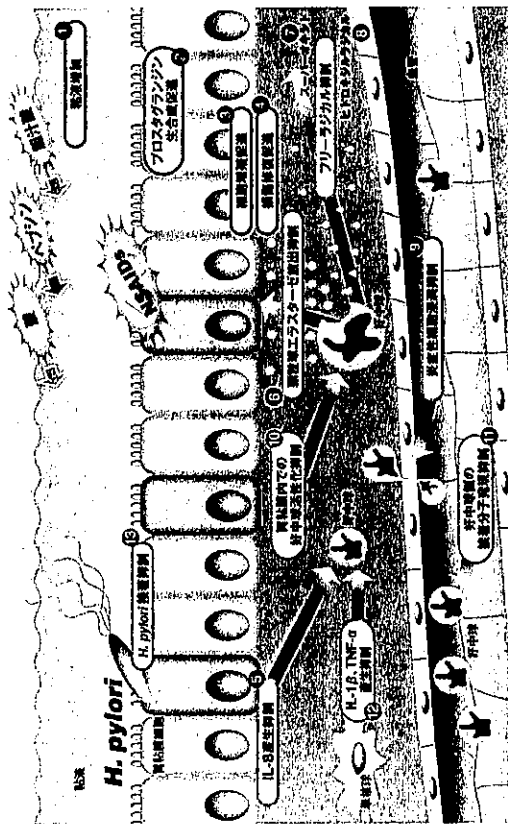
該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群
セトラキサート塩酸塩、ラブレノン、グファアルナート、ツファアルコン 等

2. 薬理作用

- (1) 作用部位・作用機序
作用部位：胃
作用機序：(2) 薬効を裏付ける試験成績 2) 作用機序の項) 参照



I. 胃粘膜保護や粘膜修復に関する作用

- ① 粘着因子
- ② プロスタグランジン合成酵素阻害作用
- ③ 胃粘膜血流増加作用
- ④ 胃粘膜修復作用
- ⑤ 胃粘膜細胞回転賦活化作用
- ⑥ 胃粘膜細胞新生能を賦活し、被蓋上皮細胞増殖を増加させる。

II. 胃の炎症に対する作用

- ① H. pyloriによる粘膜上皮細胞からのIL-8産生阻害作用
- ② 粘着因子の阻害作用
- ③ 粘着因子の阻害作用
- ④ 粘着因子の阻害作用
- ⑤ 粘着因子の阻害作用
- ⑥ 粘着因子の阻害作用

注意：本剤には、H. pyloriに対する直接的な殺菌作用は認められていません。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

- ① 実験胃潰瘍に対する抑制作用及び治癒促進作用^{11)~13)}
ラットにおいて水浸拘束ストレス潰瘍、アスピリン潰瘍、インドメタシン潰瘍、ヒスタミン潰瘍、セロトニン潰瘍、幽門結核潰瘍及び活性酸素が関与していると考えられる虚血・再灌流、血小板活性化因子(PAF)、ジエチルジチオオカルバメイト(DDC)、ストレス・インドメタシンによる胃粘膜傷害を抑制する。また、ラット酢酸潰瘍の治癒を促進し、潰瘍作製後120~140日目までにみられる再発・再燃を抑制する。
- ② 実験胃炎に対する抑制作用及び治癒促進作用^{14,15)}
ラットにおいて、胆汁酸の主成分の一つであるタウロコロール酸で誘発した実験胃炎の発生を抑制するとともに治癒促進効果を有する。

③ 胃粘膜プロスタグランジン増加作用^{16)~18)}
ラットにおいて胃粘膜内プロスタグランジンE₂含量を増加させる。また、胃液中のプロスタグランジンE₂、E₂を増加させるとともに、プロスタグランジンE₂の代謝産物である15-ケト-13,14-ジヒドロプロスタグランジンE₂も増加させる。
健康成人男子において、胃粘膜プロスタグランジンE₂含量を増加させ、エタノール負荷による胃粘膜傷害に対する抑制作用を示す。

④ 胃粘膜保護作用^{16,18)~22)}
ラットにおいてエタノール、強酸及び強アルカリによる胃粘膜傷害を抑制する。また、ウサギ胎児由来の培養胃粘膜上皮細胞において、アスピリン及びタウロコロール酸(胆汁酸の主成分の一つ)による細胞障害を抑制する。
健康成人男子においてアスピリン、エタノール、塩酸-エタノール負荷による胃粘膜傷害を抑制する。

⑤ 胃液量増加作用^{23)~25)}
ラットにおいて粘液高分子糖タンパクの生成成酵素活性を高め、胃粘膜被覆粘液量及び可溶性粘液量を増加させる。なお、可溶性粘液増加作用に内因性プロスタグランジン²⁶⁾は関与しない。

⑥ 胃粘膜血流量増加作用²⁶⁾
ラットにおいて胃粘膜血流量を増加させ、脱血による血行動態の障害を改善する。

⑦ 胃粘膜関門に対する作用²⁶⁾
ラットにおいて胃粘膜電位差に対してほとんど作用を示さないが、エタノールによる胃粘膜電位差の低下を抑制する。

⑧ 胃アルカリ分泌促進作用²⁷⁾
ラットにおいて胃アルカリ分泌を亢進する。

⑨ 胃粘膜細胞回転賦活化作用²⁸⁾
ラットにおいて胃粘膜細胞新生能を賦活し、被蓋上皮細胞増殖を増加させる。

⑩ 損傷胃粘膜修復作用^{29,30)}
ウサギ培養胃粘膜上皮細胞を用いた創傷修復モデルにおいて、胆汁酸及び過酸化水素によって遅延した修復過程を正常化する。

⑪ 胃酸分泌に対する作用³¹⁾
ラットにおいて基礎胃酸分泌にほとんど作用を及ぼさず、また、刺激胃酸分泌に対しても抑制作用を示さない。

⑫ 活性酸素に対する作用^{32)~36)}
本剤はヒドロキシルラジカルを直接消去し、また、多形核白血球のスーパージオキシド産生を抑制する。In vitroにおいて、Helicobacter pyloriによる好中球からの活性酸素産生による胃粘膜細胞傷害を抑制する。また、ストレス・インドメタシンを負荷したラットの胃粘膜傷害を抑制すると同時に胃粘膜中の過酸化脂質含量を低下させる。

⑬ 胃粘膜への炎症性細胞浸潤に対する作用^{14,17,27,30)}
ラットのタウロコロール酸(胆汁酸の主成分の一つ)誘発胃炎モデル、NSAIDs胃粘膜傷害モデル、虚血・再灌流モデルにおいて炎症性細胞浸潤を抑制する。

⑭ 胃粘膜における炎症性サイトカイン(インターロイキン-8)に対する作用^{33,40)}
Helicobacter pyloriによるヒト胃粘膜上皮細胞からのインターロイキン-8(IL-8)産生増加を抑制する。また、上皮細胞内のNF-κBの活性化及びIL-8 mRNAの発現を抑制する(in vitro)。

(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・測定法

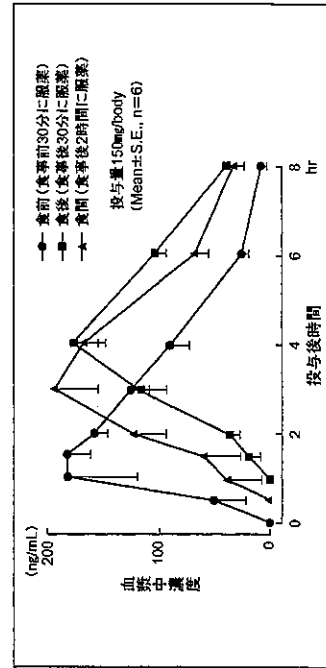
- (1) 治療上有効な血中濃度
該当資料なし
- (2) 最高血中濃度到達時間
投与後約 2.5 時間⁴⁾
- (3) 臨床試験で確認された血中濃度
① 健康成人男子
健康成人男子 27 例にムコスタ錠 100mg あるいはムコスタ顆粒 20% をレバミピド 100mg の用量で空腹時に経口投与した場合の薬物動態パラメータを以下に示す。両製剤は生物学的に同等であった⁴⁾。

【レバミピドの薬物動態パラメータ】

	t_{max} (時間)	C_{max} ($\mu\text{g/L}$)	$t_{1/2}$ (時間)	AUC _{0-24h} ($\mu\text{g/L}\cdot\text{h}$)
ムコスタ錠 100mg	2.4±1.2	216±79	1.9±0.7	874±209
ムコスタ顆粒 20%	2.5±1.1	242±118	2.0±0.7	918±337

(Mean±S.D., n=27, $t_{1/2}$ は 12 時間までの値より算出した)

- ② 腎機能障害患者
腎機能障害患者にレバミピド 100mg を単回経口投与後の薬物動態を検討したところ、健康成人に比へ血漿中濃度の上昇及び消失半減期の遅れが認められた⁴⁾。
- ③ 透析患者
透析患者に連続投与したときの定常状態における血漿中濃度は、単回投与時から推定できる血漿中濃度と一致したことにより、蓄積性はないものと考えられた⁴⁾。
- (4) 中毒域
該当資料なし
- (5) 食事・併用薬の影響
健康成人男子 6 例にレバミピド 150mg を経口投与した場合、食事ににより吸収の遅延傾向がみられたが、生物学的利用効率に影響は認められなかった⁷⁾。



【健康成人男子 6 例の授食時における血漿中レバミピド濃度推移】

注意：本剤の承認されている用量は 1 回 100mg、1 日 3 回です。

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

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
該当資料なし
- (3) バイオアベイラビリティ
該当資料なし
- (4) 消失速度定数
該当資料なし
- (5) クリアランス⁷⁾
腎クリアランス: 273mL/min (150mg 投与時)
注意：本剤の承認されている用量は 1 回 100mg、1 日 3 回です。
- (6) 分布容積
該当資料なし
- (7) 血漿蛋白結合率⁴⁾
レバミピドのヒト血漿蛋白結合率を *in vitro* で検討した結果、0.05~5 $\mu\text{g/mL}$ の濃度において 98.4~98.6% であった。

3. 吸収

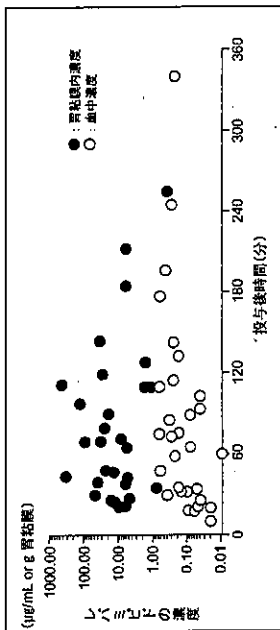
主要吸収部位は小腸上部である⁴⁾。

4. 分布

- (1) 血液-腸門通過性
該当資料なし
- (2) 血液-胎盤門通過性
該当資料なし
<参考>
妊娠ラットにレバミピドを経口投与したときの胎盤通過性試験において、投与後 15 分の放射能の胎児への分布は母体血漿中濃度に比較して約 10% であり、その消失は速やかであった⁴⁾。
- (3) 乳汁への移行性
該当資料なし
<参考>
動物実験 (ラット) で乳汁中へ移行することが報告されている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

- 健康成人にレバミピドを 100mg 単回経口投与したところ、レバミピドは胃粘膜に高濃度分布した⁴⁷⁾。
- 慢性胃炎患者 32 例を対象に、レバミピド 100mg を空腹下で単回投与後、胃粘膜と血液を採取し薬物濃度を測定した結果、平均胃粘膜内薬物濃度 (投与後 30~120 分) (n=20) : 60.0 ± 109.8 μg/g tissue、平均血清中薬物濃度 (投与後 30~120 分) (n=13) : 0.25 ± 0.23 μg/mL であった⁴⁸⁾。



【慢性胃炎患者におけるレバミピドの胃粘膜内及び血中濃度】

- レバミピドは正常胃粘膜では表層上皮細胞、胃酸濃度作製後の胃粘膜では粘膜固有層に浸潤した炎症性細胞に特異的な結合が確認された (in vitro)⁴⁹⁾。

<参考>⁴⁹⁾

ラットに 14C で標識したレバミピドを 10mg/kg の用量で単回あるいは 1 日 1 回、21 日間反復経口投与したときの放射能の組織内分布を調べたところ、消化管、腎臓及び肝臓への分布は血漿に比べて高かったが、眼球及び脳への分布は低かった。反復投与時の組織内放射能濃度を単回投与時と比較したところ、反復投与後の組織内放射能濃度移行のパターンに明らかな変化はみられず、蓄積性は認められなかった。

5. 代謝

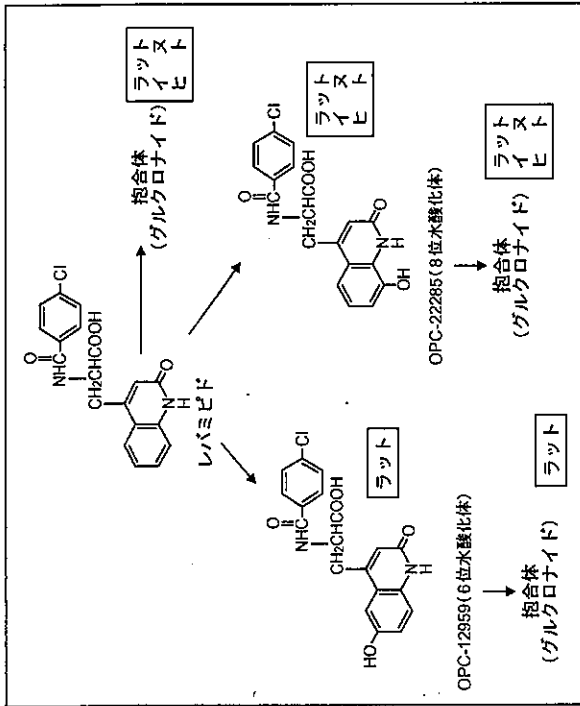
(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：肝

代謝経路：ヒトにレバミピドを経口投与した時、OPC-22285 (8 位水酸化体) が投与量の 0.026% 排泄された。また、わずかながら OPC-22285 のグルクロノイドの存在も推測された⁵⁰⁾。

<参考>

ラット、イヌ及びヒトにレバミピドあるいは 14C-レバミピドを単回投与し、血漿中及び尿中、糞中の代謝産物を検討した。同定された主な代謝産物の構造式及び推定代謝経路を下図に示す^{50,51)}。



【レバミピドの推定代謝経路】

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 (原則禁忌を含む)
【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
(解説)
過敏症の既往歴のある患者に本剤を再投与して過敏症が再発した症例が報告されたため。
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由
該当しない
4. 用法及び用量に関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
該当しない

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
該当しない

8. 副作用
(1) 副作用の概要
調査症例 10,047 例中 54 例 (0.54%) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。このうち 65 歳以上の高齢者 3,035 例では 18 例 (0.59%) に副作用がみられた。副作用発現率、副作用の種類において高齢者と非高齢者とでは差は認められなかった。(ムコスタ錠 100 の承認時及び再審査終了時) 以下の副作用には別途市販後に報告された自発報告を含む。
(解説)
ムコスタ錠の臨床試験、使用成績調査及びムコスタ錠・顆粒の市販後の副作用自発報告に基づき記載しております。
承認までの臨床試験並びに市販後調査において認められた副作用については「項目別副作用発現率及び臨床検査値異常一覧」の項をご参照ください。

(2) 重大な副作用と初期症状

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状 (頻度不明*) : ショック、アナフィラキシー様症状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。
(解説)
本剤の投与症例で、ショック、アナフィラキシー様症状の発現が報告されたため。
アナフィラキシー様症状が現れた場合には、投与を中止し、適切な処置を行ってください。
本剤の成分に対する過敏症の既往歴がある患者に、本剤を再投与した場合、再び過敏症が発現する可能性が高いと考えられますので、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には本剤の投与を避けてください。【2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)】の解説もご参照ください。
- 2) 白血球減少 (0.1%未満)、血小板減少 (頻度不明*) : 白血球減少、血小板減少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。
(解説)
本剤の投与症例で、高度な白血球減少 (2,000/mm³未満)、高度な血小板減少 (50,000/mm³未満) の発現が報告されたため。
- 3) 肝機能障害 (0.1%未満)、黄疸 (頻度不明*) : AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、ALP 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。
(解説)
本剤の投与症例で、AST(GOT) : 500U/L以上、ALT(GPT) : 500U/L以上やビリルビン高値等の重篤な肝機能障害、黄疸の発現が報告されたため。

(3) その他の副作用

種類/頻度 過敏症注1)	0.1%未満	頻度不明*
過敏症注1) の過敏症状	発疹、そう痒感、薬疹様過敏等	蕁麻疹
精神神経系		しびれ、めまい、眠気
消化器	便秘、腹部膨満感、下痢、嘔気・嘔吐、胸やけ、脱臼、げっぷ、味覚異常等	口渇
肝臓注2)	AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、ALP の上昇等	
血液	白血球減少、顆粒球減少等	血小板減少
その他	月経異常、BUN 上昇、浮腫、咽頭部異物感	乳腺腫脹、乳房痛、女性化乳房、乳汁分泌誘発、動悸、発熱、顔面潮紅、舌のしびれ、咳、息苦しい、脱毛

注1) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
注2) ドラッグアラートが著しく上昇した集合や発熱、発疹等が同時にあらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
* : 自発報告において認められた副作用のため頻度不明。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

【副作用発現状況一覧表】

時期	承認時		市販後調査の累計		合計
	胃潰瘍	胃炎	胃潰瘍	胃炎	
調査症例数	745	699	6,095	2,508	10,047
副作用発現症例数	17	7	22	8	54
副作用発現件数	21	8	28	9	66
副作用発現症例率 (%)	2.28	1.00	0.36	0.32	0.54
副作用の種類	副作用発現件数(%)				
皮膚・皮膚付属器障害					
湿疹	1(0.13)	-	-	-	1(0.01)
顔面そう痒症	-	-	1(0.02)	-	1(0.01)
そう痒感	-	1(0.04)	1(0.02)	-	2(0.02)
発疹	1(0.13)	1(0.14)	-	1(0.04)	3(0.03)
痒疹	-	-	1(0.02)	-	1(0.01)
その他の特殊感覚障害					
苦味	-	2(0.29)	-	-	2(0.02)
消化管障害					
嘔気	-	-	2(0.03)	1(0.04)	3(0.03)
嘔吐	-	-	-	1(0.04)	1(0.01)
悪心	1(0.13)	-	1(0.02)	-	2(0.02)
げっぷ	1(0.13)	-	-	1(0.04)	2(0.02)
胸やけ	1(0.13)	-	-	-	1(0.01)
胃出血	1(0.13)	-	-	-	1(0.01)
腹痛	1(0.13)	-	-	-	1(0.01)
便秘	4(0.54)	1(0.14)	1(0.02)	3(0.12)	9(0.09)
下痢	-	2(0.29)	-	1(0.04)	2(0.02)
排便回数増加	-	-	-	-	1(0.01)
腹部膨満感	4(0.54)	-	-	-	4(0.04)
肝臓・胆管系障害					
AST (GOT) 上昇	1(0.13)	-	3(0.05)	-	4(0.04)
ALT (GPT) 上昇	1(0.13)	-	4(0.07)	-	5(0.05)
γ-GTP 上昇	-	-	2(0.03)	-	2(0.02)
肝機能障害	-	-	1(0.02)	1(0.04)	2(0.02)
代謝・栄養障害					
BUN 上昇	-	-	2(0.03)	-	2(0.02)
ALP 上昇	-	-	2(0.03)	-	2(0.02)
呼吸器系障害					
咽喉頭異物感	1(0.13)	-	-	-	1(0.01)

時期	承認時		市販後調査の累計		合計
	胃潰瘍	胃炎	胃潰瘍	胃炎	
白血球・網内系障害					
白血球分画異常	1(0.13)	-	-	-	1(0.01)
白血球減少 (症)	-	-	2(0.03)	-	2(0.02)
リンパ球増多 (症)	1(0.13)	-	1(0.02)	-	2(0.02)
血小板・出血凝集障害					
血小板増加	-	-	1(0.02)	-	1(0.01)
泌尿器系障害					
尿蛋白陽性	-	-	1(0.02)	-	1(0.01)
女性生殖 (器) 障害					
月経周期短縮	-	-	1(0.02)	-	1(0.01)
一般的全身障害					
顔面浮腫	1(0.13)	-	1(0.02)	-	2(0.02)
ヒリヒリ感	-	1(0.14)	-	-	1(0.01)

(5) 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
胃潰瘍を対象とした使用成績調査において、H₂ 受容体拮抗薬以外の制酸剤を併用した群の副作用発現率は、併用なし群と比較して有意に高かった (P<0.05)。
なお、それ以外の背景別副作用出現率には差がなかった。

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与禁忌なのであらかじめ十分な問診を行うこと。
副作用に、ショック、アナフィラキシー様症状等の過敏症状が報告されている。

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ため、消化器症状等の副作用に注意すること。
(解説)
一般に高齢者では生理機能の低下している高齢者では本剤のクリアランスが低下する可能性があります。高齢者では、患者の状態を観察しながら慎重に投与してください。

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。)
(解説)
本剤は妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する使用経験はありませんので、妊娠中の投与に関する安全性は確立していません。

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。]
(解説)
動物実験(ラット)で乳汁中にレバミピドが移行することが報告されていますので、授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせてください。

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

(解説)

本剤は小児等に対する臨床試験は実施しておりませんが、小児等に対する安全性は確立していません。

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. 適用上の注意

ムコスタ錠 100mg

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 シートの脱飲により、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。]

(解説)

本剤の包装には一部 PTP (Press Through Package) を使用しているものがあるため、日薬連発第 240 号(平成 8 年 3 月 27 日付)に基づき、PTP 脱飲対策の一環として記載しました。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当しない

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」参照)

(2) 副次的薬理試験

- ① 好中球活性化 (接着分子発現) に対する抑制作用 (*in vitro*)⁵⁰⁾
- ② 好中球の血管内皮への接着抑制作用 (*in vitro*)⁵⁰⁾
- ③ 好中球エラスターゼ放出抑制作用 (*in vitro*)⁵¹⁾
- ④ *H. felis* 感染による胃粘膜の物質透過性亢進に対するレバミピドの作用 (*ex vivo*)^{51,52)}

(3) 安全性薬理試験

レバミピドは経口投与された時、中枢神経系、呼吸及び循環器系、消化器系、平滑筋及び末梢神経系等に対してほとんど影響を及ぼさなかった⁵⁰⁾。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

[LD₅₀ (mg/kg)]⁵⁰⁾

動物	性	経口	筋肉内	皮下	静脈内
マウス (ICR 系)	雄	>5,000	1,353	2,637	500~700
	雌	>5,000	1,574	2,000~4,000	572
ラット (SD 系)	雄	>5,000	>2,000	2,000~4,000	307
	雌	>5,000	>2,000	>4,000	約 700
ウサギ (NZW 系)	雄	>3,000	—	—	—
	雌	>3,000	—	—	—
イヌ (ビーグル犬)	雄	>2,000	—	—	—
	雌	>2,000	—	—	—

(2) 反復投与毒性試験

52 週間経口投与試験では、SD 系ラット、ビーグル犬ともいずれの測定、検査にも本剤に起因する変化は認められず、無毒性量は 1,000mg/kg/day と推定された^{51,52)}。

(3) 生殖発生毒性試験

妊娠前及び妊娠初期投与試験 (SD 系ラット: 30~1,000mg/kg/day)、器管形成期投与試験 (SD 系ラット: 30~1,000mg/kg/day、NZW 種ウサギ: 10~300mg/kg/day) 並びに周産期及び授乳期投与試験 (SD 系ラット: 10~1,000mg/kg/day) とも特記すべき所見は認められなかった⁵³⁻⁵⁵⁾。

(4) その他の特殊毒性

① がん原性

マウス及びラットにそれぞれ最高 1,500 及び 2,000mg/kg を 2 年間経口投与した結果、いずれの動物種においてもがん原性は認められなかった^(B,68)。

② 遺伝毒性

微生物による DNA 損傷修復試験及び微生物又はマウス由来培養細胞を用いる遺伝子変異試験結果は陰性であった。チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞による染色体異常試験は陽性であったが、ラットを用いた小核試験は陰性であった^(B,70)。

③ 抗原性

全身性アナフィラキシー反応、シュルツ・テール反応、受身皮膚アナフィラキシー反応及びゲル内免疫拡散法のいずれの試験においても抗原性は認められなかった^m。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ムコスタ錠 100mg、ムコスタ顆粒 20% 該当しない
有効成分：レバミピド 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造後 3 年（外箱等に表示）

3. 貯法・保存条件

室温保存

ムコスタ顆粒 20% プラスチックボトル製品：

湿度の影響を受けやすいので、使用の都度キャップをしっかり締めること

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

ムコスタ顆粒 20% プラスチックボトル製品：

湿度の影響を受けやすいので、使用の都度キャップをしっかり締めること

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 14. 適用上の注意」の項参照
くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ムコスタ錠 100mg : [PTP]100 錠(10 錠×10)、500 錠(10 錠×50)、1,050 錠(21 錠×50)

[プラスチックボトル]600 錠

ムコスタ顆粒 20% : [HS] 0.5g×210 包(3 包×70)、0.5g×1,050 包(3 包×350)

[プラスチックボトル]600g

7. 容器の材質

ムコスタ錠 100mg

PTP	包装形態	材質
プラスチックボトル	キャップ	ポリプロピレン、アルミ箔
	パッキン	ポリプロピレン
	詰め物	ポリエチレン、ポリプロピレン
	ボトル	ポリエチレン

ムコスタ顆粒 20%

HS	包装形態	材質
プラスチックボトル	キャップ	ポリプロピレン、アルミ箔
	パッキン	ポリプロピレン
	ボトル	ポリエチレン

X. 管理的事項に関する項目

X. 管理的事項に関する項目

17. 保険給付上の注意
該当しない

8. 同一成分・同効薬
同一成分薬：レバミピド錠 100mg「オーツカ」、レバミピド顆粒 20%「あすか」、ムコスタ点眼液 UD 2%
等

同効薬：セトラキサート塩酸塩、テブレノン、ガファルナート、ゾファアルコン等

9. 国際誕生年月日

1990年9月28日（国内開発）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
ムコスタ錠 100mg	2009年6月30日〔販売名変更による〕	22100AMX01561000
ムコスタ顆粒 20%	2003年3月14日	21500AMZ00373000

旧販売名：ムコスタ錠 100 承認年月日：1990年9月28日

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
ムコスタ錠 100mg	2009年9月25日〔販売名変更による〕
ムコスタ顆粒 20%	2003年7月4日

旧販売名：ムコスタ錠 100 薬価基準収載年月日：1990年11月22日

12. 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

追加年月日	追加効能・効果	追加用法・用量
1994年6月1日	下記疾患の胃粘膜病変（びらん、出血、発赤、浮腫）の改善 急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期	通常、成人には1回レバミピドとして100mgを1日3回経口投与する。

13. 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：1988年3月12日

再審査結果公表内容：薬事法第14条第2項各号（承認拒否理由）のいずれにも該当しない〔効能・効果及び用法・用量に変更なし〕

14. 再審査期間

効能・効果	再審査期間
胃潰瘍	6年（1990年9月28日～1996年9月27日）
下記疾患の胃粘膜病変（びらん、出血、発赤、浮腫）の改善 急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期	残余期間（1994年6月1日～1996年9月27日）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

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。

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
ムコスタ錠 100mg	104528401	2329021F1102	620452801
ムコスタ顆粒 20%	115569001	2329021D1020	620060147

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 竹本忠良ほか：臨床成人病, 19(4), 539-551, 1989
- 2) 竹本忠良ほか：臨床成人病, 19(5), 739-751, 1989
- 3) 竹本忠良ほか：臨床成人病, 19(5), 753-775, 1989
- 4) 逸香正博ほか：臨床成人病, 19(8), 1407-1416, 1989
- 5) 竹本忠良ほか：臨床成人病, 23(8), 1163-1190, 1993
- 6) 小林勉三ほか：臨床成人病, 23(7), 1003-1023, 1993
- 7) 岸清一郎ほか：臨床成人病, 19(3), 355-363, 1989
- 8) 吉田行雄ほか：臨床成人病, 23(5), 691-705, 1993
- 9) 北神敬司ほか：臨床成人病, 23(9), 1477-1488, 1993
- 10) Terano, A. et al. : J. Gastroenterol., 42(8), 690-693, 2007
- 11) 山崎勝也ほか：薬理と治療, 16(6), 1997-2005, 1988
- 12) Yamasaki, K. et al. : Jpn. J. Pharmacol., 49(4), 441-448, 1989
- 13) 白木正裕ほか：日薬理誌, 92(6), 389-395, 1998
- 14) 岡部 進ほか：Ther. Res., 12(10), 3253-3263, 1991
- 15) Kishimoto, S. et al. : Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol., 78(3), 259-277, 1992
- 16) Yamasaki, K. et al. : Eur. J. Pharmacol., 142(1), 23-29, 1987
- 17) Kleine, A. et al. : Dig. Dis. Sci., 38(8), 1441-1449, 1993
- 18) 中村 肇ほか：臨床成人病, 19(6), 1109-1114, 1989
- 19) Dammann, H. G. : Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 6(10), 911-915, 1994
- 20) 川野 淳ほか：日本薬理学雑誌, 97(6), 371-380, 1991
- 21) 神辺敏実ほか：社内資料 (アスピリンによる細胞障害に対する効果), 1986
- 22) 桜井一志ほか：社内資料 (クウロコナー酸による細胞障害に対する保護作用), 1991
- 23) 石山広信ほか：薬理と治療, 16(10), 4103-4109, 1988
- 24) 石山広信ほか：薬理と治療, 16(10), 4111-4118, 1988
- 25) Ishihara, K. et al. : Arzneim.-Forsch. Drug Res., 42(II), 1462-1466, 1992
- 26) 山崎勝也ほか：薬理と治療, 18(9), 3395-3400, 1990
- 27) 山崎勝也ほか：薬理と治療, 18(10), 3765-3772, 1990
- 28) 山崎勝也ほか：社内資料 (胃粘膜細胞回転に対する影響), 1988
- 29) Watanabe, S. et al. : Aliment. Pharmacol. Ther., 10(6), 927-932, 1996
- 30) Watanabe, S. et al. : Dig. Dis. Sci., 43(9), 1079-1125, 1998
- 31) 山崎勝也ほか：薬理と治療, 16(6), 2487-2495, 1988
- 32) Ogiuo, K. et al. : Eur. J. Pharmacol., 212(1), 9-13, 1992
- 33) Yamasaki, K. et al. : Pathophysiology, 1(4), 251-257, 1994
- 34) Yoshikawa, T. et al. : Arzneim.-Forsch. Drug Res., 43(1), 363-366, 1993
- 35) Naito, Y. et al. : Free Radic. Biol. Med., 18(1), 117-123, 1995
- 36) Suzuki, M. et al. : Gut, 35(10), 1375-1378, 1994
- 37) Murakami, K. et al. : Dig. Dis. Sci., 42(2), 319-325, 1997
- 38) Kim, C. D. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 275(1), 340-344, 1995
- 39) 三原亮弘ほか：消化器科, 24(6), 681-688, 1997
- 40) Aihara, M. et al. : Dig. Dis. Sci., 43(9), 1745-1805, 1998
- 41) Hasegawa, S. et al. : Clin. Drug Invest., 23(12), 771-779, 2003
- 42) 菊池 博ほか：新薬と臨床, 44(7), 1179-1182, 1995
- 43) 森沢和浩ほか：新薬と臨床, 44(10), 1667-1671, 1995
- 44) 植屋良秀ほか：医薬品研究, 20(2), 522-533, 1989
- 45) 小菅正昭：社内資料 (吸収部位), 1989
- 46) 江角勲夫：社内資料 (ラットにおける胎仔移行および乳汁移行), 1984

2. その他の参考文献

該当資料なし

- 47) Akamatsu, T. et al. : Dig. Dis. Sci., 47(6), 1399-1404, 2002
- 48) Naito, Y. et al. : Arzneim.-Forsch. Drug Res., 46(II), 698-700, 1996
- 49) Nakamura, M. et al. : Aliment. Pharmacol. Ther., 18(1), 76-81, 2003
- 50) 清水誠右：社内資料 (ヒト尿中代謝産物の検索), 1989
- 51) 清水剛文：社内資料 (代謝産物の同定), 1988
- 52) Koyama, N. et al. : XENOBIOTICA, 32(7), 573-586, 2002
- 53) Uchida, M. et al. : Chem. Pharm. Bull., 34(11), 4821-4824, 1986
- 54) 小菅正昭：社内資料 (生物学的同等性試験), 1991
- 55) Uchida, Y. et al. Pharm. Res. Sci., 41(6), 1139-1144, 1996
- 56) Yoshida, N. et al. : Dig. Dis. Sci., 41(6), 1139-1144, 1996
- 57) Matysiak-Budnik, T. et al. : Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 11(12), 1371-1377, 1999
- 58) Matysiak-Budnik, T. et al. : Scand. J. Gastroenterol., 35(6), 470-475, 2000
- 59) 新谷成之ほか：医薬品研究, 20(2), 499-521, 1989
- 60) 尾崎 淳ほか：医薬品研究, 20(2), 362-372, 1989
- 61) 尾崎 淳ほか：医薬品研究, 20(2), 406-415, 1989
- 62) 尾崎 淳ほか：医薬品研究, 20(2), 416-435, 1989
- 63) 大井明英ほか：医薬品研究, 20(2), 436-447, 1989
- 64) 斉藤 美ほか：医薬品研究, 20(2), 448-469, 1989
- 65) 殊才孝則ほか：医薬品研究, 20(2), 470-477, 1989
- 66) 殊才孝則ほか：医薬品研究, 20(2), 478-491, 1989
- 67) Holmes, P. : 社内資料 (マウスにおけるがん原性試験), 1988
- 68) Holmes, P. : 社内資料 (ラットにおけるがん原性試験), 1988
- 69) 金子悦子ほか：医薬品研究, 20(2), 492-498, 1989
- 70) 伊藤俊明：社内資料 (微生物を用いる遺伝子変異試験), 2000
- 71) Lloyd, J.M. : 社内資料 (培養細胞を用いる遺伝子変異試験), 1997
- 72) 白菊敏之：社内資料 (染色体異常試験), 2000
- 73) 白菊敏之：社内資料 (染色体異常試験におけるトキシコキネティクス), 2000
- 74) 白菊敏之：社内資料 (染色体異常試験 (2)), 2000
- 75) 青藤 巧：社内資料 (小核試験), 1996
- 76) 青藤 巧：社内資料 (小核試験におけるトキシコキネティクス), 2000
- 77) 中桐直人：社内資料 (抗原性試験), 1984

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

発売国	販売名	会社名	剤形 (規格)	発売年月	効能効果
韓国	MUCOSTA	Korea Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.	錠剤 (100mg)	1993年9月	胃潰瘍、胃炎 [※]
中国	MUCOSTA	Zhejiang Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.	錠剤 (100mg)	2004年5月	胃潰瘍、胃炎 [※]
カンボジア	MUCOSTA	Korea Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.	錠剤 (100mg)	2005年10月	胃潰瘍、胃炎 [※]
エジプト	MUCOSTA	Egypt Otsuka Pharmaceutical Co., S.A.E.	錠剤 (100mg)	2006年9月	胃潰瘍、胃炎 [※]
インドネシア	MUCOSTA	P. T. Otsuka Indonesia	錠剤 (100mg)	2003年5月	Gastric ulcers, in combination with offensive factor inhibitors (Proton Pump Inhibitors, Anticholinergic, H ₂ -antagonist) 胃炎
マレーシア	MUCOSTA	PL Asia Pacific (Singapore) Pte Ltd, Malaysia Branch	錠剤 (100mg)	2008年8月	胃潰瘍、胃炎 [※]
フィリピン	MUCOSTA	Otsuka (Philippines) Pharmaceutical Inc.	錠剤 (100mg)	2003年3月	胃潰瘍、胃炎 [※] NSAID induced gastropathy
タイ	MUCOSTA	Thai Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.	錠剤 (100mg)	2003年4月	胃潰瘍、胃炎 [※]
ベトナム	MUCOSTA	Otsuka OPV Co., Ltd.	錠剤 (100mg)	2006年3月	胃潰瘍、胃炎 [※]
マカオ	MUCOSTA	Not Applicable (Lasting product)	錠剤 (100mg)	2016年2月	胃潰瘍、胃炎(注)

下線部：日本と異なる効能効果
注：下記疾患の胃粘膜病変(びらん、出血、発赤、浮腫)の改善
急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期

2. 海外における臨床支援情報
該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

<ムコスタ顆粒20%配合変色試験>

この配合変色試験は、ムコスタ顆粒20%が医療機関で配合して投与されることが予想されるため、予想される処方について社内で実施された配合変色試験結果をまとめたものです。他剤との同時投与については各薬剤の添付文書をご確認ください。

配合変色結果(処方変更品：2009年11月)を下表に示す。

保存形態：(グラシン)紙分包品

保存条件：25℃ 75%RH, 試験期間：配合直後、2週間、4週間、6週間

試験項目：色及び形状

配合量：ムコスタ顆粒20% 0.5g に対する量

試験実施：2010年(製品の販売名及び会社名は試験実施時点の名称です。)

配合薬剤 販売名	配合薬剤 一般名	製造販売元 販売会社	配合薬剤 配合量(%)	試験開始時	2週間	4週間	6週間
1 アキネトン顆粒1%	ピペリヂン塩酸塩	大日本住友製薬株式会社	0.3	白色の顆粒と白色の顆粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
2 アスコンプ顆粒25%	アルジオキサ	日本ケミファ製薬株式会社	0.4	白色の顆粒と白色の顆粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
3 アスコンプ顆粒50%	アルジオキサ	日本ケミファ製薬株式会社	0.2	白色の顆粒	変化なし	変化なし	変化なし
4 アストミン散10%	ジモルファンリン酸塩	アステラス製薬株式会社	2	白色の散剤と白色の顆粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
5 アズノール顆粒(1%)	アズノールホト水化物	日本新薬株式会社	0.2	淡青色の顆粒と白色の顆粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
6 アスピリン「日シ」散	アセチルサリチル酸	吉田製薬株式会社	1.5	白色の結晶性の粉末と白色の顆粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
7 アスピリン散10%	アセピジン酸塩	田辺三菱製薬株式会社	0.4	白色の顆粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
8 アゼプチン顆粒0.2%	アゼプチン酸塩	エーザイ株式会社	1	淡黄色の顆粒と白色の顆粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
9 アデホスコーク顆粒10%	アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物	興和株式会社	0.6	白色の顆粒と白色の顆粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
10 アドソルゼン粉末	天然ケイ酸アルミニウム	第一三共株式会社	5	白色の粉末と白色の顆粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
11 アドナ散10%	カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム	田辺三菱製薬株式会社	0.3	橙黄色の粉末と白色の顆粒が混在	変化なし	着色あり	着色あり
12 アプレース顆粒20%	トロキシピド	杏林製薬株式会社	0.5	微黄色の顆粒と白色の顆粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
13 アランタンSP顆粒20%	アルジオキサ	キッセイ薬品工業株式会社	0.5	白色の顆粒と白色の顆粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
14 アリセプト顆粒0.6%	ドネペジル塩酸塩	エーザイ株式会社	0.6	白色の顆粒と白色の顆粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
15 アルカルミン顆粒90%	スクラルファート水和物	中外製薬株式会社	1	白色の顆粒と白色の顆粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
16 アルミゲル顆粒99%	乾燥水酸化アルミニウムゲル	中外製薬株式会社	1.5	白色の顆粒と白色の顆粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
17 アレピアチン散10%	フェニトイン	大日本住友製薬株式会社	1	白色の顆粒と白色の顆粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
18 アローゼン顆粒	センナ・センナ葉	興和株式会社	1	茶色の散剤と白色の顆粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
19 アンギナール散12.5%	ジピリダモール	アステラス製薬株式会社	0.2	黄色の散剤と白色の顆粒が混在	変化なし	着色あり	着色あり

配合薬剤 販売名	配合薬剤 一般名	製造販売元一 般会社	配合薬剤 配合量(g)	試験開始時	2週間	4週間	6週間
20 イソロン顆粒	アルジオキサ	あすか製薬(株) 田薬品工業(株)	0.4	白色の顆粒(粒度の異 なる顆粒が混在)	変化なし	変化なし	変化なし
21 イソロン顆粒	アルジオキサ	あすか製薬(株) 田薬品工業(株)	0.2	白色の顆粒(粒度の異 なる顆粒が混在)	変化なし	変化なし	変化なし
22 イスコチン粉末	イソニアジド	第一三共	0.2	白色の粉末と白色の顆 粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
23 イソミダール粉末	アモハルピター ル	日本新薬	0.1	白色の粉末と白色の顆 粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
24 インプロメロン顆粒 1%	プロムベリド ル	ヤンセン フア ーマ附 田辺三 製薬	1.8	白色の顆粒と白色の顆 粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
25 ウルソン顆粒5%	カルチデオキソ ン	田辺三製薬	4	白色の顆粒(粒度の異 なる顆粒が混在)	変化なし	変化なし	変化なし
26 エクセグラゲン散	ノニガミド	大日本住友製薬 附	0.7	白色の顆粒と白色の顆 粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
27 エクセラーゼ配合 顆粒	サナクターゼ配 合剤	明治製薬	0.4	うすい黄褐色の顆粒と 白色の顆粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
28 S-M配合散	タカアスター ゼ・生薬配合剤	第一三共	3	灰褐色の粉末と白色の 顆粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
29 M-M配合散	ヒサチアスター ゼ・生薬配合剤	日新製薬	1.3	白色の顆粒と灰白色の 顆粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
30 ガスター散10%	フラモチジン	アステラス製薬 附	0.2	白色の散剤と白色の顆 粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
31 ガストローム顆粒 66.7%	エカベトナトリ ウム	田辺三製薬	1.5	白色の顆粒(粒度の異 なる顆粒が混在)	変化なし	変化なし	変化なし
32 ガストロゼピン 顆粒10%	ピレンゼピン塩 酸塩水和物	日本ベリンガ ーインゲルハイ ム	0.25	白色の顆粒と白色の顆 粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
33 ガスマチン散1%	モサアトリドクエ ン酸塩	大日本住友製薬 附	0.5	白色の散剤と白色の顆 粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
34 ガスロンN顆粒 0.8%	イルクワララジン マレイン酸塩	日本新薬	0.5	白色の顆粒と白色の顆 粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
35 カプトリル顆粒 5%	カプトプリル	第一三共	0.5	白色の顆粒と白色の顆 粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
36 カルグレート顆粒 5%	ゲノハミン	田辺三製薬	0.2	白色の顆粒と白色の顆 粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
37 キヤベジンU コープ配合散	メチオニン・メ タチド酸アルミ ン酸水和物	興和	0.3	緑色の散剤と白色の顆 粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
38 キョーリンAE2 配合顆粒	シメトド・無 水カクエイン	香林製薬	0.5	白色の顆粒	変化なし	変化なし	変化なし
39 クラゼット顆粒 10%	レボフロキサシ ン水和物	第一三共製薬	1	淡黄色の顆粒と白色 の顆粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
40 グラマール顆粒 10%	塩酸リアプリド 塩酸塩	アステラス製薬 附	0.5	白色の顆粒と白色の顆 粒黒白粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
41 グルミン顆粒 99%	レダクタミン	協和配研キリン 附	0.5	白色の顆粒	変化なし	変化なし	変化なし
42 クレスチン顆粒	かわらたけ多 糖体製剤	開クレーハー第一 三共	1	褐色の粉末と白色の顆 粒が混在	変化なし	着色あり	着色あり

配合薬剤 販売名	配合薬剤 一般名	製造販売元一 般会社	配合薬剤 配合量(g)	試験開始時	2週間	4週間	6週間
43 ガフアニール顆粒 10%	ガフアルナート	大日本住友製薬 附	1	白色の顆粒と白色の顆 粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
44 L-ケフラルール 顆粒	セファクロル	塩野製薬	0.75	淡黄色の顆粒と白色 の顆粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
45 L-ケフレックス 顆粒	セファキシン	塩野製薬	1	極うすい黄色の顆粒と 白色の顆粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
46 ケルナック顆粒 8%	プラクアトール	第一三共	1	淡黄色の粉末と白色の 顆粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
47 ガンチアナ末	ガンチアナ末	興和製薬	0.2	黄褐色の粉末と白色の 顆粒が混在	確かに薬 あり	薬 あり	薬 あり
48 コラチル配合 顆粒	ジサイクロミン 塩酸塩・水酸化 アルミニウム配 合剤	塩野製薬	2	白色の顆粒(粒度の異 なる顆粒が混在)	変化なし	変化なし	変化なし
49 コリオハム顆粒 2%	プロロヒウム臭 化物	エーザイ	0.5	白色の顆粒	変化なし	変化なし	変化なし
50 サアミオン散1%	ニセルゴリン	田辺三製薬	0.5	白色の散剤と白色の顆 粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
51 サジランドライシ ロソブ0.1%	ケトチフエンプ マル塩塩	ノバルティスフ アーマ	1.5	白色の粉末と白色の顆 粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
52 サラザンク配合 顆粒	非ピリン系感冒 剤	大洋薬品工業	1	白色の顆粒	変化なし	変化なし	変化なし
53 ジコニン散0.1%	ジコキシソ	中外製薬	0.5	白色の顆粒と白色の散 剤が混在	変化なし	変化なし	変化なし
54 シナール配合顆粒	アスコルピン 酸・パントテン 酸カルシウム	塩野製薬	3	淡黄色の顆粒と白色の 顆粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
55 合成タイロアルミ ニウム散「マル ミニウム」	合成タイロアル ミニウム	丸石製薬(株)	3.3	白色の顆粒と白色の粉 末が混在	変化なし	変化なし	変化なし
56 シンズトレル顆粒 10%	アマダジン塩 酸塩	ノバルティスフ アーマ	1	白色の顆粒と白色の顆 粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
57 ストロカイン顆粒 5%	オキセサゼイン	サンノーパ エーザイ	0.2	白色の顆粒	変化なし	変化なし	変化なし
58 セステン顆粒6%	チメジウム臭 化物水和物	田辺三製薬	0.5	白色の顆粒と白色の顆 粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
59 セミット-R 顆粒2%	ニフェジピン	シエリング・フ ラウ	1	黄色の顆粒と白色の顆 粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
60 セルバックス散1%	ジアゼパム	武田薬品工業	0.5	白色の顆粒と白色の顆 粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
61 セルベックス顆粒 10%	テプレノン	エーザイ(株)	0.5	白色の顆粒と黄白色 の粉末が混在	変化なし	変化なし	変化なし
62 セフペン顆粒 50mg	セフィキシム	アステラス製薬 附	1.2	淡い黄色の顆粒と白色 の顆粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
63 セルネース顆粒 1%	ハロペリドール	大日本住友製薬 附	0.6	白色の粉末と白色の顆 粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
64 センブリ末	センブリ末	ウチダ和漢薬	0.02	灰黄色の粉末と白色 の顆粒が混在	変化なし	変化なし	着色あり
65 ソレコン顆粒20%	ソファアルコン	大正製薬(株) 大正富山医薬品 (株)	0.5	白色の粉末と白色の顆 粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
66 ダイオク末	ダイオク末	井藤漢方製薬 一徳製薬	0.5	褐色の粉末と白色の顆 粒が混在	変化なし	変化なし	薬あり

配合薬剂 販売名	配合薬剂 一般名	製造販売元 販売会社	配合薬剂 配合量(%)	試験開始時	2週間	4週間	6週間
67 カブプレックス 配合散(重質)	カブチアスター 配合剤	第一三共株式会社	0.9	白色の顆粒と淡黄色の 顆粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
68 カグメット顆粒	シムチジン	大日本住友製薬 株式会社	2	白色の顆粒と白色の顆 粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
69 ゲーゼン顆粒1%	セバペブターゼ	武田薬品工業 株式会社	1	白色の顆粒と淡黄色の 顆粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
70 カフマックE配合 顆粒	ジアスターゼ配 合剤	小野薬品工業 株式会社	1	淡黄色の顆粒と白色の 顆粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
71 試験マクネシウム	試験マクネシウ ム	興業製薬 株式会社	2	白色の粉末と白色の顆 粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
72 タンニン酸アルブ ミン	タンニン酸アル ブミン	興業製薬 株式会社	1	淡黄色の粉末と白色の 顆粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
73 シムチン	シムチン	興業製薬 株式会社	0.75	白色の顆粒と粉末と白 色の顆粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
74 テオドール顆粒	テオフィリン	田辺三共製薬 株式会社	2	白色の顆粒	変化なし	変化なし	変化なし
75 テオロング顆粒	テオフィリン	エーザイ 株式会社	0.4	白色の顆粒	変化なし	変化なし	変化なし
76 テグレート顆粒	カルバマゼピン	ノバルティスフ ーマ薬	0.6	白色の顆粒と白色の顆 粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
77 テグメントール顆粒	ブナジジン塩酸 塩	エーザイ 株式会社	0.4	白色の顆粒と白色の顆 粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
78 デムタン顆粒	バルプロ酸ナト リウム	協和発酵工業 株式会社	2	白色の顆粒と白色の顆 粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
79 デムタン顆粒1%	ユチソラム	田辺三共製薬 株式会社	0.1	白色の顆粒と白色の顆 粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
80 ドナマチール顆粒	スルピリド	アステラス製薬 株式会社	0.5	白色の顆粒と白色の顆 粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
81 ドナストン散	レボトバ	大原薬品工業 株式会社	1	白色の顆粒と白色の顆 粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
82 ドナズン顆粒20%	ドロキシトバ	大日本住友製薬 株式会社	1	白色の顆粒と白色の顆 粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
83 トロキシシン顆粒	トロキシピド	大原薬品工業 株式会社	0.5	白色の顆粒と白色の顆 粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
84 ナカゼリン顆粒	ドンベリドン	協和発酵キリン 工業	1	白色の顆粒と白色の顆 粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
85 乳糖カルシウム 水和物	乳糖カルシウム	興業製薬 株式会社	1	白色の粉末と白色の顆 粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
86 乳糖	乳糖	興業製薬 株式会社	0.5	白色の粉末と白色の顆 粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
87 ネオフィリン原末	アミノフィリン 水和物	サンノーパ 株式会社	0.1	白色の粉末と白色の顆 粒が混在	変化なし	着色あり	着色あり
88 ネルボン散1%	ニトラゼンA	第一三共 株式会社	1.5	白色の粉末と白色の顆 粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
89 ノイエル顆粒	セトラキサート	第一三共 株式会社	0.5	白色の顆粒と白色の顆 粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
90 ノイキノン顆粒	コピデカリン	エーザイ 株式会社	1	淡黄色の顆粒と白色の 顆粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
91 ノイチーム顆粒	リゾチーム塩酸 塩	サンノーパ 株式会社	0.45	白色の顆粒と白色の顆 粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
92 ノイチーム顆粒	リゾチーム塩酸 塩	エーザイ 株式会社	0.9	白色の顆粒	変化なし	変化なし	変化なし
93 ノズレン顆粒 (0.4%)	アズレンスルホ ン酸ナトリウム	第一三共 株式会社	0.5	淡青色の顆粒と白色の 顆粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし

配合薬剂 販売名	配合薬剂 一般名	製造販売元 販売会社	配合薬剂 配合量(%)	試験開始時	2週間	4週間	6週間
94 ノズレン顆粒 (1%)	アズレンスルホ ン酸ナトリウム 水和物	ザイダスファ ーマ	0.2	淡青色の顆粒と白色の 顆粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
95 バルコナーゼ	カルメロースナ トリウム	サンノーパ 株式会社	2	黄白色の顆粒と白色 の顆粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
96 パントレブアチンシ ン	シオキエ製薬(株) 日本新薬	第一三共製薬 株式会社	1	白色の顆粒と黄白色 の顆粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
97 パントレン顆粒 50%	パントレン	第一三共製薬 株式会社	0.4	白色の顆粒と白色の顆 粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
98 パントレン散 20%	パントレン	第一三共製薬 株式会社	1	白色の顆粒と白色の顆 粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
99 腎精用パントレン 末	レチノール・カ ルシウム配合剤	武田薬品工業 株式会社	2	黄白色の粉末と白色の 顆粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
100 PL配合顆粒	非ピリン系凝固 剤	協和製薬 株式会社	1	白色の顆粒	変化なし	変化なし	変化なし
101 ピオフェルミンR 散	耐性乳糖凝固剤	ピオフェルミン 製薬株式会社	3	白色の粉末と白色の顆 粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
102 ピソルボン顆粒 2%	プロムヘキシン 塩酸塩	日本ペー リン	0.2	白色の顆粒と白色の顆 粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
103 ピタミンC散 100mg	アスコルビン酸	興業製薬 株式会社	2	白色の顆粒と白色の顆 粒が混在	変化なし	変化なし	着色あり
104 ピリナジン末	アセトアミノア ゼン	東生製薬 株式会社	0.5	白色の顆粒と白色の顆 粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
105 フェノバル散 10%	フェノバルビ タール	澤永製薬 株式会社	0.5	白色の顆粒と淡黄色 の顆粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
106 フェロミア顆粒 8.3%	ナトリウム ナトリウム	サンノーパ 株式会社	0.1	緑色の顆粒と白色の 顆粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
107 プリンベラン顆粒 2%	メトクロプロアミ ド	アステラス製薬 株式会社	0.5	白色の顆粒と白色の顆 粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
108 フルフェン顆粒 20%	イブプロフェン	科研製薬 株式会社	1	白色の顆粒と白色の顆 粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
109 プレドニゾン散 1%	プレドニゾン	武田薬品工業 株式会社	1.5	白色の粉末と白色の顆 粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
110 プロバリン原末	プロモバレリル 原末	日本新薬 株式会社	0.3	白色の粉末と白色の顆 粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
111 プロマック顆粒 16%	ボラプロレンジン	ゼリア新薬工 業	0.5	白色の顆粒(粒度の異 なる顆粒が混在)	変化なし	変化なし	変化なし
112 ベサコリン散5%	ベタネコリン塩 化物	サンノーパ 株式会社	0.25	白色の顆粒と白色の顆 粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
113 ベリアクチン散 1%	シプロヘキサジ ン塩酸塩水和物	日工 株式会社	0.4	淡黄色の顆粒と白色の 顆粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
114 ベリチーム配合 剤	腸溶性消化酵素 配合剤	協和製薬 株式会社	1	淡黄色の顆粒と白色の 顆粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
115 ベレックス配合 剤	非ピリン系凝固 剤	大原薬品工業 株式会社	1	白色の顆粒	変化なし	変化なし	変化なし
116 ポリフル顆粒 83.3%	ポリフル	アポット 株式会社	0.6	白色の顆粒と淡黄色 の顆粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
117 ポスター顆粒 88.5%	メフェナム酸	第一三共 株式会社	0.5	黄白色の顆粒と白色 の顆粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし

配合薬剤 販売名	配合薬剤 一般名	製造販売元一 販売会社	配合薬剤 配合量(g)	試験開始時	2週間	4週間	6週間
118 マーズレンS配合 顆粒	アズレンスルホ ン酸ナトリウム 水和物・L-グル タミン	寿製薬(株)ーゼ リア青薬工業(株)	0.5	青味を帯びた顆粒と白 色の顆粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
119 ミオナール顆粒 10%	エペリゾン塩酸 塩	エーザイ(株)	0.5	白色の顆粒	変化なし	変化なし	変化なし
120 ミヤBM顆粒	硫酸亜鉛製剤	ミヤリサン製薬 (株)	1	白色の顆粒と白色の顆 粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
121 ムコダイン顆粒 50%	L-カルボキシステ リン	杏林製薬(株)	1	白色の顆粒と白色の顆 粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
122 ムスカラム顆粒	トルペリゾン塩 酸塩	日本化薬(株)	1	白色の顆粒	変化なし	僅かに着色 あり	青色・茶葉 あり
123 メイラックス 細粒1%	ロファゼン酸エ テル	明治製薬(株)	0.2	白色の顆粒と白色の顆 粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
124 メサフィリン 配合散	臭化プロバンテ リン・タクロポ イル配合剤	サンノブ(株)一 エーザイ(株)	1	緑色の顆粒と白色の顆 粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
125 メジコン散10%	デキストロメト ルファン酸化水 素酸塩	塩野製薬(株)	0.3	白色の顆粒と白色の顆 粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
126 メハロチン細粒 0.5%	フラバスタチン ナトリウム	第一三共(株)	2	白色の顆粒と白色の顆 粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
127 メハロチン細粒 1%	フラバスタチン ナトリウム	第一三共(株)	1	微紅色の顆粒と白色の 顆粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
128 メプチン顆粒 0.01%	プロカテロール 塩酸水和物	大原製薬(株)	0.5	白色の顆粒	変化なし	変化なし	変化なし
129 ラックビー顆粒N	ビフィズス菌製 剤	興和(株)	2	灰黄色の顆粒と白色 の顆粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
130 リチベン細粒 10%	トラニラスト	キッセイ薬品工 業(株)	1	淡黄色の顆粒と白色 の顆粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
131 リスバザール 細粒1%	リスベリドン	ヤンセンファア ー(株)	0.4	白色の顆粒と白色の顆 粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
132 リン酸コデイン散 1%「ヒシヤマ」	コデインリン酸 塩水和物	ニプロファーマ 薬(株)	2	白色の塊状の顆粒と 白色の顆粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
133 レスタミンAコー プ散10%	タンニン酸ジブ ネヒドラミン	興和(株)	1.5	灰白色の顆粒と白色 の顆粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
134 レボトミン散 10%	レボメプロマジ ンマレイン酸塩	田辺三菱製薬(株)	1	白色の顆粒と白色の顆 粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
135 ロキソニン細粒 10%	ロキソプロフェ ンナトリウム水 和物	第一三共(株)	0.6	ごく小さい紅色の顆粒 と白色の顆粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
136 ロートエキス散	ロートエキス	健栄製薬(株)	0.3	灰黄色の顆粒と白色 の顆粒が混在	変化なし	変化なし	ごく微かに 着色あり
137 ロドピン細粒 10%	ソテピン	アステラス製薬 (株)	1.5	白色の顆粒と白色の顆 粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
138 ロメット細粒 小児用10%	レピリナスト	田辺三菱製薬(株)	2	白色の顆粒と白色の顆 粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし
139 ワッシャーV配合 顆粒	バンコール・ B2・B6 ニコア ミ配合剤	東亜薬品(株)ーサ ント(株)	1	黄色の顆粒と白色の顆 粒が混在	変化なし	変化なし	変化なし

複製・転載禁止

©The Japanese Society of Gastroenterology, 2015

消化性潰瘍 診療ガイドライン2015

改訂第2版

編集 日本消化器病学会

協力学会：日本消化管学会
日本消化器内視鏡学会



南江堂

消化性潰瘍診療ガイドライン2015（改訂第2版），南江堂，2015

日本消化器病学会ガイドラインの刊行にあたって

日本消化器病学会は、2005年に当時の理事長であった跡見 裕先生の発議によって、Evidence-Based Medicine (EBM) の手法に則ったガイドラインの作成を行うことを決定し、3年余をかけ、2009～2010年に消化器6疾患のガイドライン(第一次ガイドライン)を完成・上梓した。6疾患とは、胃食道逆流症(GERD)、消化性潰瘍、肝硬変、クローン病、胆石症、慢性膵炎であり、それまでガイドラインが作成されていない疾患で、日常臨床で診療する機会の多いものを重視し、財団評議員に行ったアンケート調査で多数意見となったものが選ばれた。2006年の第92回日本消化器病学会総会の際に第1回ガイドライン委員会が開催され、文献検索範囲、文献採用基準、エビデンスレベル、推奨グレードなどEBM手法の統一性についての合意と、クリニカルクエスチョン(CQ)の設定など基本的な枠組みが合意され、作成作業が開始された。6疾患のガイドライン作成では、推奨の強さのグレード決定にMinds (Medical Information Network Distribution Service) システムを一部改変し、より臨床に則した日本消化器病学会独自の基準を用いた。また、ガイドライン作成における利益相反 (Conflict of Interest : COI) が当時、社会的問題となっており、EBM 専門家から提案された基準に基づいてガイドライン委員のCOIを公開した。菅野健太郎前理事長のリーダーシップのもとに学会をあげての事業として行われたガイドライン作成は先進的な取り組みであり、わが国の消化器診療の方向性を学会主導で示したのものとして大きな価値があったと評価できる。日本消化器病学会は、その後、6疾患について「患者さんと家族のためのガイドブック」も編集・出版し、治療を受ける側の目線で解説書を作成することによって、一般市民がこれら消化器の代表的疾患への理解を深めるうえで役立ったと考えている。

第一次ガイドライン作成を通じて、日本消化器病学会は消化器関連の Common Disease に関するガイドラインの必要性和重要性の認識を強め、さらに整備する必要度の高い疾患について評議員にアンケートを行い、2011年から機能性ディスペプシア (FD)、過敏性腸症候群 (IBS)、大腸ポリープ、NAFLD/NASH の4疾患についても、診療ガイドライン(第二次ガイドライン)の作成を開始した。一方では、これら4疾患の診療ガイドラインの刊行が予定された2014年には、第一次ガイドラインも作成後5年が経過するため、いわゆる Sunset Rule (日没ルール: 作成から長期経過したガイドラインは妥当性が担保できないため、退場させる取り決め) に従い、先行6疾患のガイドラインの改訂作業も併せて行うこととなった。2011年11月9日に6疾患の第1回改訂委員会が開催され、改訂の基本方針が確認された。改訂版では第二次ガイドライン作成と同様、国際的主流となっている GRADE (The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) システムの考え方を取り入れて推奨の強さを決定することとした。このシステムは、単にエビデンスに基づいて推奨の強さを決めるのではなく、患者さんへの有益性、費用まで考慮し、たとえ比較対照試験であってもその内容を精査・吟味してエビデンスレベルを決定するなど、アウトカムにとって有用かどうかを重視する立場に立ち、患者さんの立場により則したガイドライン作成に有用と考えられた。また、完成後に改訂版は Journal of Gastroenterology に掲載することが予定されており、世界的趨勢である GRADE システムの考え方を取り入れることで国際的ガイドラインとしての位置づけを強化する狙いもあった。

複製・転載禁止

©The Japanese Society of Gastroenterology, 2015

改訂作業の進捗には疾患によって多少差がみられるが、2015年4月から順次完成し、秋までに6疾患すべての改訂作業が完了する予定である。最新のエビデンスを網羅した改訂版は、初版に比べて内容的により充実し、記載の精度も高まるものと期待している。

最後に、ガイドライン委員会の前担当理事として多大なご尽力をいただいた木下芳一理事、渡辺 守理事、ならびに多くの時間と労力を惜しまず改訂作業を遂行された作成委員会ならびに評価委員会の諸先生、刊行にあたり丁寧なご支援をいただいた南江堂出版部の皆様に心より御礼を申し上げたい。

2015年4月

日本消化器病学会理事長

下瀬川 徹

— v —

消化性潰瘍診療ガイドライン2015（改訂第2版），南江堂，2015

統括委員会一覽

委員長	木下 芳一	島根大学第二内科
副委員長	渡辺 守	東京医科歯科大学消化器内科
委員	荒川 哲男	大阪市立大学消化器内科学
	上野 文昭	大船中央病院
	西原 利治	高知大学消化器内科
	坂本 長逸	日本医科大学消化器内科学
	下瀬川 徹	東北大学消化器病態学
	白鳥 敬子	東京女子医科大学消化器内科
	杉原 健一	光仁会 第一病院
	田妻 進	広島大学総合診療科
	田中 信治	広島大学内視鏡診療科
	坪内 博仁	鹿児島市立病院
	中山 健夫	京都大学健康情報学
	二村 雄次	愛知県がんセンター
	野口 善令	名古屋第二赤十字病院総合内科
	福井 博	奈良県立医科大学第三内科
	福土 番	東北大学大学院行動医学分野・東北大学病院心療内科
	本郷 道夫	公立黒川病院
	松井 敏幸	福岡大学筑紫病院消化器科
	三輪 洋人	兵庫医科大学内科学消化管科
	森實 敏夫	日本医療機能評価機構
	山口直比古	日本医学図書館協会個人会員
吉田 雅博	化学療法研究所附属病院人工透析・一般外科	
芳野 純治	松柏会 テルミナセントラルクリニック	
渡辺 純夫	順天堂大学消化器内科	
オブザーバー	菅野健太郎	自治医科大学

消化性潰瘍診療ガイドライン委員会

協力学会：日本消化管学会，日本消化器内視鏡学会

□ 作成委員会

委員長	芳野 純治	松柏会 テルミナセントラルクリニック
副委員長	佐藤 貴一	国際医療福祉大学病院消化器内科
委員	赤松 泰次	長野県立須坂病院内視鏡センター
	伊藤 俊之	滋賀医科大学臨床教育講座
	加藤 元嗣	北海道大学光学医療診療部
	鎌田 智有	川崎医科大学消化管内科学
	高木 敦司	東海大学医学部内科学系総合内科
	千葉 俊美	岩手医科大学消化器内科消化管分野
	野村 幸世	東京大学大学院医学系研究科消化管外科
	溝上 裕士	筑波大学附属病院光学医療診療部
	村上 和成	大分大学医学部消化器内科

□ 評価委員会

委員長	坂本 長逸	日本医科大学消化器内科学
副委員長	平石 秀幸	獨協医科大学消化器内科
委員	一瀬 雅夫	和歌山県立医科大学第二内科
	上村 直実	国立国際医療研究センター国府台病院
	後藤 秀実	名古屋大学消化器内科
	城 卓志	名古屋市立大学消化器・代謝内科学

作成協力者	小坂 俊仁 櫻井 俊之	藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科 国立国際医療研究センター消化器内科
-------	----------------	--------------------------------------------

消化性潰瘍診療ガイドライン作成の手順

1. 改訂の背景

日本消化器病学会は胃食道逆流症 (GERD)、消化性潰瘍、クローン病、肝硬変、胆石症、慢性肺炎の6疾患に関する診療ガイドラインを2009年から2010年に作成した。その後、機能性ディスぺプシア (FD)、過敏性腸症候群 (IBS)、大腸ポリープ、NAFLD/NASHの4疾患についても診療ガイドラインの作成が2011年より開始され、2014年に刊行されることになった。そのなかで、先に作成された6疾患の診療ガイドラインは作成されてより5年を経過することになるため、4疾患と並行して改訂を行うこととなった。

初版の消化性潰瘍診療ガイドラインは厚生労働省の研究補助金 (厚生科学研究費)「EBMに基づく胃潰瘍診療ガイドライン」をもとにして、十二指腸潰瘍、外科的治療などを追加して作成され、2009年10月に刊行された。また、刊行後に保険適用の拡大や新薬の発売など、ガイドラインの記載と実臨床において齟齬が生じた内容について、2013年に学会ホームページにAnnual Review版として掲載した。本ガイドラインが作成されてから、新たなエビデンスが明らかになるとともに、新しい薬剤の登場や保険適用の追加もみられ、診療の現状に適した診療ガイドラインの作成が求められていた。

2. 改訂の手順

1) 診療ガイドライン委員会の設立

日本消化器病学会ガイドライン委員会の第1回統括委員会が2011年7月に開催され、4疾患の診療ガイドライン作成と並行して、先行の6疾患の診療ガイドラインの改訂が行われることが決定された。改訂版ガイドラインの作成は、初版のガイドラインと同様に作成委員会と評価委員会が協力して行うこととなったが、ガイドラインの改訂は今後も継続して行われていくと考えられることから、委員の若返りを考慮に入れて両委員会の委員を一部変更し新たな委員会が組織された。第1回作成委員会は2012年9月13日に開催され、改訂の基本方針が確認され、改訂の作業が開始された。

2) 作成基準

初版のガイドラインではMindsに準拠した「推奨グレード」、「文献のエビデンスレベル」で行われたが、改訂版ではGRADEシステムによる「推奨の強さ」、「文献のエビデンスレベル」により行った。

3) 作成方法

○はじめに作成委員会にてCQを作成し、評価委員会が問題点などを評価し作成委員会に報告し、修正、追加などを行い、CQを完成させた。次に、それぞれのCQについて論文検索を行い、作成委員会にて検索された論文をGRADEシステムにより評価し、CQごとに「ステートメント」、「推奨の強さ」、「エビデンスレベル」、「解説」、「文献」を作成し、評価委員会に報告した。評価委員会にて評価したあと、作成委員会に報告し、最終的に作成・評価両委員会が合同にて完成させた。推奨の強さの合意率は作成委員会にて挙手により行った。また、文献の掲載はCQごとに行った。作成委員会におけるガイドライン (案) の作成は委

- 員の合議により行い、佐藤貴一作成副委員長はそのなかで重要な役割を果たした。
- 文献検索は、英文論文にはMEDLINE, Cochrane Libraryを用い、日本語論文には医学中央雑誌を用いた。新たなCQについては1983年から2012年6月末までの期間、初版と同じCQでは2008年以降～2012年6月末までの期間を検索した。
 - 網羅的に検索された論文を吟味し採用論文を決定し、採用論文ごとに構造化抄録を作成した。
 - 採用論文は研究デザインによって分類し、バイアスリスクなどの要因により総合評価を行い、最終的にエビデンスの質を「質の高いエビデンス(A)」から順に、「B」、「C」、「D」の4段階で判定した。
 - 「推奨の強さ」は文献のエビデンスレベルだけでなく、利益と不利益のバランス、患者の嗜好性、費用対効果の各要素を検討して判定した。また、「推奨の強さ」は「強い推奨」と「弱い推奨(提案)」の2者のみで、ステートメントは「…を行うよう推奨(提案)する」、あるいは「…を行わないよう推奨(提案)する」とした。
 - 構成は初版ガイドラインを踏襲し、「出血性胃潰瘍・出血性十二指腸潰瘍」、「*H. pylori* 除菌治療」、「非除菌治療」、「薬物性潰瘍」、「外科的治療」、「穿孔・狭窄に対する内科的(保存的)治療」としたが、新たに「非*H. pylori*・非NSAIDs潰瘍」が加わった。特に、「薬物性潰瘍」では疫学・病態が加わり、その内容を大きく変更した。
 - CQ数は順に13, 16, 14, 33, 6, 5, 3の計90項目で、主として治療、疫学、病態に関するCQから成り、診断に関するCQはない。
 - 統括委員会での取り決めに従い、2012年7月以降の検索期間外の重要なエビデンスについては「解説」に記載するのみとした(2014年末までの文献)。また、保険適用のない治療については「解説」にその点を記載した。
 - フローチャートは、三次除菌のCQが新たに加わったが、保険適用がないためフローチャートには追加を行わず、初版とほぼ同様となった。
 - パブリックコメントは日本消化器病学会のホームページ上にて2015年1月19日から2月2日の間に募集し、それを加味して消化性潰瘍診療ガイドラインを最終的に完成させた。

3. 使用法

本ガイドラインは消化性潰瘍の治療、疫学、病態などについての2012年までのエビデンスをもとに作成され、一般的な診療の内容を提示することにより、臨床の場を支援するものである。しかし、患者の状態はそれぞれ異なることから、本ガイドラインを一律に盲目的に運用することは求めている。それぞれの患者に適した治療を選択することが望ましい。また、医学は日々進歩しており、本ガイドラインはそれに対応することが今後必要となると思われる。

2015年4月

日本消化器病学会消化性潰瘍診療ガイドライン作成委員長

芳野 純治

本ガイドライン作成方法

1. エビデンス収集

初版で行われた系統的検索によって得られた論文に加え、今回新たに以下の作業を行ってエビデンスを収集した。

それぞれのクリニカルクエスション (CQ) からキーワードを抽出し、学術論文を収集した。データベースは、英文論文は MEDLINE, Cochrane Library を用いて、日本語論文は医学中央雑誌を用いた。新規 CQ については 1983 年～2012 年 6 月末、変更 CQ についても同期間を文献検索の対象期間とし、初版と同じ CQ については 2008 年～2012 年 6 月末を文献検索の対象期間とした。また、2012 年 7 月以降の重要かつ新しいエビデンスについては、検索期間外論文として文献に掲載した。各キーワードおよび検索式は日本消化器病学会ホームページに掲載する予定である。

収集した論文のうち、ヒトまたは human に対して行われた臨床研究を採用し、動物実験や選伝子研究に関する論文は除外した。患者データに基づかない専門家個人の意見は参考にしたが、エビデンスとしては用いなかった。

2. エビデンス総体の評価方法

1) 各論文の評価：構造化抄録の作成

各論文に対して、研究デザイン¹⁾ (表 1) を含め、論文情報を要約した構造化抄録を作成した。さらに RCT や観察研究に対して、Cochrane Handbook²⁾ や Minds 診療ガイドライン作成の手引き³⁾ のチェックリストを参考にしてバイアスのリスクを判定した (表 2)。総体としてのエビデンス評価は、GRADE (The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) システム³⁻²²⁾ の考え方を参考にして評価し、CQ 各項目に対する総体としてのエビデンスの質を決定し表記した (表 3)。

2) アウトカムごと、研究デザインごとの蓄積された複数論文の総合評価

(1) 初期評価：各研究デザイン群の評価

表 1 研究デザイン

各文献へは下記 9 種類の「研究デザイン」を付記した。	
(1) メタ	(システマティックレビュー/RCT のメタアナリシス)
(2) ランダム	(ランダム化比較試験)
(3) 非ランダム	(非ランダム化比較試験)
(4) コホート	(分析疫学的研究 (コホート研究))
(5) ケースコントロール	(分析疫学的研究 (症例対照研究))
(6) 横断	(分析疫学的研究 (横断研究))
(7) ケースシリーズ	(記述研究 (症例報告やケース・シリーズ))
(8) ガイドライン	(診療ガイドライン)
(9) (記載なし)	(患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見は、参考にしたが、エビデンスとしては用いないこととした)

表2 バイアスリスク評価項目

選択バイアス	(1) ランダム系列生成 ○患者の割付がランダム化されているかについて、詳細に記載されているか
実行バイアス	(2) コンシールメント ○患者を組み入れる担当者に、組み入れる患者の隠蔽化がなされているか (3) 盲検化 ○被験者は盲検化されているか、ケア供給者は盲検化されているか
検出バイアス	(4) 盲検化 ○アウトカム評価者は盲検化されているか (5) ITT 解析 ○ITT 解析の原則を掲げて、追跡からの脱落者に対してその原則を遵守しているか
症例減少バイアス	(6) アウトカム報告バイアス ○それぞれの主アウトカムに対するデータが完全に報告されているか (解析における採用および除外データを含めて) (7) その他のバイアス ○選択アウトカム報告・研究計画書に記載されているにもかかわらず、報告されていないアウトカムがないか ○早期試験中止・利益があったとして、試験を早期中止していないか ○その他のバイアス

表3 エビデンスの質

- A：質の高いエビデンス (High)
真の効果はその効果推定値に近似していると確信できる。
- B：中程度の質のエビデンス (Moderate)
効果の推定値が中程度信頼できる。
真の効果は、効果の推定値におおよそ近いが、それが実質的に異なる可能性もある。
- C：質の低いエビデンス (Low)
効果推定値に対する信頼は限定的である。
真の効果は、効果の推定値と、実質的に異なるかもしれない。
- D：非常に質の低いエビデンス (Very Low)
効果推定値がほとんど信頼できない。
真の効果は、効果の推定値と実質的におおよそ異なりそうである。

- メタ群, ランダム群 = 「初期評価 A」
 - 非ランダム群, コホート群, ケースコントロール群, 横断群 = 「初期評価 C」
 - ケースシリーズ群 = 「初期評価 D」
- (2) エビデンスレベルを下げる要因の有無の評価
- 研究の質にバイアスリスクがある
 - 結果に非一貫性がある
 - エビデンスの非直接性がある
 - データが不精確である
 - 出版バイアスの可能性が高い
- (3) エビデンスレベルを上げる要因の有無の評価
- 大きな効果があり、交絡因子がない
 - 用量-反応勾配がある
 - 可能性のある交絡因子が、真の効果をより弱めている
- (4) 総合評価：最終的なエビデンスの質「A, B, C, D」を評価判定した。

3) エビデンスの質の定義方法

エビデンスレベルは海外と日本で別の記載とせずに1つとした。またエビデンスは複数文献を統合・作成した統合レベル (body of evidence) とし、表3のA~Dで表記した。

4) メタアナリシス

システマティックレビューを行い、必要に応じてメタアナリシスを引用し、本文中に記載した。

また、1つ1つのエビデンスに「保険適用あり」の記載はせず、保険適用不可の場合に、解説の中で明記した。

3. 推奨の強さの決定

以上の作業によって得られた結果をもとに、治療の推奨文章の案を作成提示した。次に、推奨の強さを決めるためにコンセンサス会議を開催した。

推奨の強さは、①エビデンスの確かさ、②患者の希望、③益と害、④コスト評価、の4項目を評価項目とした。コンセンサス形成方法は、Delphi 変法、nominal group technique (NGT) 法に準じて投票を用い、70%以上の賛成をもって決定とした。1回目で、結論が集約できないときは、各結果を公表し、日本の医療状況を加味して協議の上、投票を繰り返した。作成委員会は、この集計結果を総合して評価し、表4に示す推奨の強さを決定し、本文中の囲み内に明瞭に表記した。

推奨の強さは「1:強い推奨」、「2:弱い推奨」の2通りであるが、「強く推奨する」や「弱く推奨する」という文言は馴染まないため、下記のとおり表記した。また、投票結果を「合意率」として推奨の強さの下段に括弧書きで記載した。

表4 推奨の強さ

推奨度	
1 (強い推奨)	“実施する”ことを推奨する “実施しない”ことを推奨する
2 (弱い推奨)	“実施する”ことを提案する “実施しない”ことを提案する

4. 本ガイドラインの対象

- 1) 利用対象：一般臨床医
- 2) 診療対象：成人の患者を対象とした。小児は対象外とした。

5. 改訂について

本ガイドラインは改訂第2版であり、今後も日本消化器病学会ガイドライン委員会を中心として継続的な改訂を予定している。

6. 作成費用について

本ガイドラインの作成はすべて日本消化器病学会が費用を負担しており、他企業からの資金提供はない。

7. 利益相反について

1) 日本消化器病学会ガイドライン委員会では、ガイドライン統括委員・各ガイドライン作成・評価委員と企業との経済的な関係につき、各委員から利益相反状況の申告を得た(詳細は「利益相反に関して」に記す)。

2) 本ガイドラインでは、利益相反への対応として、協力学会の参加によって意見の偏りを防ぎ、さらに委員による投票によって公平性を担保するように努めた。また、出版前のパブリックコメントを学会員から受け付けることで幅広い意見を収集した。

8. ガイドライン普及と活用促進のための工夫

- 1) フローチャートを提示して、利用者の利便性を高めた。
- 2) 書籍として出版するとともに、インターネット掲載を行う予定である。
 - ・ 日本消化器病学会ホームページ
 - ・ 日本医療機能評価機構 EBM 医療情報事業 (Minds) ホームページ

■引用文献

- 1) 福井次夫, 山口直人 (監修). Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014, 医学書院, 東京, 2014
- 2) Higgins JPT, Green S (eds). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 5.1.0: The Cochrane Collaboration <http://handbook.cochrane.org/> (updated March 2011) [最終アクセス 2015年3月11日]
- 3) 相原守夫, 三原華子, 村山隆之, 相原智之, 福田眞作. 診療ガイドラインのための GRADE システム, 凸版メディア, 弘前, 2010
- 4) The GRADE* working group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004; 328: 1490-1494 (printed, abridged version)
- 5) Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, et al; GRADE Working Group. Rating quality of evidence and strength of recommendations GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008; 336: 924-926
- 6) Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al; GRADE Working Group. Rating quality of evidence and strength of recommendations: What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? BMJ 2008; 336: 995-998
- 7) Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, et al; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. BMJ 2008; 336: 1106-1110
- 8) Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al; GRADE working group. Rating quality of evidence and strength of recommendations: incorporating considerations of resources use into grading recommendations. BMJ 2008; 336: 1170-1173
- 9) Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al; GRADE Working Group. Rating quality of evidence and strength of recommendations: going from evidence to recommendations. BMJ 2008; 336: 1049-1051
- 10) Jaeschke R, Guyatt GH, Dellinger P, et al; GRADE working group. Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive. BMJ 2008; 337: a744
- 11) Guyatt G, Oxman AD, Akl E, et al. GRADE guidelines 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol 2011; 64: 383-394
- 12) Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines 2. Framing the question and deciding on important outcomes. J Clin Epidemiol 2011; 64: 295-400
- 13) Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, et al. GRADE guidelines 3: rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol 2011; 64: 401-406
- 14) Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, et al. GRADE guidelines 4: rating the quality of evidence - study limitation (risk of bias). J Clin Epidemiol 2011; 64: 407-415
- 15) Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, et al. GRADE guidelines 5: rating the quality of evidence - publication bias. J Clin Epidemiol 2011; 64: 1277-1282
- 16) Guyatt G, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence - imprecision. J Clin Epidemiol 2011; 64: 1283-1293
- 17) Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al; The GRADE Working Group. GRADE guidelines: 7. Rating the

- quality of evidence - inconsistency. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 1294-1302
- 18) Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al; The GRADE Working Group. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence - indirectness. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 1303-1310
 - 19) Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, et al; The GRADE Working Group. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 1311-1316
 - 20) Brunetti M, Shemilt I, et al; The GRADE Working. GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. *J Clin Epidemiol* 2013; 66: 140-150
 - 21) Guyatt G, Oxman AD, Sultan S, et al. GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. *J Clin Epidemiol* 2013; 66: 151-157
 - 22) Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, et al. GRADE guidelines 12. Preparing Summary of Findings tables- binary outcomes. *J Clin Epidemiol* 2013; 66: 158-172

クリニカルクエスチョン一覧

第1章 出血性胃潰瘍・出血性十二指腸潰瘍

④内視鏡的治療

- CQ 1-1 出血性潰瘍に対する内視鏡的治療は有用か?2
- CQ 1-2 出血性潰瘍に対する内視鏡的止血法はどのような潰瘍を対象とするか?4
- CQ 1-3 出血性胃潰瘍に対する内視鏡的止血法の成績は?6
- CQ 1-4 止血確認のための内視鏡検査(セカンド・ルック)は必要か?9

④非内視鏡的治療

- CQ 1-5 内視鏡的治療後に酸分泌抑制薬を用いる必要はあるのか?11
- CQ 1-6 内視鏡的治療後に防御因子増強薬を用いる必要はあるのか?14
- CQ 1-7 どのような場合に輸血が必要か?15
- CQ 1-8 出血性消化性潰瘍患者における食事の中断と再開はどのように行えばよいか?17
- CQ 1-9 出血性消化性潰瘍患者は入院して治療を行うべきか?18
- CQ 1-10 抗凝固薬・抗血小板薬服用中の出血性潰瘍に対してどのように対応すべきか?19
- CQ 1-11 止血後の抗凝固薬・抗血小板薬の再開時期を決定する指標は?21
- CQ 1-12 interventional radiology (IVR) はどのような場合に行うべきか?22
- CQ 1-13 再出血予防に *H. pylori* 除菌療法は必要か?24

第2章 *H. pylori* 除菌治療

④初期治療

【胃潰瘍】

- CQ 2-1 *H. pylori* 除菌は胃潰瘍の治療を促進するか?28
- CQ 2-2 *H. pylori* 除菌前の PPI 投与は胃潰瘍の除菌率に影響を与えるか?30
- CQ 2-3 開放性(活動期)胃潰瘍に対して *H. pylori* 除菌治療後の潰瘍治療の追加は必要か?32

【十二指腸潰瘍】

- CQ 2-4 *H. pylori* 除菌は十二指腸潰瘍の治療を促進するか?34
- CQ 2-5 *H. pylori* 除菌前の PPI 投与は十二指腸潰瘍の除菌率に影響を与えるか?36
- CQ 2-6 開放性(活動期)十二指腸潰瘍に対して *H. pylori* 除菌治療後の潰瘍治療の追加は必要か?37

④レジメン

- CQ 2-7 どのようなレジメンを選択すべきか?39

④二次除菌	
CQ 2-8	二次除菌治療はどのようなレジメンを選択すべきか?44
④三次除菌	
CQ 2-9	三次除菌治療はどのようなレジメンを選択すべきか?46
⑤再発防止	
CQ 2-10	<i>H. pylori</i> 除菌療法は潰瘍再発を抑制するか?47
CQ 2-11	除菌成功例に潰瘍再発予防治療は必要か?50
CQ 2-12	除菌後の <i>H. pylori</i> の再陽性化は?52
CQ 2-13	除菌後の GERD 発症は?54
CQ 2-14	除菌後症例の上部消化管検査は必要か?57
⑥除菌後潰瘍	
CQ 2-15	除菌成功後における未治癒潰瘍の頻度と対策は?59
CQ 2-16	除菌成功後における再発潰瘍の頻度と対策は?61

第3章 非除菌治療

①初期治療

【胃潰瘍】

CQ 3-1	胃潰瘍に対する非除菌治療(初期治療)にどのような薬剤を選択すべきか?64
CQ 3-2	胃潰瘍に対する非除菌治療(初期治療)において、酸分泌抑制薬と防御因子増強薬の併用療法は有効か?72

【十二指腸潰瘍】

CQ 3-3	十二指腸潰瘍に対する非除菌治療(初期治療)にどのような薬剤を選択すべきか?74
CQ 3-4	十二指腸潰瘍に対する非除菌治療(初期治療)において、酸分泌抑制薬と防御因子増強薬の併用療法は有効か?79

②維持療法

【胃潰瘍】

CQ 3-5	胃潰瘍の非除菌治療において維持療法は必要か?81
CQ 3-6	胃潰瘍に対する非除菌治療(維持療法)にどのような薬剤を選択すべきか?83
CQ 3-7	胃潰瘍に対する非除菌治療(維持療法)において、酸分泌抑制薬と防御因子増強薬の併用療法は有効か?85
CQ 3-8	胃潰瘍に対する非除菌治療(維持療法)の期間はどのくらい必要か?86
CQ 3-9	胃潰瘍に対する非除菌治療において、維持療法中に内視鏡検査は必要か?88

【十二指腸潰瘍】

CQ 3-10	十二指腸潰瘍の非除菌治療において維持療法は必要か?89
CQ 3-11	十二指腸潰瘍に対する非除菌治療(維持療法)にはどのような薬剤を選択すべきか?91
CQ 3-12	十二指腸潰瘍に対する非除菌治療(維持療法)において、酸分泌抑制薬と防御因子増強薬の併用療法は有効か?93

- CQ 3-13 十二指腸潰瘍に対する非除菌治療(維持療法)の期間はどのくらい必要か? ……94
- CQ 3-14 十二指腸潰瘍に対する非除菌治療において、維持療法中に内視鏡検査は必要か? ……95

第4章 薬物性潰瘍

①NSAIDs潰瘍(低用量アスピリンを含む)

【疫学・病態】

- CQ 4-1 NSAIDs服用者では、消化性潰瘍、上部消化管出血のリスクは高まるか? ……98
- CQ 4-2 NSAIDs潰瘍および消化管出血の発生頻度は? ……99
- CQ 4-3 NSAIDs潰瘍の発生時期は? ……101
- CQ 4-4 NSAIDsによる上部消化管傷害における症状は? ……103
- CQ 4-5 NSAIDs潰瘍は*H. pylori*関連の潰瘍と発生部位、個数、深さが異なるか? ……105
- CQ 4-6 NSAIDs潰瘍とびらんの違いは? ……107
- CQ 4-7 NSAIDs潰瘍のリスク因子は? ……108
- CQ 4-8 NSAIDsの種類により潰瘍(出血)発生率に差があるか? ……110
- CQ 4-9 NSAIDsの投与量により潰瘍(出血)発生率に差があるか? ……112
- CQ 4-10 NSAIDsの経口投与と坐薬で潰瘍(出血)発生率に差があるか? ……113
- CQ 4-11 NSAIDsの単剤投与と多剤投与で潰瘍(出血)発生率に差があるか? ……114

②非選択的NSAIDs潰瘍

【治療】

- CQ 4-12 NSAIDs潰瘍の治療はどのように行うべきか? ……115
- CQ 4-13 *H. pylori*除菌治療でNSAIDs潰瘍の治療率は高まるか? ……117

【予防】

- CQ 4-14 NSAIDs投与患者で*H. pylori*陽性の場合、潰瘍予防として除菌治療を行うべきか? ……119
- CQ 4-15 潰瘍既往歴がない患者におけるNSAIDs潰瘍発生予防治療は必要か? ……121
- CQ 4-16 高用量NSAIDs、抗血栓薬、糖質ステロイド、ビスホスホネートの併用者、高齢者および重篤な合併症を有する患者におけるNSAIDs潰瘍予防はどうか? ……123
- CQ 4-17 潰瘍既往歴、出血性潰瘍既往歴がある患者がNSAIDsを服用する場合、再発予防はどうか? ……125

③選択的NSAIDs(COX-2選択的阻害薬)潰瘍

【治療】

- CQ 4-18 COX-2選択的阻害薬服用時に潰瘍発生予防治療は必要か?
(潰瘍既往歴がある患者の場合/潰瘍既往歴がない患者の場合) ……128

【予防】

- CQ 4-19 NSAIDs潰瘍発生はCOX-2選択的阻害薬により減少するか? ……129
- CQ 4-20 NSAIDsは心血管イベントを増加させるか? ……131

④低用量アスピリン(LDA)潰瘍

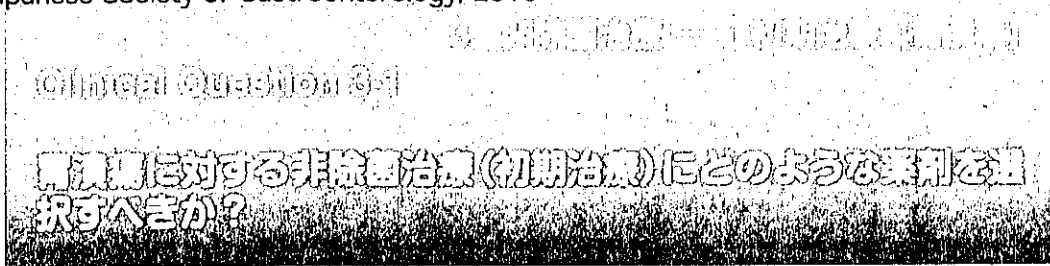
【治療】

- CQ 4-21 低用量アスピリン(LDA)潰瘍の治療はどのように行うべきか? ……133

複製・転載禁止

©The Japanese Society of Gastroenterology, 2015

3. 非除菌治療



CQ 3-1 胃潰瘍に対する非除菌治療(初期治療)にどのような薬剤を選択すべきか?

ステートメント	推奨の強さ (割合)	エビデンス レベル
1) 第一選択薬		
① PPI(オメプラゾール, ランソプラゾール, ラベプラゾールナトリウム, エソメプラゾール)のいずれかを第一選択薬とすることを推奨する。	1 (100%)	A
2) 第一選択薬として PPI を選択できない場合 (a)		
② H ₂ RA(シメチジン, 塩酸ラニチジン, ファモチジン, 塩酸ロキサチジンアセタート, ニザチジン, ラフチジン)のいずれかを投与することを推奨する。	1 (100%)	B
2) 第一選択薬として PPI を選択できない場合 (a)		
③ 選択的ムスカリン受容体拮抗薬(塩酸ピレンゼピン)もしくは一部の防御因子増強薬(スクラルファート, ミソプロストール)のいずれかを投与することを提案する。	2 (100%)	B
2) 第一選択薬として PPI を選択できない場合 (b)		
④ 上記いずれの薬剤も投与できない場合, 一部の防御因子増強薬(スクラルファート, ミソプロストール)を除くその他の防御因子増強薬のいずれかを投与することを提案する。	2 (100%)	B

解説

H. pylori 除菌治療によらない胃潰瘍の初期治療に関して、「EBMに基づく胃潰瘍診療ガイドライン(第2版)」(じほう)における検索式および本ガイドライン策定にあたって設定された検索式での検索などによって収集された文献のうち、定められた基準(表1)を満たす文献を採択し検討した。

検討にあたっては、薬剤をPPI, H₂RA, 選択的ムスカリン受容体拮抗薬, 防御因子増強薬などに群分けし、各薬剤群とプラセボとの比較のみならず、各薬剤群間での比較や同一薬剤群内での比較も行った(図1)。

表 1 文献採択基準

- ① 研究デザインは同時対照 (concurrent controls) をおいたランダム化対照試験 (randomized controlled trial: RCT) 以上を原則とする。
- ② 消化性潰瘍の診断は内視鏡によって行われており、悪性は除外されている。
- ③ 65 歳以上、術後残胃など対象とした研究、NSAIDs 投与例、*H. pylori* 除菌治療例などを含んだ研究は省く。
- ④ 治療開始後 4~12 週間での内視鏡的な治癒 (S_1 または S_2) をアウトカムとしている。
- ⑤ 脱落例は有効症例数の 20% 以下、または治療企図試験 (intention-to-treat analysis: ITT 解析) で脱落例は無効例として扱っている。
- ⑥ 論文言語は英語と日本語とする (独語、仏語文献は英文抄録があるものに限る)。
- ⑦ 研究エントリー症例数は各群 30 例以上を目安とする。

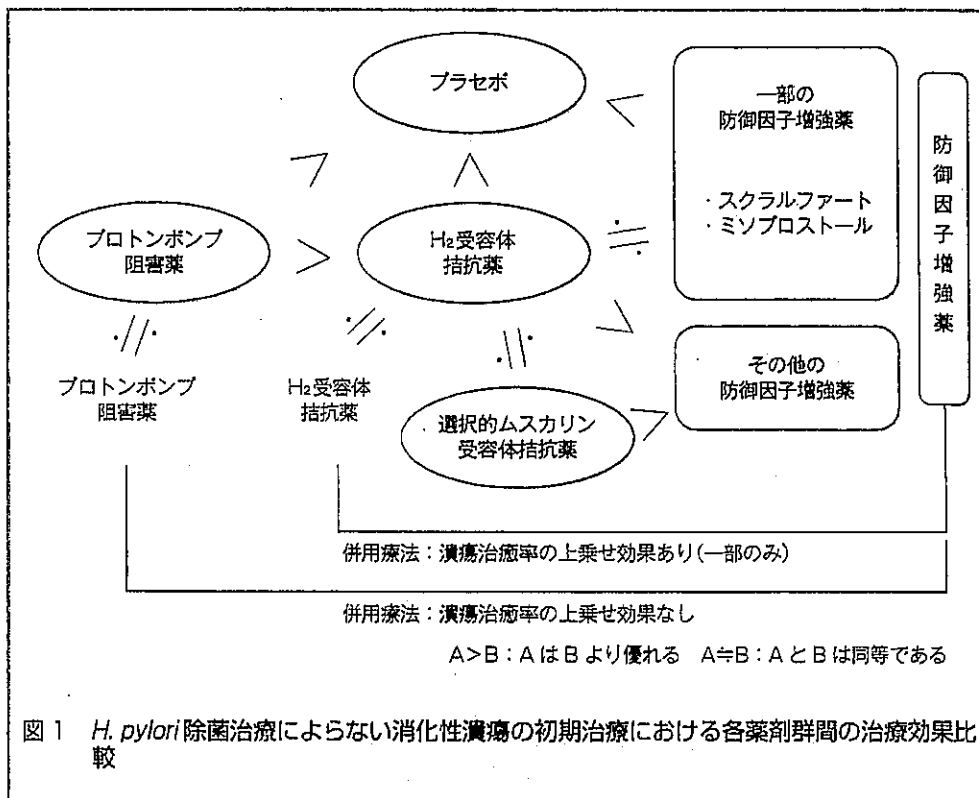


図 1 *H. pylori* 除菌治療によらない消化性潰瘍の初期治療における各薬剤群間の治療効果比較

1) *H. pylori* 除菌治療によらない胃潰瘍の初期治療に関するエビデンス

a. PPI (オメプラゾール, ランソプラゾール, ラベプラゾールナトリウム, エソメプラゾール)

(1) 潰瘍治癒率比較

① プラセボとの比較：PPI が有意に潰瘍治癒率が高い¹⁻³⁾

② H_2RA との比較：投与初期には H_2RA よりも PPI のほうが潰瘍治癒率が高い傾向にあり、これは PPI によって速やかに潰瘍治癒が得られるという特性を表している⁴⁻⁷⁾。最終評価の時点 (6~8 週) で、PPI が H_2RA より潰瘍治癒率が高いという報告⁸⁻¹³⁾ と、差がみられないという報告¹⁴⁻¹⁹⁾ とがあるが、メタアナリシスでは H_2RA より PPI のほうが有意に潰瘍治癒率が高いと報告されている²⁰⁻²³⁾。

3. 非除菌治療

③PPI 間での比較：オメプラゾールとラベプラゾールナトリウムとの間には潰瘍治癒率に差はみられない²⁴⁾。ランソプラゾールに関しては他剤と差があるという報告はない。

④エソメプラゾールは、胃潰瘍・十二指腸潰瘍の保険適用の承認取得にあたり、国内での臨床試験は実施されていないが、エソメプラゾールがオメプラゾールのラセミ体構造のS体のみを抽出して結合した光学異性体であること、エソメプラゾールが胃酸関連疾患の代表的疾患である逆流性食道炎に対する臨床効果が確認されたことなどから、既承認のオメプラゾールが有する効能・効果のうち、逆流性食道炎以外の疾患である胃潰瘍・十二指腸潰瘍などについては、新たな臨床試験を実施せず、効能・効果として申請され、承認されている。

○参考 URL：PMDA 審議結果報告書 (http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201100115/670227000_22300AMX00598000_A100_1.pdf)

(2) 投与量と投与期間などに関する補足

各薬剤とも常用量(保険適用量)、8週間投与で高い潰瘍治癒率が得られる。

b. H₂RA(シメチジン、塩酸ラニチジン、ファモチジン、塩酸ロキサチジンアセタート、ニザチジン、ラフチジン)

(1) 潰瘍治癒率比較

[1日複数回(2~4回)投与]

①プラセボとの比較：H₂RAが有意に潰瘍治癒率が高い²⁵⁻²⁹⁾。

②防御因子増強薬との比較：

・一部の防御因子増強薬(スクラルファート、ミソプロストール)との比較

i) シメチジンや塩酸ラニチジンとスクラルファート(3.6~4g/日)の間には潰瘍治癒率に差はみられない³⁰⁻³⁷⁾。

ii) シメチジンや塩酸ラニチジンとミソプロストールの間には潰瘍治癒率に差はみられない^{38,39)}。

・その他の防御因子増強薬との比較：シメチジン、ファモチジン、塩酸ラニチジンはゲファルナートよりも潰瘍治癒率が高い⁴⁰⁻⁴²⁾。

③選択的ムスカリン受容体拮抗薬(塩酸ピレンゼピン)との比較：常用量(100mg/日)では、シメチジンとの間には潰瘍治癒率に差はみられない⁴³⁾。

④H₂RA間での比較：H₂RA間では潰瘍治癒率に差はみられない⁴⁴⁻⁵¹⁾。

[1日1回就寝前投与]

①プラセボとの比較：H₂RAが有意に潰瘍治癒率が高い^{25,52-60)}。

②H₂RA間での比較：H₂RA間では潰瘍治癒率に差はみられない⁶¹⁻⁶⁴⁾。

(2) 投与量と投与期間に関する補足

各薬剤とも常用量(保険適用量)、8週間投与で高い潰瘍治癒率が得られる。

c. 選択的ムスカリン受容体拮抗薬(塩酸ピレンゼピン)

(1) 潰瘍治癒率比較

①プラセボとの比較：低用量(50mg/日)では、塩酸ピレンゼピンとプラセボの間には潰瘍治癒率に差はみられない⁶⁵⁾。

②H₂RAとの比較：常用量(100mg/日)では、塩酸ピレンゼピンとシメチジンとの間には潰瘍

治癒率に差はみられない⁴³⁾。

(2) 投与量と投与期間に関する補足

投与量は常用量(保険適用量)．8週間投与と比較して12週間投与でより高い潰瘍治癒率を期待できる。

d. 防御因子増強薬

酸分泌抑制薬との比較では、一部の防御因子増強薬(スクラルファート、ミソプロストール)が単剤でH₂RAもしくは選択的ムスカリン受容体拮抗薬と同等の潰瘍治癒率を有するというエビデンスが示されているのみで、その他の防御因子増強薬に関しては、胃潰瘍治癒効果に関するエビデンス自体は存在するものの酸分泌抑制薬と同等の潰瘍治癒率を有するというエビデンスは示されていない。

d-1. 一部の防御因子増強薬(スクラルファート、ミソプロストール)

d-1-i. スクラルファート

(1) 潰瘍治癒率比較

①プラセボとの比較：スクラルファート(3.6g/日)が有意に潰瘍治癒率が高い⁶⁴⁾。

②H₂RAとの比較：スクラルファート(3.6～4g/日)はシメチジンや塩酸ラニチジンとの間には潰瘍治癒率に差はみられない³⁰⁻³⁷⁾。

(2) 投与量と投与期間に関する補足

保険適用量は3～3.6g/日である．8週間投与と比較して12週間投与でより高い潰瘍治癒率を期待できる。

d-1-ii. ミソプロストール

(1) 潰瘍治癒率比較

①プラセボとの比較：ミソプロストールの低用量(400μg/日)の長期投与によって潰瘍治癒率に差が現れてくるという報告⁶⁵⁾もあるが、差がまったくないという報告⁶⁶⁾もあり一定しない。

②H₂RAとの比較：ミソプロストールとシメチジンや塩酸ラニチジンとの間には潰瘍治癒率に差はみられない^{38,39)}。

(2) 投与量と投与期間に関する補足

投与量は常用量(保険適用量)．8週間投与と比較して12週間投与でより高い潰瘍治癒率を期待できる。

d-2. その他の防御因子増強薬

(1) 潰瘍治癒率比較

①プラセボとの比較：胃潰瘍治癒効果に関するエビデンスに乏しい。

②抗ガストリン薬との比較：テプレノンとプログルミドの間には潰瘍治癒率に差はみられない⁶⁷⁾。

③選択的ムスカリン受容体拮抗薬(塩酸ピレンゼピン)との比較：ゲファルナートは塩酸ピレンゼピンよりも潰瘍治癒率が低い⁷⁰⁾。

④H₂RAとの比較：ゲファルナートはシメチジン、ファモチジン、塩酸ラニチジンよりも潰瘍治癒率が低い⁴⁰⁻⁴²⁾。

⑤防御因子増強薬間での比較

・ゲファルナートはソファルコンやマレイン酸イルソグラジンよりも潰瘍治癒率が低い^{71,72)}。

- ・塩酸セトラキサートはレバミピド、ボラブレジンク、ミソプロストールよりも潰瘍治癒率は低いが⁷³⁻⁷⁵⁾、塩酸ベネキサートベータデクス、トロキシピド、プラウノトール、エカベトナトリウム、エグアレンナトリウム、オルノプロスチルとの間には潰瘍治癒率に差はみられない⁷⁶⁻⁸¹⁾。

2) 問題点と課題

他項とも共通しているが、今回の検討における問題点は従来とほぼ同様で、まず、薬剤に対する評価指標が内視鏡的な潰瘍治癒率のみで自覚症状や費用対効果などを取りあげていないこと、国内のエビデンスが少ないことなどがあげられる。

潰瘍治癒率はほとんどすべての報告に記載があり、各報告における最大公約数的な評価指標であるために、各報告間での薬剤の有用性に関する比較検討が容易となっている。一方で、自覚症状については、その評価方法が国内と海外で、あるいは時代によっても異なっており、各報告間での比較検討が困難で、評価指標として適切ではないと考えられることから今回も取りあげていない。また、費用対効果に関しては、質の高い報告がほとんどなく、あったとしてもごく一部の薬剤に関する報告に限られているため、今回も評価指標としては取りあげていない。国内のエビデンスが少ないことについては今後を期待するより他に方法はないであろう。

また、日本で頻用されているにもかかわらず、防御因子増強薬に関するエビデンスが少ないが、防御因子増強薬に関しては、コンピュータによる文献検索が困難な古い年代の報告が存在すること、文献採択基準を満たす質の高い報告が少ないこと、今後新たに多数のエビデンスが示される可能性は低いことなどの理由から、現在採用しているガイドラインの作成手法では防御因子増強薬に対する更なる評価は困難と思われる。

文献

- 1) Avner DL, Movva R, Nelson KJ, et al. Comparison of once daily doses of lansoprazole (15, 30, and 60 mg) and placebo in patients with gastric ulcer. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1289-1294 (ランダム)
- 2) Cloud ML, Enas N, Humphries TJ, et al. Rabeprazole in treatment of acid peptic diseases: results of three placebo-controlled dose-response clinical trials in duodenal ulcer, gastric ulcer, and gastroesophageal reflux disease (GERD): The Rabeprazole Study Group. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 993-1000 (ランダム)
- 3) Valenzuela JE, Kogut DG, McCullough AJ, et al. Comparison of once-daily doses of omeprazole (40 and 20 mg) and placebo in the treatment of benign gastric ulcer: a multicenter, randomized, double-blind study. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2516-2522 (ランダム)
- 4) Bate CM, Wilkinson SP, Bradby GV, et al. Randomised, double blind comparison of omeprazole and cimetidine in the treatment of symptomatic gastric ulcer. *Gut* 1989; 30: 1323-1328 (ランダム)
- 5) Danish Omeprazole Study Group. Omeprazole and cimetidine in the treatment of ulcers of the body of the stomach: a double blind comparative trial. *BMJ* 1989; 298: 645-647 (ランダム)
- 6) Lauritsen K. Omeprazole in the treatment of prepyloric ulcer: review of the results of the Danish Omeprazole Study Group. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1989; 166: 54-57; discussion: 74-75 (ランダム)
- 7) Lauritsen K, Rune SJ, Wulff HR, et al. Effect of omeprazole and cimetidine on prepyloric gastric ulcer: double blind comparative trial. *Gut* 1988; 29: 249-253 (ランダム)
- 8) Choi KW, Sun HS, Yoon CM, et al. A double-blind, randomized, parallel group study of omeprazole and ranitidine in Korean patients with gastric ulcer. *J Gastroenterol Hepatol* 1994; 9: 118-123 (ランダム)
- 9) E3810 研究会. 胃潰瘍に対する E 3810 の臨床的有用性の検討—多施設二重盲検による Famotidine との比較. *臨床評価* 1993; 21: 337-359 (ランダム)
- 10) Italian Cooperative Group on Omeprazole. Omeprazole 20 mg uid and ranitidine 150 mg bid in the treat-

- ment of benign gastric ulcer. *Hepatogastroenterology* 1991; 38: 400-403 (ランダム)
- 11) Omeprazole 研究会. Omeprazole (OPZ) の胃潰瘍に対する臨床的有用性の検討—多施設二重盲検法による Famotidine (FAM) との比較. *薬理と治療* 1988; 16: 543-561 (ランダム)
 - 12) Walan A, Bader JP, Classen M, et al. Effect of omeprazole and ranitidine on ulcer healing and relapse rates in patients with benign gastric ulcer. *N Engl J Med* 1989; 320: 69-75 (ランダム)
 - 13) 竹本忠良, 並木正義, 後藤由夫. 胃潰瘍に対する Lansoprazole (AG-1749) の臨床的有用性の検討—多施設二重盲検法による Famotidine との比較. *臨床成人病* 1991; 21: 327-345 (ランダム)
 - 14) Bardhan KD, Ahlberg J, Hislop WS, et al. Rapid healing of gastric ulcers with lansoprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8: 215-220 (ランダム)
 - 15) Classen M, Dammann HG, Domschke W, et al. Omeprazole heals duodenal, but not gastric ulcers more rapidly than ranitidine: results of two German multicentre trials. *Hepatogastroenterology* 1985; 32: 243-245 (ランダム)
 - 16) Cooperative study group. Double blind comparative study of omeprazole and ranitidine in patients with duodenal or gastric ulcer: a multicentre trial. *Gut* 1990; 31: 653-656 (ランダム)
 - 17) Michel P, Lemaire M, Colin R, et al. Short report: treatment of gastric ulcer with lansoprazole or ranitidine: a multicentre clinical trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8: 119-122 (ランダム)
 - 18) 西元寺克禮, 横田欽一, 呉 横吉, ほか. 胃潰瘍に対するパリエット錠 10mg の臨床評価. *薬理と治療* 2002; 30: 675-693 (ランダム)
 - 19) 福地創太郎, 常岡健二, 平塚秀雄, ほか. シメチジンとオメプラゾールの高位胃潰瘍に対する治療効果の検討. *新薬と臨* 1998; 47: 1544-1554 (非ランダム)
 - 20) Di Mario F, Battaglia G, Leandro G, et al. Short-term treatment of gastric ulcer: a meta-analytical evaluation of blind trials. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 1108-1131 (メタ)
 - 21) Eriksson S, Langstrom G, Rikner L, et al. Omeprazole and H2-receptor antagonists in the acute treatment of duodenal ulcer, gastric ulcer and reflux oesophagitis: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 467-475 (メタ)
 - 22) Salas M, Ward A, Caro J. Are proton pump inhibitors the first choice for acute treatment of gastric ulcers? a meta analysis of randomized clinical trials. *BMC Gastroenterol* 2002; 2: 17 (メタ)
 - 23) Tunis SR, Sheinhardt IA, Schmid CH, et al. Lansoprazole compared with histamine2-receptor antagonists in healing gastric ulcers: a meta-analysis. *Clin Ther* 1997; 19: 743-757 (メタ)
 - 24) Dekkers CP, Beker JA, Thjodleifsson B, et al. Comparison of rabeprazole 20 mg vs. omeprazole 20 mg in the treatment of active gastric ulcer: a European multicentre study: The European Rabeprazole Study Group. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 789-795 (ランダム)
 - 25) Cloud ML, Enas N, Offen WW. Nizatidine versus placebo in active benign gastric ulcer disease: an eight-week, multicenter, randomized, double-blind comparison: The Nizatidine Benign Gastric Ulcer Disease Study Group. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 52: 307-313 (ランダム)
 - 26) Graham DY, Akdamar K, Dyck WP, et al. Healing of benign gastric ulcer: comparison of cimetidine and placebo in the United States. *Ann Intern Med* 1985; 102: 573-576 (ランダム)
 - 27) Isenberg JL, Peterson WL, Elashoff JD, et al. Healing of benign gastric ulcer with low-dose antacid or cimetidine: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1983; 308: 1319-1324 (ランダム)
 - 28) Leroux P, Farley A, Archambault A, et al. Effect of ranitidine on healing of peptic ulcer: a 2-month study. *Am J Gastroenterol* 1983; 78: 227-230 (ランダム)
 - 29) Schulz TB, Berstad A, Rydning A, et al. Treatment of gastric ulcer with ranitidine. *Scand J Gastroenterol* 1984; 19: 119-121 (ランダム)
 - 30) Blum AL, Bethge H, Bode JC, et al. Sucralfate in the treatment and prevention of gastric ulcer: multicentre double blind placebo controlled study. *Gut* 1990; 31: 825-830 (ランダム)
 - 31) Glise H, Carling L, Hallerback B, et al. Treatment of peptic ulcers—acid reduction or cytoprotection? *Scand J Gastroenterol Suppl* 1987; 140: 39-47 (ランダム)
 - 32) Hallerback B, Anker-Hansen O, Carling L, et al. Short term treatment of gastric ulcer: a comparison of sucralfate and cimetidine. *Gut* 1986; 27: 778-783 (ランダム)
 - 33) Herreras-Gutierrez JM, Pardo L, Segu JL. Sucralfate versus ranitidine in the treatment of gastric ulcer: randomized clinical results in short-term and maintenance therapy. *Am J Med* 1989; 86: 94-97 (ランダム)
 - 34) Hjortrup A, Svendsen LB, Beck H, et al. Two daily doses of sucralfate or cimetidine in the healing of gastric ulcer: a comparative randomized study. *Am J Med* 1989; 86: 113-115 (ランダム)
 - 35) Lahtinen J, Aukee S, Miettinen P, et al. Sucralfate, and cimetidine for gastric ulcer. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1983; 83: 49-51 (ランダム)
 - 36) Rey JF, Legras B, Verdier A, et al. Comparative study of sucralfate versus cimetidine in the treatment of

- acute gastroduodenal ulcer: randomized trial with 667 patients. *Am J Med* 1989; 86: 116-121 (ランダム)
- 37) Svedberg LE, Carling L, Glise H, et al. Short-term treatment of prepyloric ulcer: comparison of sucralfate and cimetidine. *Dig Dis Sci* 1987; 32: 225-231 (ランダム)
- 38) Gonvers JJ, Aenishanslin W, Backwinkel K, et al. Gastric ulcer: a double blind comparison of 800 mcg misoprostol versus 300 mg ranitidine. *Hepatogastroenterology* 1987; 34: 233-235 (ランダム)
- 39) Shield MJ. Interim results of a multicenter international comparison of misoprostol and cimetidine in the treatment of out-patients with benign gastric ulcers. *Dig Dis Sci* 1985; 30: 1785-1845 (ランダム)
- 40) 三浦邦彦, 国崎忠彦, 八尾恒良. 胃潰瘍に対する FFP1002 (シメチジン) の臨床効果—多施設二重盲検試験. *臨床と研究* 1983; 60: 1652-1666 (ランダム)
- 41) 三好秋馬, 三輪 剛, 武藤 弘. 胃潰瘍に対する Famotidine の臨床評価—ゲファルナートを対照とした二重盲検法による検討. *診療と新薬* 1983; 20: 2069-2088 (ランダム)
- 42) 竹本忠良, 岡崎幸紀, 並木正義. 二重盲検法による Ranitidine の臨床的有用性の検討 (第1報)—胃潰瘍を対象として. *臨床成人病* 1983; 13: 123-142 (ランダム)
- 43) Gonvers JJ, Realini S, Bretholz A, et al. Gastric ulcer: a double-blind comparison of 100 mg pirenzepine plus antacid versus 800 mg cimetidine plus antacid. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21: 866-808 (ランダム)
- 44) Barbara L, Corinaldesi R, Dobrilla G, et al. Ranitidine vs cimetidine: short-term treatment of gastric ulcer. *Hepatogastroenterology* 1983; 30: 151-153 (ランダム)
- 45) Inoue M. Clinical studies on the use of roxatidine acetate for the treatment of peptic ulcer in Japan. *Drugs* 1988; 35 (Suppl 3): 114-119 (ランダム)
- 46) Judmaier G. A comparison of roxatidine acetate and ranitidine in gastric ulcer healing. *Drugs* 1988; 35 (Suppl 3): 120-126 (ランダム)
- 47) Naccaratto R, Cremer M, Dammann HG, et al. Nizatidine versus ranitidine in gastric ulcer disease: a European multicentre trial. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1987; 136: 71-78 (ランダム)
- 48) 三好秋馬, 松尾 裕, 岩崎有良. 胃潰瘍に対する ZL-101 (Nizatidine) の臨床的有用性の検討—シメチジンを対照薬とした多施設二重盲検試験. *薬理と治療* 1989; 17: 369-392 (ランダム)
- 49) 三好秋馬, 谷内 昭, 吉田 豊. TZU-0460 の胃潰瘍に対する有用性の検討—cimetidine を対照薬とした多施設二重盲検試験. *診療と新薬* 1985; 22: 2897-2918 (ランダム)
- 50) 三好秋馬, 谷内 昭, 矢花 剛. 胃潰瘍を対象とした Famotidine の臨床評価—二重盲検法による cimetidine との比較. *内科宝函* 1984; 31: 109-127 (ランダム)
- 51) 松尾 裕, 三好秋馬, 三輪 剛, ほか. 胃潰瘍に対する FRG-8813 (Lafutidine) の臨床的有用性の検討—ファモチジンを対照薬とした多施設二重盲検比較試験. *臨床医薬* 1998; 14: 2085-2102 (ランダム)
- 52) Dammann HG, Walter TA, Hentschel E, et al. Famotidine: nocturnal administration for gastric ulcer healing: results of multicenter trials in Austria and Germany. *Digestion* 1985; 32 (Suppl 1): 45-50 (ランダム)
- 53) Dammann HG, Walter TA, Hentschel E, et al. Famotidine: proven once-a-day treatment for gastric ulcer. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1987; 134: 29-33 (ランダム)
- 54) Frank WO, Young M, Palmer RH, et al. Once-daily bedtime dosing regimen of cimetidine in the treatment of gastric ulcer. *Clin Ther* 1989; 11: 595-603 (ランダム)
- 55) Frank WO, Young MD, Palmer R, et al. Acute treatment of benign gastric ulcer with once-daily bedtime dosing of cimetidine compared with placebo. *Aliment Pharmacol Ther* 1989; 3: 573-584 (ランダム)
- 56) Johnson JA, Euler AR, Northcutt AR, et al. Ranitidine 300 mg at bedtime is effective for gastric ulcers: a 12-wk, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison: The Ranitidine 300 mg HS Gastric Ulcer Study Group. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1071-1075 (ランダム)
- 57) Lyon DT. Efficacy and safety of famotidine in the management of benign gastric ulcers. *Am J Med* 1986; 81: 33-41 (ランダム)
- 58) McCullough AJ, Graham DY, Knuff TE, et al. Suppression of nocturnal acid secretion with famotidine accelerates gastric ulcer healing. *Gastroenterology* 1989; 97: 860-866 (ランダム)
- 59) Paoluzi P, Torsoli A, Bianchi Porro G, et al. Famotidine (MK-208) in the treatment of gastric ulcer: results of a multicenter double-blind controlled study. *Digestion* 1985; 32 (Suppl 1): 38-44 (ランダム)
- 60) Simon B, Muller P, Dammann HG. Famotidine once-a-day in the therapy of acute, benign gastric ulcer: a worldwide experience. *J Clin Gastroenterol* 1987; 9 (Suppl 2): 19-22 (ランダム)
- 61) Brandstatter G, Marks IN, Lanza F, et al. A multicenter, randomized, double-blind comparison of roxatidine with ranitidine in the treatment of patients with uncomplicated benign gastric ulcer disease: The Multicenter Roxatidine Cooperative Study Group. *Clin Ther* 1995; 17: 467-478 (ランダム)
- 62) Brazier SR, Tyor MP, Pancotto FS, et al. Randomized, double-blind comparison of famotidine with ranitidine in treatment of acute, benign gastric ulcer disease: community-based study coupled with a patient registry. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 1047-1052 (ランダム)
- 63) Cochran KM, Cocker R, Crowe J, et al. Comparison of 40 mg famotidine nightly and 150 mg ranitidine

- b.d.: ulcer healing and symptom relief in benign gastric ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1989; 3: 461-470 (ランダム)
- 64) Di Mario F, Battaglia G, Naccarato R, et al. Comparison of 150 mg nizatidine BID or 300 mg at bedtime, and 150 mg ranitidine BID in the treatment of gastric ulcer: an 8-week randomized, double-blind multicentre study. *Hepatogastroenterology* 1990; 37 (Suppl 2): 62-65 (ランダム)
- 65) Cerlek S, Papa B, Katicic M, et al. Pirenzepin in gastric and duodenal ulcer: a double-blind trial. *J Int Med Res* 1981; 9: 148-151 (ランダム)
- 66) Lam SK, Lau WY, Lai CL, et al. Efficacy of sucralfate in corpus, prepyloric, and duodenal ulcer-associated gastric ulcers: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Med* 1985; 79: 24-31 (ランダム)
- 67) Agrawal NM, Saffouri B, Kruss DM, et al. Healing of benign gastric ulcer: a placebo-controlled comparison of two dosage regimens of misoprostol, a synthetic analog of prostaglandin E1. *Dig Dis Sci* 1985; 30: 1645-1705 (ランダム)
- 68) Rachmilewitz D, Chapman JW, Nicholson PA. A multicenter international controlled comparison of two dosage regimens of misoprostol with cimetidine in treatment of gastric ulcer in outpatients. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 758-808 (ランダム)
- 69) 芦沢真六, 白川和夫, 崎田隆夫. セルベックス-カプセル (E-0671) の胃潰瘍に対する治療効果—プログルミドとの多施設二重盲検比較試験. *Progress in Medicine* 1983; 3: 1169-1191 (ランダム)
- 70) Ishimori A, Yamagata S. Therapeutic effect of pirenzepine dihydrochloride on gastric ulcer evaluated by a double-blind controlled clinical study: phase III study. *Arzneimittelforschung* 1982; 32: 556-565 (ランダム)
- 71) 滝野辰郎, 梶玉 正, 岡野 均. 胃潰瘍に対する MN-1695 (2,4-diamino-6-c (2,5-dichlorophenyl) -s-triazine maleate) の臨床評価—ゲファルナートを対照薬とした多施設二重盲検群間比較試験. *臨床医薬* 1987; 3: 199-228 (ランダム)
- 72) 名尾良憲, 平沢 堯, 本田利男. 消化性潰瘍治療剤 SU-88 の胃潰瘍に対する二重盲検法による臨床の評価. *臨床成人病* 1982; 12: 1893-1903 (ランダム)
- 73) OPC-12759 研究会. 胃潰瘍に対する Proamipide (OPC-12759) の薬効評価—多施設二重盲検比較試験による塩酸セトラキサートとの比較. *臨床成人病* 1989; 19: 1265-1291 (ランダム)
- 74) 崎田隆夫, 中村孝司, 石川 誠. 胃潰瘍に対する ミソプロストール (SC-29333) の臨床評価—塩酸セトラキサートを対照薬とした多施設二重盲検比較試験. *臨床評価* 1986; 14: 757-791 (ランダム)
- 75) 三好秋馬, 松尾 裕, 三輪 剛. 胃潰瘍に対する Z-103 の臨床的有用性の検討—塩酸セトラキサートを対照薬とした多施設二重盲検試験. *薬理と治療* 1992; 20: 199-223 (ランダム)
- 76) KU-54 研究会. 胃潰瘍に対する KU-54 と Cetraxate との二重盲検比較試験—多施設における検討. *医学と薬学* 1984; 12: 487-539 (ランダム)
- 77) 三好秋馬, 岡部治弥, 三輪 剛, ほか. 胃潰瘍に対する エグアレナトリウムの臨床評価 (改訂版)—塩酸セトラキサートを対照薬とした多施設二重盲検群間比較試験. *薬理と治療* 1999; 27: 837-852 (ランダム)
- 78) 三好秋馬, 常岡健二, 竹内 正. 胃潰瘍に対する OU-1308 の臨床評価—塩酸セトラキサートを対照薬とした多施設二重盲検比較試験. *臨床医薬* 1986; 2: 185-209 (ランダム)
- 79) 三好秋馬, 谷内 昭, 吉田 豊. 胃潰瘍に対する CS-684 の臨床評価—塩酸セトラキサートを対照薬とした多施設二重盲検群間比較試験. *Progress in Medicine* 1985; 5: 981-1002 (ランダム)
- 80) 三好秋馬, 谷内 昭, 佐藤勝巳. 胃潰瘍に対する TA903 の薬効評価—多施設二重盲検試験による塩酸セトラキサートとの比較. *Progress in Medicine* 1986; 6: 2273-2295 (ランダム)
- 81) 三好秋馬, 谷内 昭, 松尾 裕. 胃潰瘍に対する TA-2711 の臨床評価—塩酸セトラキサートを対照薬とした多施設二重盲検試験による検討. *Progress in Medicine* 1991; 11: 1326-1346 (ランダム)

成分名レバミピド（医療用販売名 ムコスタ錠）

はじめに：本仕様書には、一般用医薬品への転用の合理性について、医療用医薬品の情報および諸外国での転用状況などを踏まえて記載した。さらに、一般用医薬品が安全に効果的に使用されるために、対象薬の販売にあたって薬剤師の関与が必須であるかどうか、対応する薬剤師について研修が必要かどうかについて、薬ごとに評価し提案した。また、使用者の安全を確保するために必要な対応策や販売実践ガイドランスの作成の要否についても記載した。

一般用医薬品としての効能効果、用法用量は、医療用医薬品のものを参考に、セルフメディケーションに適した効能効果、用法用量に置き換えた。疾病によって医師の初回診断が必要と考えられる場合にはその旨も記載した。また、長期連用が適当でないと考えられるものについては、最大包装量制限を設けた。

なお、平成 18 年の薬事法改正を受け、平成 21 年 6 月より一般用医薬品の販売制度は大幅に変わる。リスクが高いものから第一類医薬品、第二類医薬品、第三類医薬品の 3 つに分類され、その分類に応じて、販売方法が異なる。第一類は薬剤師による情報提供が義務、第二類は薬剤師または登録販売者による情報提供が努力義務となっている。なお、どの分類であっても相談対応は義務である。

当然のことながら、本仕様書に掲載された医薬品成分が医療用から一般用医薬品へ転用された当初は第一類医薬品に分類される。

1. 一般用医薬品への転用の合理性とその条件

(1) 一般用医薬品への転用の合理性

何らかの誘因による胃酸分泌の亢進、胃粘膜防御機構の脆弱化により生じる胃潰瘍、急性胃炎、慢性胃炎の有病率は高い。近年、この最大の原因はヘリコバクター・ピロリの感染であることが示され、除菌治療が根本的な治療として有用とされている。一方、近年、精神的ストレス、暴飲暴食、感染症などによる胃粘膜の障害による胃炎症状も少なくなく、治療にはこれら病因、誘因の除去が基本であるが、症状緩和、治癒促進のために薬物療法が追加される。

本剤は、胃粘膜に胃内腔から直接浸潤し薬理効果を示すことから、肝機能障害や腎機能障害を合併している際にも投与量の変更なく安全に使用できる。さらに、併用薬剤との相互作用の報告もないため、他の治療の妨げになる可能性も低いなど有用性の高い製剤である。しかし、胃酸分泌が亢進している場合には、プロトンポンプ阻害薬や H₂ 受容体拮抗薬といった強力な酸分泌抑制薬の使用が優先されるため、適応の可否や使用の継続については薬剤師等が積極的に関与することが望まれる。

(2) 転用の条件

すでに類薬としてテプレノンやセトラキサートが、一般用医薬品として販売されていることから、とくに研修等は要しないと考えるが、本剤の販売に当たる薬剤師等は本剤の特性と適用について十分な知識を得たうえで、適切に販売することが必要である。

2. 一般用医薬品としての有効性について

(1) 対象疾患の病態、症状

胃粘膜の障害に伴う諸症状（胃部不快感、上腹部痛、悪心・嘔吐、胸やけ等）に対し短期的な使用を対象とする。

（２）一般用医薬品としての効能に対する有効性

急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期を対象とした試験での全般改善率は80%と高い。また、胃炎患者50名を対象に、1日量300mgと600mgの有用性比較において差が認められなかったことならびに、胃炎患者81名を対象に、1回100mgを朝、昼及び夕食後に服用する用法と1回100mgを朝、夕及び就寝前に服用する用法とについて治療期間を4週間として二重盲検比較試験にて検討した結果、有用度に差は認められなかったことから、1回100mg、1日3回の服用で治療効果が期待される。

3. 一般用医薬品とした場合の安全性について

①薬剤間相互作用：相互作用に関する注意事項はない

②留意すべき副作用とその対処方法：重大な副作用としてショック、アナフィラキシー様症状があるため、「本人及び家族がアレルギー体質の人」「薬でアレルギーを起こしたことのある人」は「薬剤師に相談すること」とする必要がある。白血球減少（0.1%未満）、血小板減少（頻度不明）：白血球減少、血小板減少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医師または薬剤師に相談するよう指導する。肝機能障害（0.1%未満）、黄疸（頻度不明*）：AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP、ALP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、医師または薬剤師に相談するよう指導する。

③消費者による的確な症状・疾患把握の可否：短期的な使用の対象となる軽度の胃部不快感、上腹部痛、悪心・嘔吐、胸やけ等については自覚できる症状であり、把握は可能である。

④重篤な他の疾患との区別の可否と見逃した場合の影響：自覚症状のみで他の重篤な疾患（消化性潰瘍、胃癌等）と区別することは困難であり、見落とす危険性があるので、2週間の継続使用によっても症状が改善しない場合には、専門の医療機関への受診勧奨を行う。

⑤医師の初回診察の必要性：必要なし。

⑥同様の症状に不適切に繰り返し使用した場合の危険性：不適切に繰り返し使用した場合の危険性に関するエビデンスはないが、他の重篤な消化器疾患を見落とす危険性がある。

4. 総合評価と承認にあたっての条件

（１）安全性

・ショック、アナフィラキシー様症状が現れることがあるので、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者は禁忌とする。

・ヘリコバクター・ピロリ陽性例においては、除菌治療が基本であり、専門の医療機関における治療を優先する。

・治療にあたっては経過を十分に観察し、本剤で効果がみられない場合には、受診勧奨する。特に、黒色便が続くような場合には他の疾患の可能性も考慮し、早急に医療機関を受

診するよう指導する。

(2) 有効性

医療用医薬品としての適用から、胃粘膜障害に伴う部不快感、上腹部痛、悪心・嘔吐、胸やけ等に有効であると考えられる。

(3) 想定される用法・用量と効能・効果

① 用法・用量

レバミピドとして、通常、成人1回100mgを1日3回経口投与する。

② 効能・効果

胃粘膜の障害に伴う諸症状（部不快感、上腹部痛、悪心・嘔吐、胸やけ等）

(4) 最大包装量制限

100mg /錠（最大4日分12錠/箱）

(5) 販売時における薬剤師の関与の必要性

本剤の適用症状は、暴飲暴食やストレスなどが誘因になるため、食事やストレスケアなどの生活習慣の改善に対する助言を行ったり、症状が持続する場合には他の疾患の可能性が否定できないため、定期的な検診を受けることの必要性について指導したりすることが望まれる。

(6) 薬剤師の研修

特に必要としない。

(7) 販売実践ガイドランスの要否

特に必要としない。

5. 付帯資料

(1) 医療用医薬品としての開発の経緯

レバミピドは、大塚製薬で合成・開発された新しい胃炎・胃潰瘍治療剤である。本剤は、慢性胃潰瘍モデルであるラット酢酸潰瘍をスクリーニング系として用い、その治癒を促進させる薬剤として選択され、1990年12月胃潰瘍治療剤として発売された。また、本剤は胃粘膜の内因性プロスタグランジン（PG）増加作用及び胃粘膜障害の発症因子の1つであるフリーラジカル抑制作用を有することから、胃炎への適応拡大が引き続き検討され、その結果、1994年6月に胃炎の効能・効果が追加された。また、1998年には「効能・効果」及び「用法・用量」に変更なしとの再審査結果が通知された。さらに2003年3月には顆粒20%製剤が承認された。

(2) 医療用医薬品の位置付け

胃潰瘍ならびに胃炎の治療薬には、攻撃因子抑制薬として、H₂受容体拮抗薬やプロトンポンプ阻害薬に代表される酸分泌抑制薬と酸中和薬があり、防御因子強化薬として、粘膜抵抗強化薬、粘液産生・分泌促進薬ならびに胃粘膜微小循環改善薬がある。

胃粘膜は常に強力な胃酸にさらされており、わずか0.5~2.5mmの粘液層が胃酸による侵襲を防いでいるが、何らかの要因により、この攻撃因子と防御因子のバランスが崩れたとき、胃粘膜障害として症状が現れる。攻撃因子として胃酸分泌とともに重要な役割を果た

しているのがヘリコバクター・ピロリであり、消化性潰瘍のみならず胃がんの要因として注目されており、陽性である場合には除菌治療が基本とされる。

本剤は、粘液産生・分泌促進薬に分類される防御因子強化薬であり、胃内腔から直接浸潤・拡散し、胃粘膜内でプロスタグランジン増加作用・フリーラジカル抑制作用を発揮することにより、胃炎・胃潰瘍等の粘膜障害を改善すると推測されている。

(3) 医療用医薬品の有効性

① 用量反応試験

胃潰瘍患者 138 名を対象に、1 回 100mg、200mg 又は 300mg を 1 日 3 回経口投与し、治療期間を 12 週間として検討した結果、有用性には差がなく、本剤の胃潰瘍に対する最大投与量は、1 回 300mg を 1 日 3 回 (900mg/日) と推定された。

胃炎患者 50 名を対象に、1 日量 300mg と 600mg との有用性を比較検討した結果、両群には差がなかった。

また、胃炎患者 81 名を対象に、1 回 100mg を朝、昼及び夕食後に服用する用法と 1 回 100mg を朝、夕及び就寝前に服用する用法とについて治療期間を 4 週間として二重盲検比較試験にて検討した結果、有用性に差は認められず、本剤の胃炎に対する用法・用量は、「1 回 100mg、1 日 3 回」が妥当であると判断された。

② 比較試験

胃潰瘍患者 266 名を対象に、本剤 1 日用量として 300mg、900mg 及び対照薬を、治療期間を 12 週間として行われた二重盲検比較試験、ならびに、胃潰瘍患者 337 名を対象に本剤 1 日用量として 300mg 及び対照薬を、治療期間を 12 週間として実施された二重盲検比較試験において、本剤の有用性が確認されている。

胃炎患者 372 名を対象に、本剤 1 日用量として 300mg 及び対照薬を、治療期間を 4 週間として行われた二重盲検比較試験、ならびに、胃炎患者 114 名を対象に、本剤 1 日用量として 300mg 及び対照薬を、治療期間を 2 週間 (最長 4 週間) として実施された二重盲検比較試験において、本剤の有用性が確認された。

(4) 医療用医薬品としての安全性

①副作用：調査症例 10,047 例中 54 例 (0.54%) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。このうち 65 歳以上の高齢者 3,035 例では 18 例 (0.59%) に副作用がみられた。副作用発現率、副作用の種類において高齢者と非高齢者で差は認められなかった。主な副作用は便秘 9 件 (0.09%)、ALT (GPT) 上昇 5 件 (0.05%) 等が認められたが、いずれの発症頻度も 0.1%未満であった。

②重大な副作用：

1) ショック、アナフィラキシー様症状 (頻度不明)。ショック、アナフィラキシー様症状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。

2) 白血球減少 (0.1%未満)、血小板減少 (頻度不明)。白血球減少、血小板減少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。

3) 肝機能障害 (0.1%未満)、黄疸 (頻度不明)。ASL (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、Al-P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。

③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ので、消化器症状等の副作用に注意する。

④妊婦・産婦・授乳婦等への投与：

1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、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。

2) 授乳中の婦人には投与を避ける。〔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。〕

⑤小児に対する投与：低出生体重児、新生児、乳児、幼児または小児に対する安全性は確立していない (使用経験が少ない)。

⑥禁忌：本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者。

⑦慎重投与：該当なし。

⑧相互作用 (併用禁忌のみ)：併用禁忌はない。

(5) 本剤の安定性等

有効成分の安定性については、25℃ 60%RH (PTP 包装)・36 カ月、また、40℃ 75%RH、50℃、室内散光 600~830 ルクス (PTP 包装) のいずれの試験条件においても 6 カ月間変化が認められていない。開放条件では 25℃ 75%RH において 3 カ月間変化のないことが確認されており、安定性に関して、特に問題となることはない。

参考文献

- 1) 添付文書
- 2) インタビューフォーム
- 3) 今日の治療指針 2008 (医学書院)
- 4) 治療薬マニュアル 2008 (医学書院)

薬食審査発0917第1号
平成21年9月17日

日本製薬団体連合会 会長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

医療用医薬品の有効成分の一般用医薬品への転用について

医療用医薬品の有効成分のうち一般用医薬品として転用することが適当と考えられるものについて、関係学会の意見を聴いた上で、薬事・食品衛生審議会において討議・公表することにより、その転用を、透明性を図りつつ、推進しようとするスキームが平成19年3月の薬事・食品衛生審議会一般用医薬品部会(以下「部会」という)において了承されているところです。

このスキームに基づき、本年8月27日開催の部会において、日本薬学会の報告書及び各医学会からの意見書を基に討議した結果、下記に示す成分は、一般用医薬品の成分として適当であるとの結論となりましたので、一般用医薬品としての開発を進めていただけますよう、貴傘下製造販売業者等に対し周知方よろしくお願いいたします。

なお、日本薬学会から提出された品目のうち、既に薬事法に基づく承認申請がなされているものについては、個々の品目ごとに、薬事・食品衛生審議会の意見を聴きつつ、その承認の可否につき判断することとしているので、医学会等の意見募集、部会における討議の対象外としたので申し添えます。

記

	成分	投与経路	備考	留意事項
1	フルルビプロフェン (貼付)	経皮	抗炎症薬	—
2	レバミピド (経口)	内服	胃粘膜保護薬	—
3	ベンダザック (外用)	経皮	抗炎症薬	—
4	クロベタゾン酪酸エステル (外用)	経皮	副腎皮質ステロイド	—
5	トラニラスト (点眼)	点眼	抗アレルギー性点眼薬	使用に際しては、医師によりアレルギー性結膜炎との診断を受けていることを前提とする。
6	アンレキサノクス (点鼻)	点鼻	抗アレルギー性点鼻薬	—
7	デキサメタゾン (口腔内用)	粘膜	副腎皮質ステロイド	—
8	フドステイン (経口)	内服	去痰薬	—

(注)

- (1) 本スキームによって公表された有効成分を含む一般用医薬品の承認申請に際し添付する資料については、原則として、現在のスイッチOTC医薬品に求めている資料と同じ範囲であること。
- (2) 個々の品目の承認にあたっては、従来同様、薬事・食品衛生審議会の意見を聴くものであること。
- (3) 本スキームによって公表された有効成分以外のものについて、いわゆるスイッチOTC医薬品として不適当とするものではなく、その可否については、引き続き、提出された資料に基づき個々に審査するものであること。