

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領（1998年9月）に準拠して作成

胃炎・胃潰瘍治療剤

指定医薬品

ムコスタ錠100

ムコスタ顆粒20%

Mucosta®

剤形	ムコスタ錠100 : フィルムコート錠 ムコスタ顆粒20% : フィルムコート顆粒
規格・含量	ムコスタ錠100 : 1錠中レバミピド100mg ムコスタ顆粒20% : 1g中レバミピド200mg 分包品 : 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・輸入承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造承認年月日 : ムコスタ錠100 : 1990年 9月 28日 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100 : 1990年 11月 22日 ムコスタ顆粒20% : 2003年 7月 4日
	発売年月日 : ムコスタ錠100 : 1990年 12月 3日 ムコスタ顆粒20% : 2003年 9月 1日
開発・製造・輸入・発売・ 提携・販売会社名	製造販売元 : 大塚製薬株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	TEL : FAX :

本IFは2009年3月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

IF 利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

2. IF とは

IF は「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

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

3. IF の様式・作成・発行

規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

4. IF の利用にあたって

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

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

目次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の特徴及び有用性 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. 有効成分の規制区分 3
2. 物理化学的性質 3
3. 有効成分の各種条件下における安定性 4
4. 有効成分の確認試験法 4
5. 有効成分の定量法 5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 6
2. 製剤の組成 6
3. 製剤の各種条件下における安定性 7
4. 他剤との配合変化(物理化学的変化) 8
5. 溶出試験 8
6. 製剤中の有効成分の確認試験法 8
7. 製剤中の有効成分の定量法 8
8. 容器の材質 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. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 13
2. 薬理作用 13

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 15
2. 薬物速度論的パラメータ 15
3. 吸収 16
4. 分布 17
5. 代謝 18
6. 排泄 19
7. 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	21
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	21
4. 用法・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	22
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	24
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	24
13. 過量投与	24
14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	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. 一般薬理	26
2. 毒性	26

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	27
2. 貯法・保存条件	27
3. 薬剤取扱い上の注意点	27
4. 承認条件	27
5. 包装	27
6. 同一成分・同効薬	27
7. 国際誕生年月日	27
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	27
9. 薬価基準収載年月日	27
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	27
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	28
12. 再審査期間	28
13. 長期投与の可否	28
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	28
15. 保険給付上の注意	28

XI. 文献

1. 引用文献	29
2. その他の参考文献	30

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	31
---------------	----

XIII. 備考

1. その他の関連資料	32
-------------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ムコスタ錠100・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100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（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。

2. 製品の特徴及び有用性

- 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（ラット 13頁）。
- ② NSAIDs^{***}や*Helicobacter pylori*などによる胃粘膜傷害を抑制する（ラット、*in vitro*）。
- ③ 胃潰瘍のQOUH^{****}を高め、再発・再燃を抑制する（ラット）。
- 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（ラット）。
- ⑤ 胃粘膜の炎症を制御し、粘膜機能を改善する（ラット 13頁）。
- ⑥ 副作用発現症例率は0.54%（54/10,047）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、肝機能障害及び黄疸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

急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期

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

※※※QOUH:Quality of ulcer healing(潰瘍治癒の質)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ムコスタ錠100、ムコスタ顆粒20%

(2) 洋名

Mucosta tablets、Mucosta granules 20%

(3) 名称の由来

Mucosal + stabilizer

(粘膜) (安定化)

Gastric	<u>Mucosal</u>	<u>Prostaglandin</u>	<u>Inducer</u>
(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)

Rebamipide (JAN、INN)

3. 構造式又は示性式

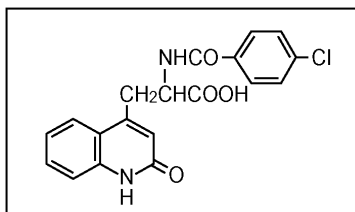


図1 レバミピドの構造式

4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₉H₁₅ClN₂O₄

分子量：370.79

5. 化学名(命名法)

(±)-2-(4-chlorobenzoylamino)-3-[2(1*H*)-quinolinon-4-yl] propionic acid (IUPAC)(±)-2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-3-[2(1*H*)-キノリノン-4-イル] プロピオン酸

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

OPC-12759 (治験番号)

なお、以前に一般名としてプロアミピド (proamipide) が使用されたことがある。

7. CAS 登録番号

111911-87-6

III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

「指定医薬品」

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。

(2) 溶解性

本品は、*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(95)に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。本品の *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。

表 1 溶解性 (25°C)

溶媒	溶解度 (g/mL)
<i>N, N</i> -ジメチルホルムアミド	1.42×10^{-1}
メタノール	1.0×10^{-3}
エタノール (95)	5.4×10^{-4}
水	6×10^{-6}

(3) 吸湿性

表 2 レバミピドの相対湿度と水分の関係 (37°C)

相対湿度 (%)	重量増加率 (%)
12	0.9
21	1.3
43	1.7
62	1.9
96	2.1

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：288～294°C (分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa=3.3 (25°C)

(6) 分配係数

表 3 Britton-Robinson 緩衝液に対するクロロホルム及びオクタノールの分配係数(25°C)

pH	2.0	4.0	7.0	10.0	12.0
クロロホルム/緩衝液	0.69	0.07	<0.001	<0.001	<0.001
オクタノール/緩衝液	423	38	0.60	0.19	0.17

(7) その他の主な示性値

旋光性：なし

3. 有効成分の各種条件下における安定性

表 4 有効成分の安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
室温 11~32°C 17~86%RH	36 カ月	ガラス容器 (気密)	変化なし
50°C	6 カ月	ガラス容器 (気密)	変化なし
25°C 75%RH	6 カ月	ガラス容器 (開放)	変化なし
40°C 75%RH	12 カ月	ガラス容器 (気密)	変化なし
	4 週間	ガラス容器 (開放)	変化なし
室内散光 740~880 ルクス	6 カ月	シャーレ (開放)	微黄色の着色を認めた*

*：分解物として p-クロルベンズアミド及び N-ホルミル-p-クロルベンズアミドが検出されたが、その量は合計で 0.1%未満であった。

日光下 (シャーレ開放) 保存にて生成した分解物は次の 3 種である。4 週後の生成量は合計で 0.43%であった。

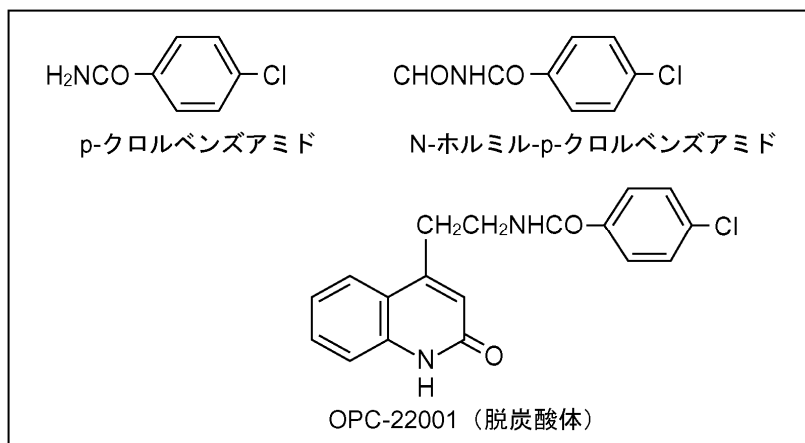


図 2 強制分解における生成物

4. 有効成分の確認試験法

(1) 紫外吸収スペクトル

日局一般試験法「吸光度測定法」メタノール溶液 (7→1,000,000)

極大吸収波長：228~232nm 及び 327~331nm

極小吸収波長：290~296nm

(2) 赤外吸収スペクトル

日局一般試験法「赤外吸収スペクトル測定法(1)臭化カリウム錠剤法」

波数 $3,280\text{cm}^{-1}$ 、 $1,730\text{cm}^{-1}$ 、 $1,644\text{cm}^{-1}$ 、 $1,602\text{cm}^{-1}$ 、 $1,540\text{cm}^{-1}$ 、及び 760cm^{-1} 付近に吸収を認める。

(3) 日局一般試験法「炎色反応試験法(2)」

5. 有効成分の定量法

本品を乾燥し、その約 0.6g を精密に量り、ジメチルホルムアミド 60mL に溶かし、0.1mol/L 水酸化カリウム液で滴定する（指示薬:フェノールレッド試液 2 滴）。ただし、終点は液の微黄色が無色に変わるときとする。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1mol/L 水酸化カリウム液 1mL=37.079mg $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_4$

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

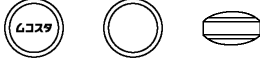
(1) 剤形の区別及び性状

表 5 参照

(2) 識別コード

表 5 参照

表 5 剤形の性状及び識別コード

販売名	性状	外形	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
ムコスタ錠 100	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。				

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

ムコスタ錠 100 1錠中レバミピド 100mg

ムコスタ顆粒 20% 1g 中レバミピド 200mg、分包品 1包（0.5g）中レバミピド 100mg

(2) 添加物

ムコスタ錠 100 は添加物として結晶セルロース、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、酸化チタンを含有する。

ムコスタ顆粒 20% は添加物として乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、デキストリン、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、ポリソルベート 80、D-マンニトール、ステアリン酸マグネシウム、その他 1 成分を含有する。

3. 製剤の各種条件下における安定性

表6 ムコスタ錠 100 の製剤の安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結 果
25°C 60%RH	36 カ月	PTP 包装 (ポリプロピレン/アルミ箔) (紙箱入り)	変化なし
40°C 75%RH	6 カ月		
		6 カ月	ポリエチレン容器 (紙箱入り)
25°C 75%RH	3 カ月	ポリエチレン容器 (開放)	変化なし
50°C	6 カ月	PTP 包装 (ポリ塩化ビニル/アルミ箔)* (紙箱入り)	変化なし
室内散光 600~830lux	6 カ月	PTP 包装 (ポリ塩化ビニル/アルミ箔)*	変化なし
日光照射 約 8,100Langley	4 週間	PTP 包装 (ポリ塩化ビニル/アルミ箔)*	2 週間後の試料より検出限界程度の光分解物を認めた。

* : PTP 包装 (ポリ塩化ビニル/アルミ箔) での安定性試験結果である。

表7 ムコスタ顆粒 20%の製剤の安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結 果
25°C 60%RH	36 カ月	アルミ包装、ポリエチレン容器/乾燥剤入り	変化なし
40°C 75%RH	6 カ月		変化なし
50°C	3 カ月		2カ月後にわずかに着色し、3カ月後において強くなったが、他に変化なし。
60°C	3 カ月		1カ月後にわずかに着色し、2カ月後において強くなったが、他に変化なし。
40°C 75%RH	4 日間	ガラスシャーレ開放	吸湿し、溶出率が低下した。他に変化なし。
25°C 93%RH	4 日間	ガラスシャーレ開放	吸湿し、溶出率が低下した。他に変化なし。
近紫外・白色蛍光灯 3,000~3,900lux、 50~75 μ W/cm ² 連続照射	600 時間	アルミ包装、ポリエチレン容器/乾燥剤入り	変化なし
		ガラスシャーレ開放	わずかに着色したが、他に変化なし。
25°C 75%RH	45 日	グラシン紙包装	溶出率がわずかに低下したが、他に変化なし。

4. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

ムコスタ顆粒 20%

ムコスタ顆粒の配合変化一覧表は別資料になっております。ご入用の方は医薬情報担当者にご用命ください。

5. 溶出試験

（方法）日局溶出試験法第2法（パドル法）により試験を行う。

条件：回転数 50rpm

試験液 薄めた pH 6.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液（1→4）900mL

規格：60 分間の溶出率が 75%以上

〔出典：局外規第三部〕

6. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1) 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

メタノール溶液（6→500,000）に相当する濃度

極大吸収波長：228～232nm 及び 327～331nm

極小吸収波長：290～296nm

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

(3) 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）混液（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（0.6）と等しい。

7. 製剤中の有効成分の定量法

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（5μm）

移動相：リン酸緩衝液（pH6.8）・アセトニトリル混液（83：17）

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：254nm）

8. 容器の材質

ムコスタ錠 100	：P T P	ポリプロピレン、アルミ箔
	キャップ	ポリプロピレン
	パッキン	ポリエチレン、ポリプロピレン
	詰め物	ポリエチレン
	ボトル	ポリエチレン
ムコスタ顆粒 20%	：キャップ	ポリプロピレン
	パッキン	ポリエチレン
	ボトル	ポリエチレン
	分包	ポリエチレン、アルミ箔

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100：1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100：1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) 臨床効果

国内で実施された本剤の単独投与による二重盲検比較試験及び一般臨床試験の結果は次のとおりである^{1~6)}。

《臨床成績》

①胃潰瘍の治療効果^{1~4)}

胃潰瘍に対する最終内視鏡判定は、治癒60%（200/335）、略治以上67%（224/335）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^{5,6)}

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）、最終内視鏡判定における中等度以上の改善率は76%（351/461）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⁷⁾。

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

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⁾。

注意：本剤の承認されている用法・用量は「・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。・右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、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。」です。

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

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⁾。

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、有用度に差は認められず、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⁶⁾。

注意：本剤の承認されている用法・用量は「・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。・右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、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。」です。

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験

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、本剤の至適用量が 1 回 100mg 1 日 3 回（300mg/日、朝、夕及び就寝前）と推定された³⁾。

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⁵⁾。

注意：本剤の承認されている用法・用量は「・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。・右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、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。」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。

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：本剤の承認されている用法・用量は「・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。・右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、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。」です。

3) 安全性試験

① 胃潰瘍

追跡調査

本剤投与で治癒した胃潰瘍患者 133 名を追跡調査したところ 6 カ月後の再発率は、11.3% (15/133) であり、承認用量の 1 日 300mg 投与群とみると、6.0% (4/67) であった。

② 急性胃炎・慢性胃炎の急性増悪期*

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

肝硬変及び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⁸⁾。

- ・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⁾。

※：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

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・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100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) であり、また、不変と悪化を合わせた無効率は1.5% (89/5,814) であった。(判定不能64例を除く)

表8 胃潰瘍に対する全般改善度及び占有率

	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	計
症例数	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) であり、また、不変と悪化を合わせた無効率は7.7% (188/2,429) であった。(判定不能31例を除く)

表9 胃炎に対する全般改善度及び占有率

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

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要
該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

セトラキサート塩酸塩、ブラウノトール、テプレノン、ゲファルナート、ソファルコン 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（本頁）参照

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 実験病態モデル

① 実験胃潰瘍に対する抑制作用及び治癒促進作用^{10~12)}

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癒を促進し、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^{13,14)}

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。

2) 作用機序

① 胃粘膜プロスタグランジン増加作用^{15~17)}

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。

② 胃粘膜保護作用^{15, 16, 18~21)}

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。

③ 胃粘液量増加作用^{22~24)}

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。

④ 胃粘膜血流量増加作用¹⁹⁾

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。

- ⑤ 胃粘膜関門に対する作用²⁵⁾
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。
- ⑥ 胃アルカリ分泌亢進作用²⁶⁾
ラットにおいて胃アルカリ分泌を亢進する。
- ⑦ 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²⁷⁾。
- ⑧ 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課程を正常化する。
- ⑨ 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。
- ⑩ 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。
- ⑪ 胃粘膜への炎症性細胞浸潤に対する作用^{13, 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。
- ⑫ 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- κ Bの活性化及びIL-8 mRNAの発現を抑制する（*in vitro*）。

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⁴⁰⁾

(3) 通常用量での血中濃度

VII.-2「薬物速度論的パラメータ」の項(本頁)参照

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

血漿中濃度

健康成人男子 27 例にムコスタ錠 100 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⁴⁰⁾。

表 10 レバミピドの薬物動態パラメータ

	T _{max} (時間)	C _{max} (μ g/L)	t _{1/2} (時間)	AUC _{24h} (μ g/L \cdot h)
ムコスタ錠 100	2.4 \pm 1.2	216 \pm 79	1.9 \pm 0.7	874 \pm 209
ムコスタ顆粒 20%	2.5 \pm 1.1	242 \pm 118	2.0 \pm 0.7	913 \pm 337

(Mean \pm S.D.、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(図 3 参照)⁷⁾。

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⁴¹⁾。

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により、蓄積性はないものと考えられた⁴²⁾。

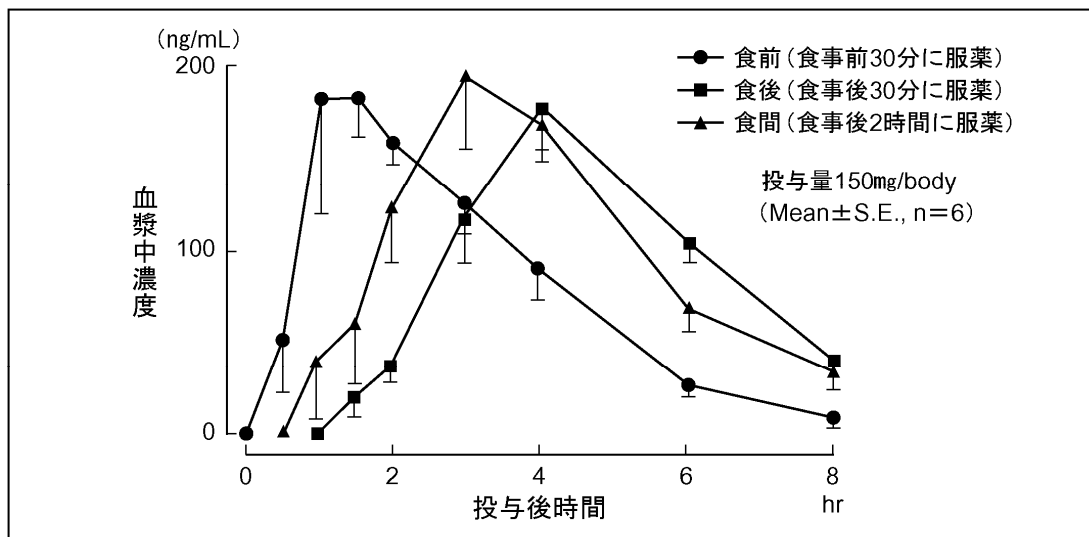


図3 健康成人男子6例の摂食時における血漿中レバミピド濃度推移

注意：本剤の承認されている用法・用量は「・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。・右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、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。」です。

(1) 吸収速度定数

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ⁴⁰⁾

VII-2「薬物速度論的パラメータ」の項(前頁)参照

(3) 消失速度定数⁴⁰⁾

消失半減期：約2時間

(4) 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法・用量は「・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。・右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、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。」です。

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率⁴³⁾

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 μg/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⁴⁴⁾。

[参考]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=18)：0.25±0.23 μg/mLであった。

このことより、レバミピドは胃内腔から直接浸潤・拡散し、胃粘膜内で高濃度となり薬理作用を発揮すると推測される⁴⁵⁾。

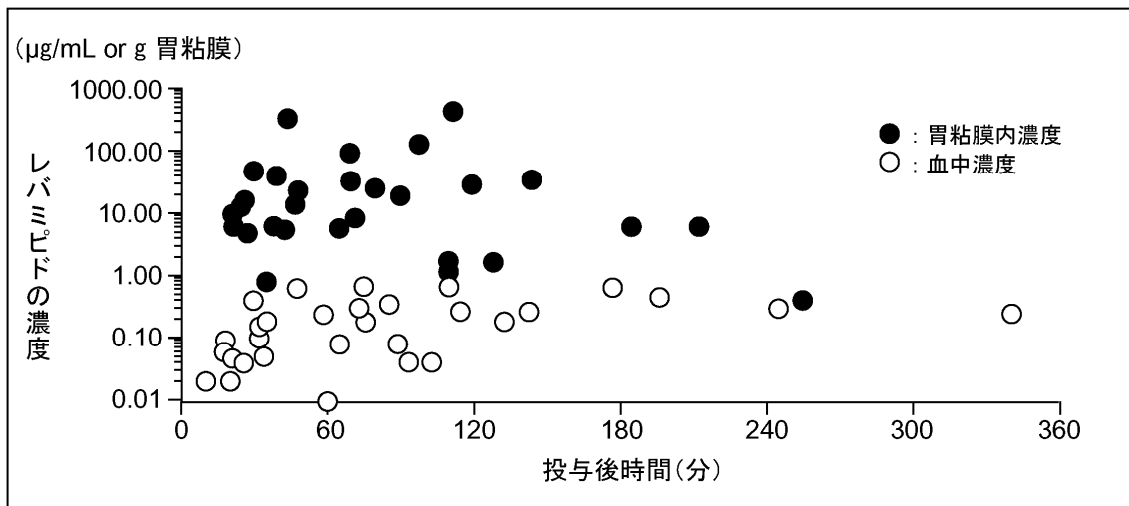


図4 慢性胃炎患者におけるレバミピドの胃粘膜内及び血中濃度

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

(3) 乳汁中への移行性

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⁴⁶⁾。

(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 100、200、300mg 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⁾。レバミピドは正常胃粘膜では表層上皮細胞、酢酸潰瘍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*)⁴⁸⁾。

[参考]^{41, 44)}

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。

ラットに ¹⁴C で標識したレバミピドを単回経口投与したのち、全身オートラジオグラフィーによる組織内分布を検討したところ消化管、消化管内容物、腎臓及び肝臓に高く分布したが、脳への分布は低かった。

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。哺育中ラットにおける乳汁中濃度は血漿中濃度に比較して高かった。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：肝

代謝経路：該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種⁴⁹⁾

CYP3A4により、8位水酸化体が生成した。

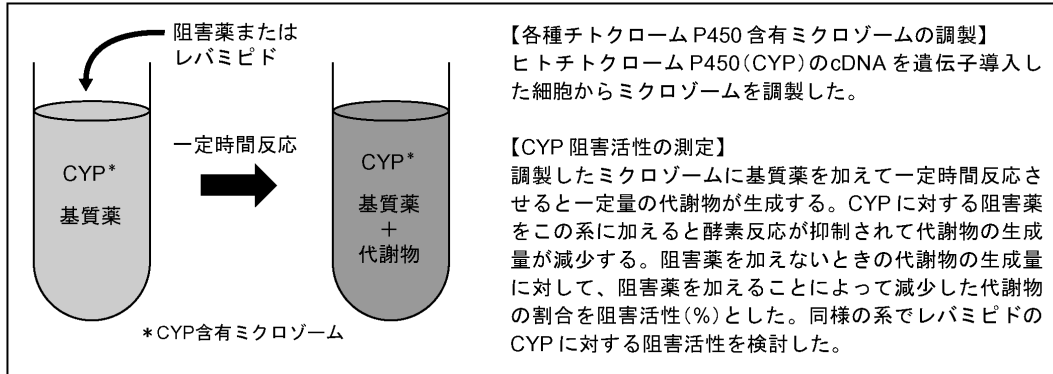


図5 CYP 阻害活性に関する実験系の解説

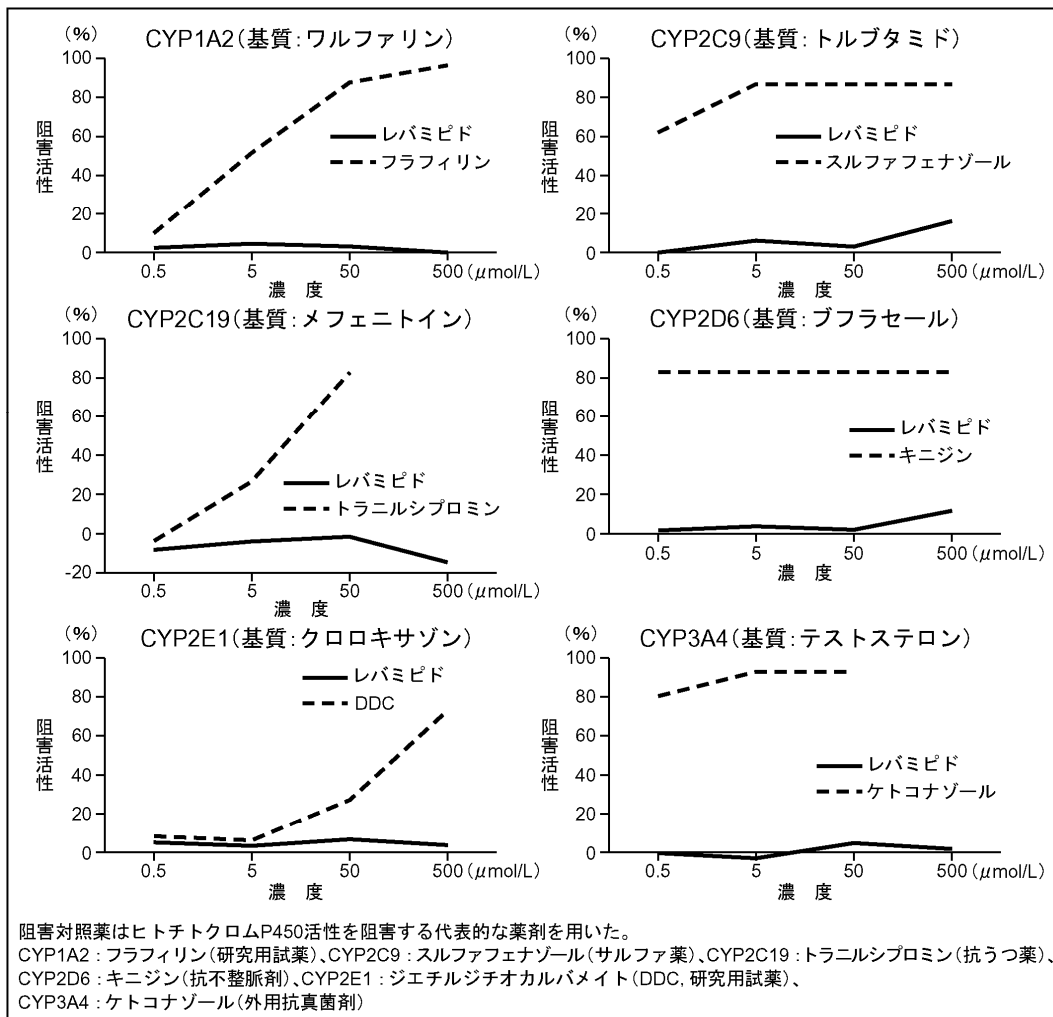


図6 cDNA由来ヒトチトクローム P450 発現マイクロゾームの薬物代謝に対するレバミピドの作用 (in vitro)

レバミピドは各種チトクローム P-450 に対して酵素阻害作用を示さなかった。(in vitro)

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及びその比率

8位水酸化体 (OPC-22285) のラット胃潰瘍モデルに対する抗潰瘍作用は、レバミピドより弱かった⁵⁰⁾。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

健康成人男子にレバミピド 600mg を経口投与した場合、血漿中には主に未変化体として存在し、代謝産物として8位水酸化体が尿中に確認されたが、その量は投与量の約0.03%とわずかであった⁵¹⁾。

注意：本剤の承認されている用法・用量は「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。・右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、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。」です。

[参考]

ラット、イヌ及びヒトにレバミピドあるいは¹⁴C-レバミピドを経口投与し、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^{51, 52)}。

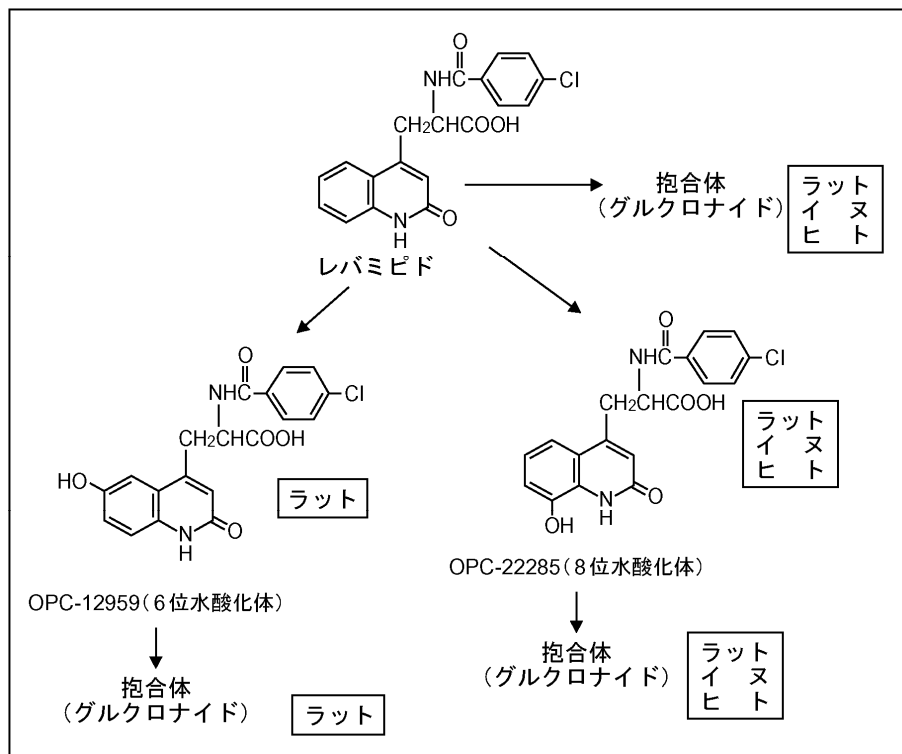


図7 レバミピドの推定代謝経路

6. 排泄

(1) 排泄部位

(2) 排泄率

健康成人男子にレバミピド 100mg を経口投与した場合、尿中に投与量の約10%が排泄された⁵³⁾。

(3) 排泄速度

該当資料なし

[参考]

ラット及びイヌに¹⁴C-レバミピドをそれぞれ10mg/kgの用量で経口投与した場合、尿中及び糞中にラットではそれぞれ投与量の約5%及び93%、イヌでは約16%及び83%が排泄された⁴³⁾。

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由

〔禁忌(次の患者には投与しないこと)〕

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(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・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・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。 |
| 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。 |
| ③ 肝機能障害 (0.1%未満)、黄疸 (頻度不明*) : AST (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、適切な処置を行うこと。 |

2) その他の副作用

表 11 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、そう痒感、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、Al-P 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) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

表 12 副作用発現状況一覧表

時 期	承認時		使用成績調査		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)			2(0.02)
排便回数増加				1(0.04)	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)
Al-P 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		使用成績調査		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・出血凝血障害					
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)

(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

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。

(4) 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ので、消化器症状等の副作用に注意すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

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)。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

ムコスタ錠 100

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。]

15. その他の注意

特になし

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

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、平滑筋臓器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⁵²⁾。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

表 13 LD₅₀ (mg/kg)⁵³⁾

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	807
	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、ビーグル犬ともにいずれの測定、検査にも本剤に起因する変化は認められず、無影響量は 1,000mg/kg/day と推定された^{56,57)}。

(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)、器官形成期投与試験 (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^{58~61)}。

(4) その他の特殊毒性

① がん原性試験

マウス及びラットにそれぞれ最高 1,500 及び 2,000mg/kg を 2 年間混餌投与した結果、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^{62,63)}。

② 遺伝毒性試験

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^{64~71)}。

③ 抗原性試験

全身性アナフィラキシー反応、シュルツ・デール反応、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⁷²⁾。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

使用期限:製造後 3 年 (外箱等に表示)

2. 貯法・保存条件

室温保存

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 (ムコスタ顆粒 20%プラスチックボトル製品)

3. 薬剤取扱い上の注意点

本剤は指定医薬品である。

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

ムコスタ錠 100 : 100 錠・500 錠・1,050 錠(PTP)、
500 錠(プラスチックボトル入)

ムコスタ顆粒 20% : 0.5g×210 包・0.5g×1,050 包(HS)、
500g(プラスチックボトル入)

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬: レバミピド錠 100mg 「サワイ」、レバミピド錠 100mg 「EMEC」等

同効薬: セトラキサート塩酸塩、プラウノトール、テプレノン、ゲファルナート、ソファルコン等

7. 国際誕生年月日

1990 年 9 月 28 日 (日本における製造承認年月日)

8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

ムコスタ錠 100 : 1990 年 9 月 28 日
承認番号: 20200AMZ00940000

ムコスタ顆粒 20% : 2003 年 3 月 14 日
承認番号: 21500AMZ00373000

9. 薬価基準収載年月日

ムコスタ錠 100 : 1990 年 11 月 22 日

ムコスタ顆粒 20% : 2003 年 7 月 4 日

10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

効能・効果追加承認年月日: 1994 年 6 月 1 日

追加効能・効果: 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

11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査終了

再審査結果通知年月日：1998年3月12日

再審査結果公表内容：効能・効果及び用法・用量に変更なし

品質再評価結果公表年月日：2000年12月21日

品質再評価結果の内容：日本薬局方外医薬品規格第三部に収載（IV. 製剤に関する項目 5. 溶出試験の項参照）

12. 再審査期間

- ・胃潰瘍 1990年9月28日～1996年9月27日（終了）
- ・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～1996年9月27日（終了）

13. 長期投与の可否

本剤は、平成18年3月6日付 厚生労働省告示第107号（改正：平成20年3月19日付 厚生労働省告示第97号）に基づき、投薬期間に上限が設けられている医薬品に該当しないが、投薬量は予見することができる必要期間に従ったものとする。

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

ムコスタ錠 100 : 2329021F1021

ムコスタ顆粒 20% : 2329021D1020

15. 保険給付上の注意

該当しない

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) 浅香正博ほか：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) 小林絢三ほか：臨床成人病, 23(7), 1003-1028, 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) 山崎勝也ほか：薬理と治療, 16(5), 1997-2005, 1988
- 11) Yamasaki, K. et al. : Jpn. J. Pharmacol., 49, 441-448, 1989
- 12) 白木正裕ほか：日薬理誌., 92(6), 389-395, 1988
- 13) 岡部 進ほか：Ther.Res., 12(10), 3253-3263, 1991
- 14) Kishimoto, S. et al : Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol., 78(3), 259-277, 1992
- 15) Yamasaki, K. et al. : Eur. J. Pharmacol., 142(1), 23-29, 1987
- 16) 中村 肇ほか：臨床成人病, 19(6), 1109-1114, 1989
- 17) Kleine, A. et al. : Dig. Dis. Sci., 38(8), 1441-1449, 1993
- 18) Dammann, H. G. : Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 6(10), 911-915, 1994
- 19) 川野 淳ほか：日本薬理学雑誌, 97(6), 371-380, 1991
- 20) 神辺敏実ほか：社内資料, 1986
- 21) 桜井一志ほか：社内資料, 1991
- 22) 石山広信ほか：薬理と治療, 16(10), 4103-4109, 1988
- 23) 石山広信ほか：薬理と治療, 16(10), 4111-4118, 1988
- 24) Ishihara, K. et al. : Arzneim.-Forsch.Drug Res., 42(II), 1462-1466, 1992
- 25) 山崎勝也ほか：薬理と治療, 18(9), 3395-3400, 1990
- 26) 山崎勝也ほか：薬理と治療, 18(10), 3765-3772, 1990
- 27) 山崎勝也ほか：社内資料, 1988
- 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) Ogino, K. et al. : Eur. J. Pharmacol., 212(1), 9-13, 1992
- 32) Yamasaki, K. et al : Pathophysiology, 1, 251-257, 1994
- 33) Yoshikawa, T. et al. : Arzneim.-Forsch.Drug Res., 43(I), 363-366, 1993
- 34) Naito, Y. et al. : Free Radic. Biol. Med., 18(1), 117-123, 1995
- 35) Suzuki, M. et al. : Gut, 35(10), 1375-1378, 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
- 40) Hasegawa, S. et al. : Clin. Drug Invest., 23 (12), 771-779, 2003
- 41) 菊池 博ほか：新薬と臨床, 44(7), 1179-1182, 1995
- 42) 深沢和浩ほか：新薬と臨床, 44(10), 1667-1671, 1995
- 43) 塩屋良秀ほか：医薬品研究, 20(2), 522-533, 1989
- 44) 小富正昭：社内資料, 1989
- 45) Naito, Y. et al. : Arzneim.-Forsch.Drug Res., 46(II), 7,698-700, 1996

- 46) 江角凱夫：社内資料, 1984
- 47) Akamatsu, T., et al. : Dig. Dis. Sci., 47(6), 1399-1404, 2002
- 48) Nakamura, M., et al. : Aliment Pharmacol Ther, 18(1), 76-81, 2003
- 49) Koyama, N. et al. : XENOBIOTICA, 32(7), 573-586, 2002
- 50) Uchida, M. et al. : Chem. Pharm. Bull., 34(11), 4821-4824, 1986
- 51) 清永城右：社内資料, 1989
- 52) 清水剛文：社内資料, 1988
- 53) 小富正昭：社内資料, 1991
- 54) 新谷成之ほか：医薬品研究, 20(2), 499-521, 1989
- 55) 尾崎 淳ほか：医薬品研究, 20(2), 362-372, 1989
- 56) 尾崎 淳ほか：医薬品研究, 20(2), 406-415, 1989
- 57) 尾崎 淳ほか：医薬品研究, 20(2), 416-435, 1989
- 58) 大井明英ほか：医薬品研究, 20(2), 436-447, 1989
- 59) 斉藤 実ほか：医薬品研究, 20(2), 448-469, 1989
- 60) 殊才孝則ほか：医薬品研究, 20(2), 470-477, 1989
- 61) 殊才孝則ほか：医薬品研究, 20(2), 478-491, 1989
- 62) Holmes, P. : 社内資料, 1988
- 63) Holmes, P. : 社内資料, 1988
- 64) 金子悦子ほか：医薬品研究, 20(2), 492-498, 1989
- 65) 伊藤俊明：社内資料, 2000
- 66) Lloyd, J.M. : 社内資料, 1997
- 67) 白菊敏之：社内資料, 2000
- 68) 白菊敏之：社内資料, 2000
- 69) 白菊敏之：社内資料, 2000
- 70) 青儀 巧：社内資料, 1996
- 71) 青儀 巧：社内資料, 2000
- 72) 中桐直人：社内資料, 1984

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

発売国	販売名	販売会社	発売年月
韓国	MUCOSTA	Korea Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.	1993年 8月
中国	MUCOSTA	Zhejiang Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.	2003年 1月
インドネシア	MUCOSTA	P. T. Otsuka Indonesia	2003年 5月
タイ	MUCOSTA	Thai Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.	2003年 4月
フィリピン	MUCOSTA	Otsuka (Philippines) Pharmaceutical, Inc.	2003年 3月
カンボジア	MUCOSTA	Combodia Diethelm Co., Ltd.	2005年 10月
ベトナム	MUCOSTA	Vietnam Diethelm Co., Ltd.	2006年 3月
エジプト	MUCOSTA	Egypt Otsuka Pharmaceutical Co., S.A.E.	2006年 9月

(2007年7月現在)

XIII. 備考

1. その他の関連資料
該当資料なし

版数表示

ムコスタ錠 100、顆粒 20% インタビューフォーム

2003年7月 3-0 (改訂第3版)
2004年6月 4-0 (改訂第4版)
2005年7月 5-0 (改訂第5版)
2007年8月 6-0 (改訂第6版)
2008年7月 7-0 (改訂第7版)
2009年5月 8-0 (改訂第8版)