



## 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。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 ..... 4

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 ..... 5
2. 製剤の組成 ..... 5
3. 製剤の各種条件下における安定性 ..... 5
4. 混入する可能性のある夾雑物 ..... 6
5. 製剤中の有効成分の確認試験法 ..... 6
6. 製剤中の有効成分の定量法 ..... 6
7. 容器の材質 ..... 6

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 ..... 7
2. 用法及び用量 ..... 7
3. 臨床成績 ..... 7

## 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 ..... 16
2. 薬理作用 ..... 16

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 ..... 17
2. 薬物速度論的パラメータ ..... 18
3. 吸収 ..... 18
4. 分布 ..... 18
5. 代謝 ..... 19
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                            | 21 |
| 9. 高齢者への投与                        | 22 |
| 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与                | 22 |
| 11. 小児等への投与                       | 22 |
| 12. 臨床検査結果に及ぼす影響                  | 23 |
| 13. 過量投与                          | 23 |
| 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） | 23 |
| 15. その他の注意                        | 23 |
| 16. その他                           | 23 |

## IX. 非臨床試験に関する項目

|         |    |
|---------|----|
| 1. 一般薬理 | 24 |
| 2. 毒性   | 24 |

## 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                    | 25 |
| 2. 貯法・保存条件                       | 25 |
| 3. 薬剤取扱い上の注意点                    | 25 |
| 4. 承認条件                          | 25 |
| 5. 包装                            | 25 |
| 6. 同一成分・同効薬                      | 25 |
| 7. 国際誕生年月日                       | 25 |
| 8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号              | 25 |
| 9. 薬価基準収載年月日                     | 25 |
| 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 | 25 |
| 11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容       | 25 |
| 12. 再審査期間                        | 25 |
| 13. 長期投与の可否                      | 25 |
| 14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード            | 25 |
| 15. 保険給付上の注意                     | 25 |

## XI. 文献

|             |    |
|-------------|----|
| 1. 引用文献     | 26 |
| 2. その他の参考文献 | 26 |

## XII. 参考資料

|               |    |
|---------------|----|
| 1. 主な外国での発売状況 | 27 |
|---------------|----|

## XIII. 備考

|             |    |
|-------------|----|
| 1. その他の関連資料 | 28 |
|-------------|----|

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

$^{13}\text{C}$ -尿素呼気試験は 1987 年 Graham らにより報告され<sup>1)</sup>、簡便に実施可能な、最も信頼性のある非侵襲的な *Helicobacter pylori* (以下、*H. pylori* と略す) 感染診断法で<sup>2,3)</sup>、*H. pylori* 除菌治療の評価を行う 'gold standard' と考えられている<sup>4)</sup>。しかし口腔内にはウレアーゼ活性を有する常在菌が存在しており<sup>5,6)</sup>、口腔内に尿素 ( $^{13}\text{C}$ ) が残存した場合は、そのウレアーゼ活性の影響を受け、尿素 ( $^{13}\text{C}$ ) 服用後初期に非特異的な  $^{13}\text{CO}_2$  ( $\Delta^{13}\text{C}$ ) のピークが出現し、 $^{13}\text{C}$ -尿素呼気試験が偽陽性を呈する可能性がある<sup>7)</sup>。

1999 年 6 月 16 日、*H. pylori* 感染診断のための  $^{13}\text{C}$ -尿素呼気試験用体内診断薬として製造承認されたユービット顆粒は、用時溶解して服用することから、口腔内に残存した尿素 ( $^{13}\text{C}$ ) を排除するため、服用直後に口腔内を水で 2~3 回洗浄する必要があった。

そこで、大塚製薬 (株) は、服用直後の口腔内洗浄を省略し、試験を簡便化する目的でユービット錠 100mg を開発することとした。ユービット錠 100mg は、1 錠中に尿素 ( $^{13}\text{C}$ ) を 100mg 含有するフィルムコート錠であり、通常の服用方法では口腔内で溶解せず、胃内では速やかに溶解するよう製剤設計されている。その投与経路、投与量 (尿素 ( $^{13}\text{C}$ )) はユービット顆粒と同じである。

口腔内洗浄の影響を臨床薬理試験として探索的に評価するとともにユービット錠 100mg の臨床的有効性並びにユービット顆粒との同等性を検証した第Ⅲ相試験を行い、2002 年 10 月 3 日に承認を取得し、同年 12 月発売した。2009 年 6 月には再審査結果として「効能・効果」、「用法・用量」に変更のないことが通知された。

(解説)

#### $^{13}\text{C}$ -尿素呼気試験法の原理

胃内に *H. pylori* が存在すると、経口的に投与された  $^{13}\text{C}$  原子で標識された尿素 ( $^{13}\text{C}$ -尿素) は、*H. pylori* の持つ高いウレアーゼ活性により  $^{13}\text{CO}_2$  ( $\text{H}^{13}\text{CO}_3^-$ ) と  $\text{NH}_3$  ( $\text{NH}_4^+$ ) に分解される。この  $^{13}\text{CO}_2$  又は  $\text{H}^{13}\text{CO}_3^-$  は消化管より拡散、吸収され血中に入り、肺より呼気中に排出される。そこで呼気中に含まれる  $\text{CO}_2$  中の  $^{13}\text{CO}_2$  の変化量 (以下  $\Delta^{13}\text{C}$ ) を測定することにより、*H. pylori* 感染の有無が判定できる。

#### 安定同位元素 ( $^{13}\text{C}$ )

$^{12}\text{C}$  及び  $^{13}\text{C}$  は放射活性を持たない安定同位元素で天然存在比率は、 $^{12}\text{C}$  が約 98.9% 及び  $^{13}\text{C}$  が約 1.1% である。また、 $^{13}\text{C}$  は  $^{12}\text{C}$  と質量が異なる以外には化学的・生物学的性質は同等であると考えられる。

#### 尿 素

尿素は生体における含窒素化合物の最終代謝産物であり、通常、ヒトでは 15~30g/日の尿素が尿中に排泄されている。尿素を経口投与した時、消化管より速やかに吸収され、腎臓を経て尿中に排泄される。尿素は古くは心不全、ネフローゼ由来の浮腫の経口治療薬として利用され、8~10g/回、4~5 回/日の投与量で用いられていた。今日では外用剤として用いられ、日本薬局方にも収載されている。

### 2. 製品の特徴及び有用性

- 1) 本剤は水に溶解せずに、錠剤のまま服用する。
- 2) 服用後の口腔内洗浄が不要である。
- 3) *H. pylori* 感染診断能は、感度 97.7%、特異度 98.4%、正診率 98.0% である。
- 4) 本剤及びユービット顆粒分包 100mg の副作用発現症例率は 0.7% (8/1,144) で、副作用の内訳は 8 例 11 件 (腹部膨満感 3 件、下痢、血清カリウム値の上昇各 2 件、軟便、心窩部不快感、白血球減少、白血球増加各 1 件) であった (承認時)。

ユービット顆粒分包 100mg の使用成績調査において、調査症例 3,500 例中 5 例 (0.14%) に副作用が認められている (再審査終了時)。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ユービット錠 100mg

#### (2) 洋名

UBIT tablets 100mg

#### (3) 名称の由来

UBIT の由来は赤外分光分析装置 (Infrared spectrophotometer) を用いた  $^{13}\text{C}$ -尿素呼気試験 ( $^{13}\text{C}$ -Urea Breath Test) の頭文字の組み合わせである。本剤は UBIT を錠剤化したものであり、UBIT tablets 100mg と命名した。

### 2. 一般名

#### (1) 和名(命名法)

尿素 ( $^{13}\text{C}$ ) (JAN)

#### (2) 洋名(命名法)

urea ( $^{13}\text{C}$ ) (JAN)

### 3. 構造式又は示性式

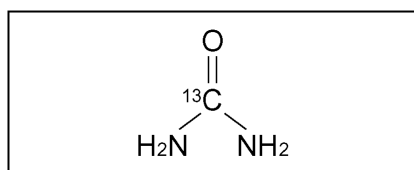


図1 尿素 ( $^{13}\text{C}$ ) の構造式

### 4. 分子式及び分子量

分子式:  $^{13}\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}$

分子量: 61.05

### 5. 化学名(命名法)

和名:  $^{13}\text{C}$ -尿素

英名:  $^{13}\text{C}$ -urea

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

C-13 UBT (治験番号)

### 7. CAS登録番号

58069-82-2

### III. 有効成分に関する項目

---

#### 1. 有効成分の規制区分

該当しない

#### 2. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

無色～白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

##### (2) 溶解性

水に極めて溶けやすく、エタノール (95) にやや溶けやすく、アセトニトリルに溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

##### (3) 吸湿性

25℃では相対湿度 79%以上で吸湿が顕著であった。

##### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：133.5～135.5℃

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

熱分析：示差熱分析及び熱重量分析を行った結果を尿素と比較した。

尿素 (<sup>13</sup>C) 及び尿素の融解に伴う吸熱ピークはそれぞれ 136.7℃及び 136.4℃であった。

X線回折：尿素と粉末 X線回折像を比較した。

いずれも結晶性を示し、差はなかった。

## 3. 有効成分の各種条件下における安定性

表 1 尿素 ( $^{13}\text{C}$ ) の安定性

| 保存条件               | 保存期間     | 保存形態             | 結 果                                                                           |
|--------------------|----------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| 50℃                | 6 カ月     | 気密容器/<br>シリカゲル入り | 変化なし                                                                          |
| 白色蛍光灯<br>/1,000Lux | 1,800 時間 | シャーレ開放           | 変化なし                                                                          |
| 25℃ 79%RH          | 30 日     | シャーレ開放           | 吸湿により 10 日で水滴の付着が認められ、30 日では一部潮解し、 $^{13}\text{C}$ -尿素に対して 0.01%のアンモニアが検出された。 |
| 25℃ 60%RH          | 36 カ月    | 気密容器/<br>シリカゲル入り | 変化なし                                                                          |
| 40℃ 75%RH          | 6 カ月     | 気密容器/<br>シリカゲル入り | 変化なし                                                                          |

## 4. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル：臭化カリウム錠剤法により測定するとき、標準品のスペクトルと一致する。

## 5. 有効成分の定量法

HPLC 法により定量する。

## IV. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

## (1) 剤形の区別及び性状

表 2 参照




## (2) 製剤の物性

表 2 参照

## (3) 識別コード

表 2 参照

表 2 剤形の区別、性状等

| 区別                           | 表面                                                                                | 裏面                                                                                | 側面                                                                                | 色調  | 識別コード |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|
| フィルム<br>コート錠                 |  |  |  | 白 色 | OG73  |
| 直径：8.1mm、厚さ：3.7mm、重量：約 204mg |                                                                                   |                                                                                   |                                                                                   |     |       |

## 2. 製剤の組成

| 販売名          | 有効成分                               | 添加物                                                                 |
|--------------|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| ユービット錠 100mg | 1 錠中尿素 ( <sup>13</sup> C)<br>100mg | 乳糖水和物、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、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、タルク、酸化チタン |

## 3. 製剤の各種条件下における安定性

表 3 ユービット錠 100mg の安定性

| 保存条件                                                       | 保存期間   | 保存形態           | 結果                                            |
|------------------------------------------------------------|--------|----------------|-----------------------------------------------|
| 25℃ 60%RH                                                  | 36 カ月  | SP 包装          | ほとんど変化は認められなかった                               |
| 25℃ 75%RH                                                  | 24 時間  | ガラスシャーレ<br>開 放 | ほとんど変化は認められなかった                               |
| 40℃ 75%RH                                                  | 6 カ月   | SP 包装          | ほとんど変化は認められなかった                               |
| 50℃                                                        | 3 カ月   | SP 包装          | ほとんど変化は認められなかった                               |
| 近紫外・白色蛍光灯<br>(照度 3,000Lux ;<br>強度 50 μ W/cm <sup>2</sup> ) | 600 時間 | ガラスシャーレ<br>開 放 | 分解物が約 0.04%生成したが、その他の試験項目についてはほとんど変化は認められなかった |

## 4. 混入する可能性のある夾雑物

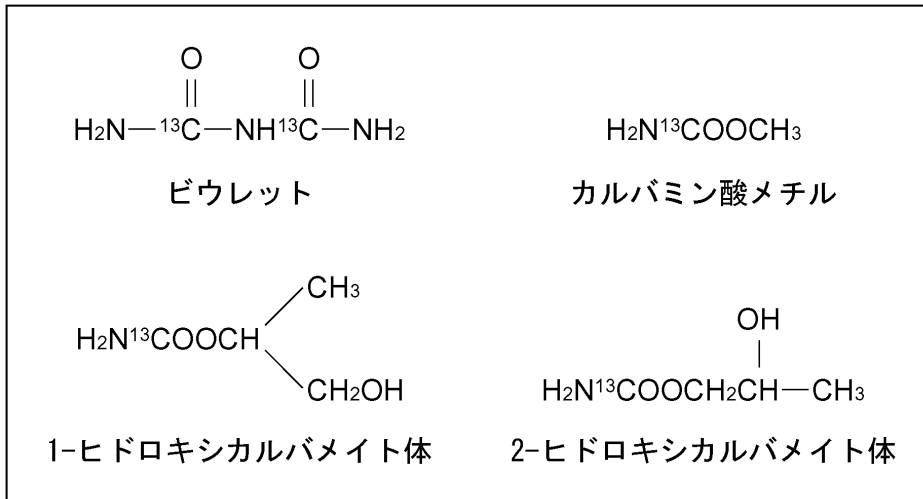


図2 混入する可能性のある夾雑物

## 5. 製剤中の有効成分の確認試験法

本品中の尿素 ( $^{13}\text{C}$ ) をアセトニトリルで抽出した後、薄層クロマトグラフ法（シリカゲル薄層板、メタノール/酢酸エチル混液（1：1））で試験し、薄層板に発色試液\*を噴霧する時、標準溶液及び試料溶液から得たスポットは赤紫色を呈し、それらの Rf 値は等しい。

\*発色試液：水、水酸化ナトリウム液（1→10）、ペンタシアノニトロシル鉄（Ⅲ）酸ナトリウム液（1→10）及びヘキサシアノ鉄（Ⅲ）酸カリウム液（1→10）をそれぞれ 3：1：1：1 の割合で混合し、室温で 20 分間放置する。この液及びアセトンを 1：1 の割合で混ぜる。

## 6. 製剤中の有効成分の定量法

HPLC 法により定量する。

## 7. 容器の材質

SP：アルミ箔、セロハン

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

ヘリコバクター・ピロリの感染診断

### 2. 用法及び用量

通常、成人には、尿素 ( $^{13}\text{C}$ ) として 100mg (1錠) を空腹時に経口投与する。

[標準的な  $^{13}\text{C}$ -尿素呼気試験法]

- (1) ユービット錠 100mg の服用前に呼気を採取する。
- (2) ユービット錠 100mg (1錠) をつぶしたりせず、空腹時に水 100mL とともに噛まずに速やかに (5秒以内に) 嚥下する。
- (3) 服用後左側臥位の姿勢を 5分間保ち、その後は座位の姿勢を保つ。
- (4) ユービット錠 100mg 服用後 20分に呼気を採取する。
- (5) 服用前と服用後の呼気中  $^{13}\text{CO}_2$  ( $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$  比) を測定し、その変化量 ( $\Delta^{13}\text{C}$ ) を算出し判定する。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床効果

本剤を用いた第Ⅲ相試験では、生検法を組合わせた診断法 (FDA 判定基準 : 1995年<sup>8)</sup> 注1) をもとに診断した *H. pylori* 感染者 130名及び非感染者 124名を対象に  $^{13}\text{C}$ -尿素呼気試験を行った。質量分析法で呼気中  $^{13}\text{CO}_2$  を測定した結果、カットオフ値 2.5‰、呼気採取時間 20分において、感度 97.7%、特異度 98.4%及び正診率 98.0%であった (表4)<sup>9)</sup>。また、本試験において、赤外分光法と質量分析法で測定した呼気中  $\Delta^{13}\text{C}$  値 (2,542ポイント) を比較すると、その値はよく一致した (図3)<sup>10)</sup>。

表4 FDA判定 (95)<sup>注2)</sup> を基準としたときのユービット錠試験<sup>注3)</sup> の *H. pylori* 感染診断能

|          |    | FDA判定 (95) |     | 計   |
|----------|----|------------|-----|-----|
|          |    | 感染         | 非感染 |     |
| ユービット錠試験 | 陽性 | 127        | 2   | 129 |
|          | 陰性 | 3          | 122 | 125 |
| 計        |    | 130        | 124 | 254 |

感度 : 97.7% [95%CI<sup>注4)</sup> : (93.4-99.5) ]

特異度 : 98.4% [95%CI : (94.3-99.8) ]

正診率 : 98.0% [95%CI : (95.5-99.4) ]

注1) FDA判定基準 : 1995年<sup>8)</sup>

#### ・感染症例

- ①培養法が陽性、あるいは
- ②培養法が陰性又は未実施であれば迅速ウレアーゼ試験、組織鏡検法がともに陽性

#### ・非感染症例

培養法が陽性の症例を除き、3法 (培養法、迅速ウレアーゼ試験、組織鏡検法) のうち2法以上が陰性

#### ・その他症例 (評価不能症例)

感染症例、非感染症例に該当しない症例

注2) FDA判定 (95) : FDA判定基準 : 1995年に従った *H. pylori* 感染判定結果

注3) ユービット錠試験 : ユービット錠 100mg を用いた  $^{13}\text{C}$ -尿素呼気試験法

注4) 95%CI : 95% confidence interval, 95%信頼区間

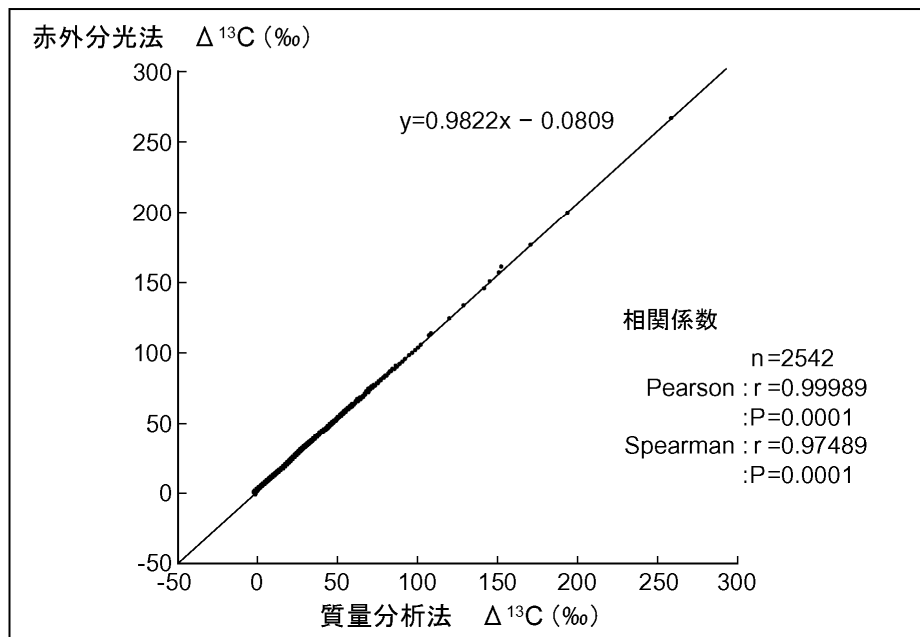


図3 赤外分光法と質量分析法の $\Delta^{13}\text{C}$ 比較 (2542 サンプル)

[参考]

① ユービット錠試験とユービット顆粒試験<sup>注5)</sup>の正診率の比較<sup>11)</sup>

ユービット錠試験とユービット顆粒試験が評価可能であった 250 例において、ユービット錠試験の正診率からユービット顆粒試験の正診率を引いて、両者の正診率の差及びその両側 95% CI を McNemar 検定の信頼区間法を用いて算出した結果を示した (表 5)。ユービット錠試験とユービット顆粒試験の正診率の差は 0.4% で、その両側 95% CI は -1.7~2.5% と 0 をまたがっていた。

表5 ユービット錠試験とユービット顆粒試験の正診率の比較

|               |     | FDA 判定 (95) |     | 計   | 正診率 (%)<br>(95%CI)   | 正診率の差* (%)<br>(95%CI) |
|---------------|-----|-------------|-----|-----|----------------------|-----------------------|
|               |     | 感染          | 非感染 |     |                      |                       |
| ユービット錠<br>試験  | 陽 性 | 124         | 2   | 126 | 98.0%<br>(95.4-99.4) | 0.4%<br>(-1.7-2.5)    |
|               | 陰 性 | 3           | 121 | 124 |                      |                       |
|               | 計   | 127         | 123 | 250 |                      |                       |
| ユービット顆粒<br>試験 | 陽 性 | 124         | 3   | 127 | 97.6%<br>(94.9-99.1) |                       |
|               | 陰 性 | 3           | 120 | 123 |                      |                       |
|               | 計   | 127         | 123 | 250 |                      |                       |

\* : ユービット錠試験の正診率－ユービット顆粒試験の正診率

注5) ユービット顆粒試験：ユービット顆粒を用いた $^{13}\text{C}$ -尿素呼気試験法、またユービット顆粒としたのは、ユービット錠100mgと区別するためである。

② ユービット錠試験とユービット顆粒試験の呼気反応曲線の比較<sup>9)</sup>

ユービット錠試験が評価可能であった 254 例及びユービット顆粒試験が評価可能であった 251 例を FDA 判定基準：1995 年に従って *H. pylori* 感染、非感染に分類し、ユービット錠試験及びユービット顆粒試験の呼気反応を示した (図 4)。

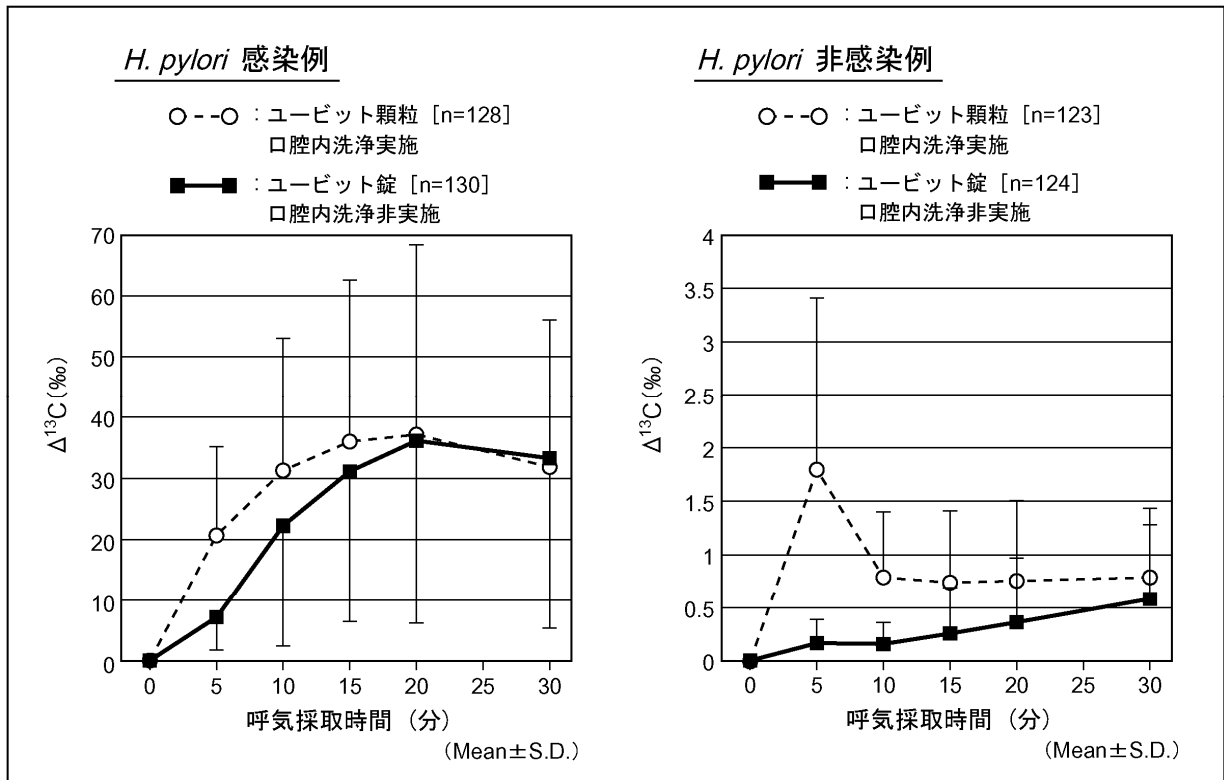


図 4 ユービット錠試験とユービット顆粒試験の呼気反応曲線の比較

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験<sup>12)</sup>

尿素 ( $^{13}\text{C}$ ) を健康成人男子 30 名を 10 名ずつの 3 群に分け、100mg (承認用量)、200mg (承認用量の 2 倍) 及び 300mg (承認用量の 3 倍) を単回経口投与した結果、自覚症状、血圧、心拍数及び臨床検査所見に影響は認められなかった。

注意：本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人には、尿素 ( $^{13}\text{C}$ ) として 100mg (1 錠) を空腹時に経口投与する。」です。

(3) 探索的試験：用量反応探索試験<sup>13)</sup>

胃炎、胃潰瘍及び十二指腸潰瘍患者 39 名に対して、*H. pylori* 感染の診断に必要な尿素 ( $^{13}\text{C}$ ) の至適投与量について 100mg を中心に 50mg、100mg 並びに 150mg の 3 用量を検討した。なお、この試験では尿素 ( $^{13}\text{C}$ ) 投与後の姿勢は、座位で行った。50mg 群では幽門部、胃体部とも迅速ウレアーゼ試験陽性例の  $\Delta^{13}\text{C}$  が 1 例低値を示し、偽陰性になる可能性が示された (図 5)。100mg 群では幽門部陰性、胃体部陽性の症例のうち 1 例が低値を示し、胃体部のみ陽性の症例を偽陰性とする可能性が示唆された (図 6)。150mg 群では胃体部のみ陽性の 1 例も含め  $\Delta^{13}\text{C}$  は非感染例より高値であった (図 7)。

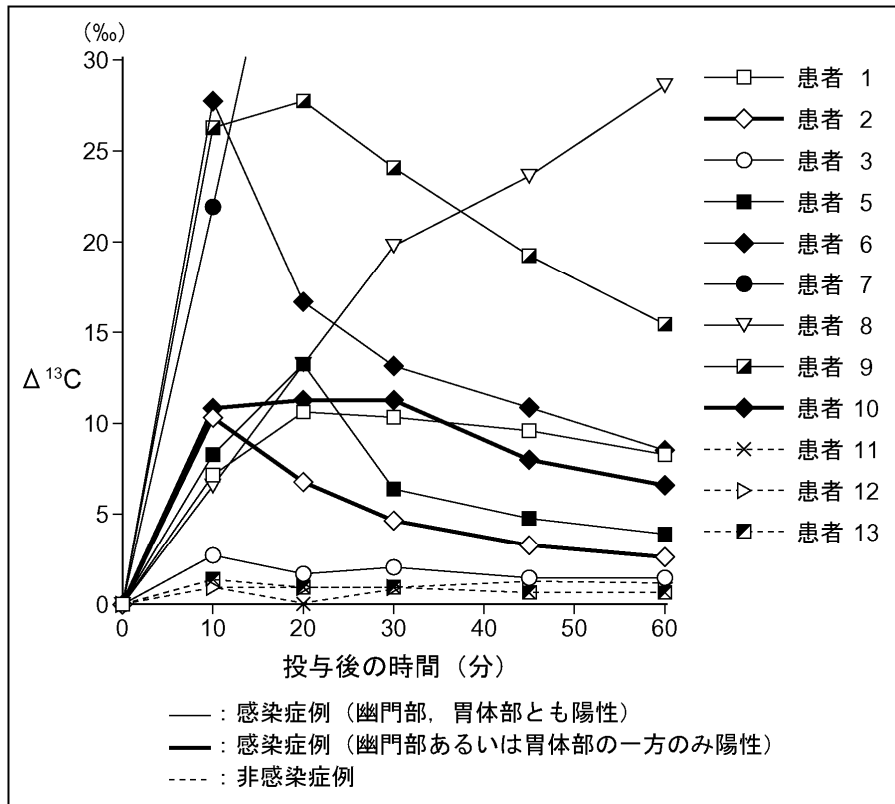


図 5 尿素 ( $^{13}\text{C}$ ) 50mg 群の呼気中  $^{13}\text{CO}_2$  の変化量 ( $\Delta^{13}\text{C}$ )

注意：本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人には、尿素 ( $^{13}\text{C}$ ) として 100mg (1錠) を空腹時に経口投与する。」です。

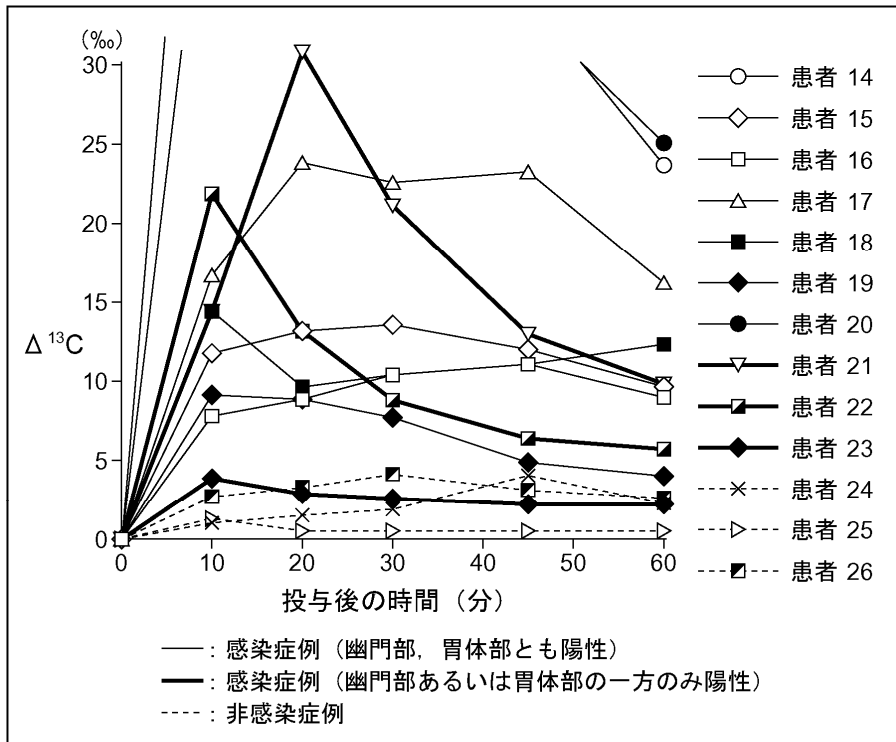


図 6 尿素 ( $^{13}\text{C}$ ) 100mg 群の呼気中  $^{13}\text{CO}_2$  の変化量 ( $\Delta^{13}\text{C}$ )

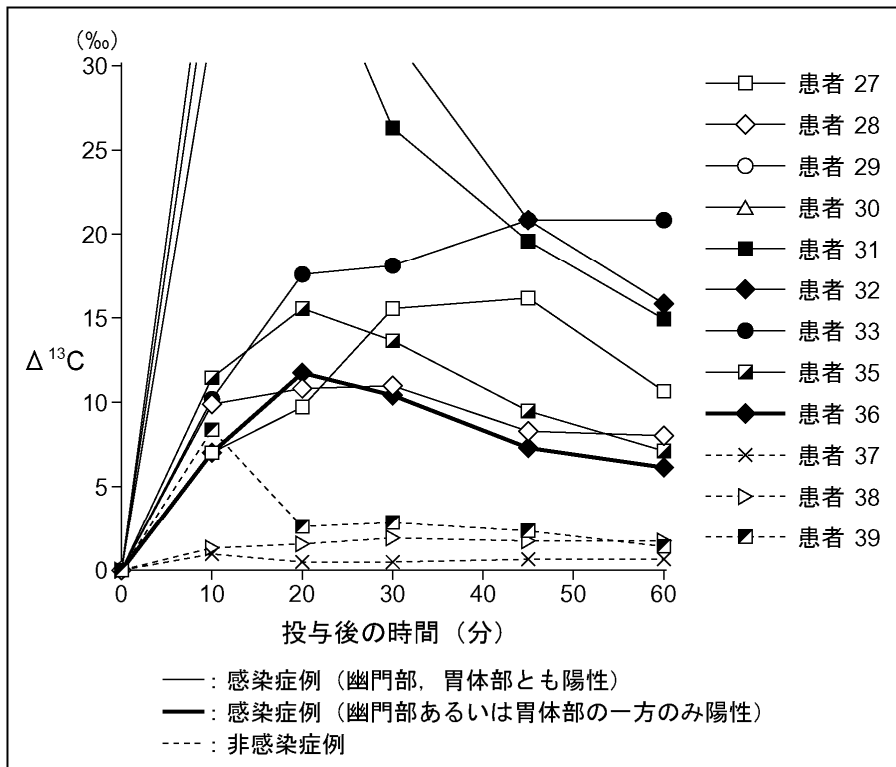


図 7 尿素 ( $^{13}\text{C}$ ) 150mg 群の呼気中  $^{13}\text{CO}_2$  の変化量 ( $\Delta^{13}\text{C}$ )

注意：本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人には、尿素 ( $^{13}\text{C}$ ) として 100mg (1錠) を空腹時に経口投与する。」です。

これらの結果から、尿素 ( $^{13}\text{C}$ ) 100mg で幽門部に *H. pylori* が感染している場合には検出できたこと、また、下記の【参考】臨床薬理試験の結果、左側臥位にすると座位に比べ  $\Delta^{13}\text{C}$  値が高値を示した (図 8 参照) ことから、胃体部に感染している場合には、尿素 ( $^{13}\text{C}$ ) を服用後、体位を変換することにより検出できると考え、用量は尿素 ( $^{13}\text{C}$ ) として 100mg が適当と判断した。

【参考】

臨床薬理試験

(1) ユービット顆粒開発時の試験成績

$^{13}\text{C}$ -尿素呼気試験に及ぼす 1) 姿勢、及び 2) 口腔内洗浄の影響について検討した。

1) 姿勢 (座位、左側臥位及び仰臥位) の影響 <sup>7)</sup>

ユービット顆粒服用後の姿勢に関係なく、どの呼気採取時間においても *H. pylori* 抗体陽性群と陰性群との  $\Delta^{13}\text{C}$  の差は明らかであったが、抗体陽性群の  $\Delta^{13}\text{C}$  は、左側臥位、仰臥位、座位の順に高値を示したことから、ユービット顆粒服用後、体位変換を行い胃全体へ接触させることが望ましいと考えられた (図 8)。

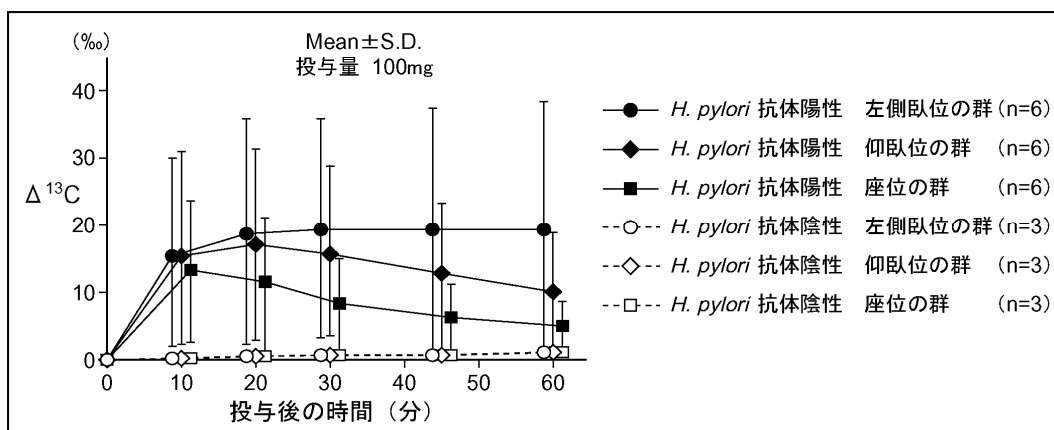


図 8 姿勢の影響

2) ユービット顆粒の口腔内洗浄の影響 <sup>7)</sup>

溶液服用後の口腔内洗浄において、 $\Delta^{13}\text{C}$  は口腔内洗浄しない群が洗浄した群に比べ高値を示し、明らかな差が認められた (図 9)。このことは、口腔内に存在する常在菌のウレアーゼ活性によるものと思われ、溶液服用直後の口腔内洗浄により口腔内に残存する尿素 ( $^{13}\text{C}$ ) を排除することは重要であると考えられた。

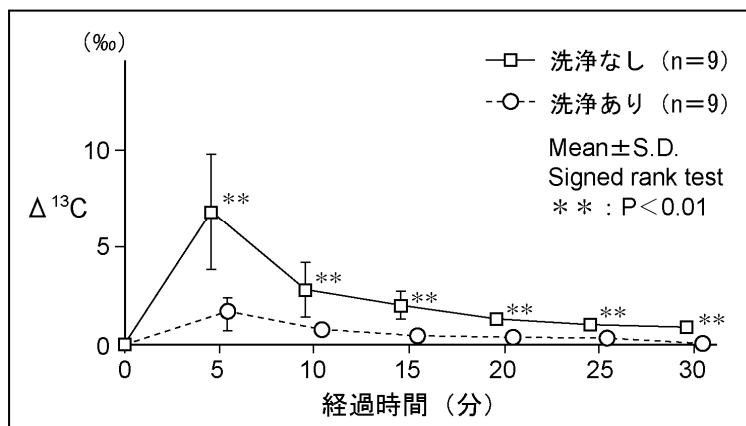


図 9 口腔内洗浄の影響 : 尿素 ( $^{13}\text{C}$ ) 100mg 液適量を口腔内に含み、吐き出した際の呼気反応

## (2) ユービット錠 100mg の検討

ユービット錠試験に及ぼす口腔内洗浄の影響<sup>14)</sup>について検討した。

本剤における口腔内洗浄の影響を健康成人男子（ユービット錠試験で判定した *H. pylori* 陰性者 14 例及び *H. pylori* 陽性者 6 例、計 20 例）を対象に 2 期 2 用法の交差比較試験（オープン）とした。

*H. pylori* 陰性者では  $\Delta^{13}\text{C}$  値の最大値は、各呼気採取時間を通して、口腔内洗浄「非実施」では 1.07‰、口腔内洗浄「実施」では 1.26‰であり、口腔内洗浄の影響は観察されなかった。また、*H. pylori* 陽性者ではユービット錠 100mg 服用後 20 分の  $\Delta^{13}\text{C}$  は、口腔内洗浄「実施」、「非実施」に関わらずすべての値が判定基準の 2.5‰以上であった。このことから、ユービット錠試験において服用後の口腔内洗浄は不要であることが示された。

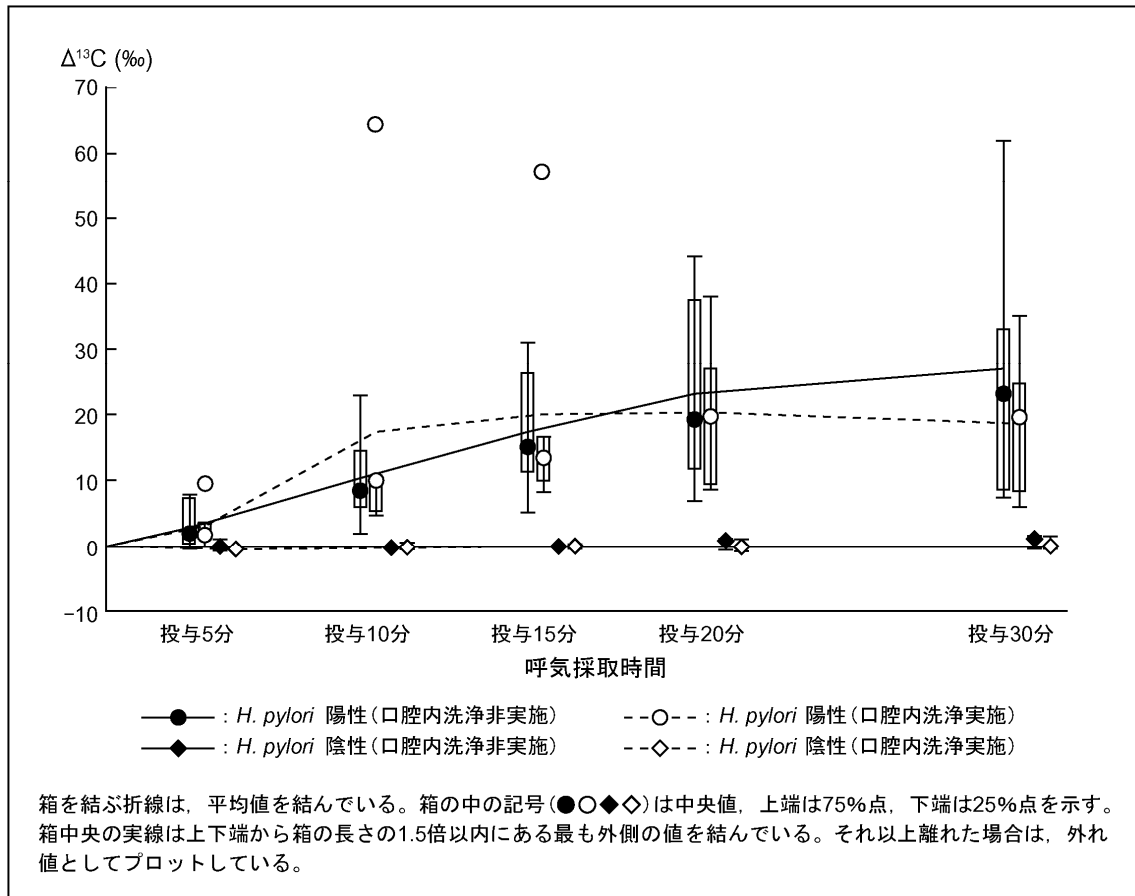


図 10 ユービット錠 100mg 服薬後の  $\Delta^{13}\text{C}$  値の時間的推移に及ぼす口腔内洗浄の影響

## (4) 検証的試験

## 1) 無作為化平行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験<sup>9)</sup>

ユービット錠試験とユービット顆粒試験の同等性

ユービット錠試験とユービット顆粒試験が評価可能であった 250 例におけるユービット顆粒試験の判定結果を基準としたユービット錠試験の *H. pylori* 感染診断能を示した (表 6)。ユービット錠 100mg あるいはユービット顆粒服用後 20 分の  $\Delta^{13}\text{C}$  が 2.5‰以上を *H. pylori* 陽性とし、2.5‰未満を陰性とした。ユービット顆粒試験の判定結果を基準にしたユービット錠試験の診断能は、感度 96.9%、特異度 97.6%、正診率 97.2%であった。正診率の推定値が 95%以上、かつ正診率の両側 95%CI の下限が 90%以上であったことからユービット錠 100mg とユービット顆粒は臨床的に同等と評価した。

表 6 ユービット顆粒試験を基準としたときのユービット錠試験の *H. pylori* 感染診断能

|              |     | ユービット顆粒試験 |     | 計   |
|--------------|-----|-----------|-----|-----|
|              |     | 陽 性       | 陰 性 |     |
| ユービット錠<br>試験 | 陽 性 | 123       | 3   | 126 |
|              | 陰 性 | 4         | 120 | 124 |
| 計            |     | 127       | 123 | 250 |

感 度：96.9% [95%CI：(92.1-99.1)]

特異度：97.6% [95%CI：(93.0-99.5)]

正診率：97.2% [95%CI：(94.3-98.9)]

## 3) 安全性試験

該当資料なし

## 4) 患者・病態別試験

該当資料なし

## [参考]

## 探索的試験

ユービット錠試験の各呼気採取時間における *H. pylori* 感染診断能<sup>9)</sup>

ユービット錠試験が評価可能であった 254 例において、FDA 判定 (95) を基準として、各呼気採取時間 (5 分、10 分、15 分、20 分、30 分) ごとに、判定基準：「 $\Delta^{13}\text{C}$ ：2.5‰以上を *H. pylori* 陽性と判定する。」に従ってユービット錠試験の感度、特異度及び正診率を算出した (表 7)。その結果、ユービット錠 100mg 服用後の各時間の正診率は、5 分：79.5%、10 分：96.1%、15 分：97.6%、20 分：98.0%及び 30 分：98.0%であった。

表7 各呼気採取時間におけるユービット錠試験の *H. pylori* 感染診断能  
 -FDA 判定 (95)<sup>8)</sup> を基準として-

| ユービット錠試験 |     | FDA 判定 (95) |     | 計   | 感 度 (95%CI)<br>特異度 (95%CI)<br>正診率 (95%CI) | 陽 性<br>適中率<br>(%) | 陰 性<br>適中率<br>(%) |
|----------|-----|-------------|-----|-----|-------------------------------------------|-------------------|-------------------|
|          |     | 感 染         | 非感染 |     |                                           |                   |                   |
| 服用 5 分後  | 陽 性 | 78          | 0   | 78  | 60.0 (51.1-68.5)                          | 100               | 70.5              |
|          | 陰 性 | 52          | 124 | 176 | 100.0 (97.1-100.0)                        |                   |                   |
|          | 計   | 130         | 124 | 254 | 79.5 (74.0-84.3)                          |                   |                   |
| 服用 10 分後 | 陽 性 | 120         | 0   | 120 | 92.3 (86.3-96.3)                          | 100               | 92.5              |
|          | 陰 性 | 10          | 124 | 134 | 100.0 (97.1-100.0)                        |                   |                   |
|          | 計   | 130         | 124 | 254 | 96.1 (92.9-98.1)                          |                   |                   |
| 服用 15 分後 | 陽 性 | 126         | 2   | 128 | 96.9 (92.3-99.2)                          | 98.4              | 96.8              |
|          | 陰 性 | 4           | 122 | 126 | 98.4 (94.3-99.8)                          |                   |                   |
|          | 計   | 130         | 124 | 254 | 97.6 (94.9-99.1)                          |                   |                   |
| 服用 20 分後 | 陽 性 | 127         | 2   | 129 | 97.7 (93.4-99.5)                          | 98.4              | 97.6              |
|          | 陰 性 | 3           | 122 | 125 | 98.4 (94.3-99.8)                          |                   |                   |
|          | 計   | 130         | 124 | 254 | 98.0 (95.5-99.4)                          |                   |                   |
| 服用 30 分後 | 陽 性 | 127         | 2   | 129 | 97.7 (93.4-99.5)                          | 98.4              | 97.6              |
|          | 陰 性 | 3           | 122 | 125 | 98.4 (94.3-99.8)                          |                   |                   |
|          | 計   | 130         | 124 | 254 | 98.0 (95.5-99.4)                          |                   |                   |

## (5) 治療的使用

## 1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

該当資料なし

## 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  
該当しない

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

(2) 薬効を裏付ける試験成績

[<sup>13</sup>C-尿素呼気試験の原理]

*H. pylori* は高いウレアーゼ活性を有している。

安定同位元素<sup>13</sup>Cで標識された本剤をヒトに経口投与すると、胃内に*H. pylori* が存在する場合は、そのウレアーゼ活性によって本剤は<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>とNH<sub>3</sub>に分解され、<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>は血中に移行した後、呼気中に排出される。

<sup>13</sup>C-尿素呼気試験は、この原理を応用して尿素（<sup>13</sup>C）服用後の呼気中<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>濃度の変化を測定することにより、*H. pylori*の存在を検出する方法である。

## 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

該当しない

#### (2) 最高血中濃度到達時間

表8 T<sub>max</sub> (18頁) 参照

#### (3) 通常用量での血中濃度

尿素 (<sup>13</sup>C) を健康成人男子に100mg (承認用量)、200mg (承認用量の2倍) 及び300mg (承認用量の3倍) を単回経口投与した場合、内因性を除いた血清中尿素 (<sup>13</sup>C) のC<sub>max</sub>は投与量に依存して増加した<sup>12)</sup>。投与前の内因性<sup>13</sup>C-尿素は2.1~6.8 μg/mLであり、尿素 (<sup>13</sup>C) 300mg投与後のC<sub>max</sub>は9.9~14.5 μg/mLであった。

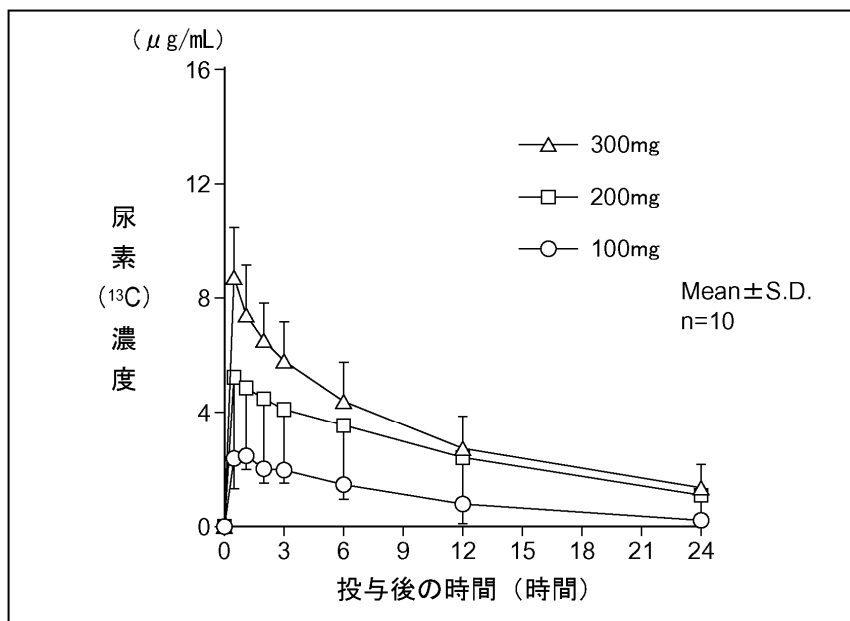


図11 健康成人における尿素 (<sup>13</sup>C) 単回投与後の内因性<sup>13</sup>C-尿素を除いた血清中薬物濃度推移

注意：本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人には、尿素 (<sup>13</sup>C) として 100mg (1錠) を空腹時に経口投与する。」です。

#### (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

表 8 健康成人における尿素 ( $^{13}\text{C}$ ) 単回投与後の薬動学的パラメータ<sup>12)</sup>

| <i>H. pylori</i> 抗体価 | $T_{\max}$<br>(hr) | $C_{\max}$<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | $t_{1/2}$<br>(hr) | $AUC_{0-24\text{hr}}$<br>( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ ) |
|----------------------|--------------------|------------------------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------|
| 陽 性                  | 0.6 $\pm$ 0.2      | 2.3 $\pm$ 0.5                      | 7.7 $\pm$ 1.7     | 21.3 $\pm$ 5.4                                              |
| 陰 性                  | 1.1 $\pm$ 1.1      | 3.0 $\pm$ 0.8                      | 5.7 $\pm$ 1.6     | 24.1 $\pm$ 13.4                                             |

数値は全て内因性の尿素 ( $^{13}\text{C}$ ) を除いた値(Mean $\pm$ S.D., n=5)

## (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

該当資料なし

## (3) 消失速度定数

該当資料なし

## (4) クリアランス

該当資料なし

## (5) 分布容積

該当資料なし

## (6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

[参考：イヌ]

6.6%<sup>15)</sup>

## 3. 吸収

該当資料なし

[参考：ラット]

ラットに $^{14}\text{C}$ -尿素2mg/kgを単回経口投与したときの尿中及び胆汁中排泄率はそれぞれ88.7%及び0.6%であった。糞中には排泄が認められず、消化管内容物及び体内にも放射能が認められなかったことからほぼ全量吸収されたと推察された<sup>16)</sup>。

## 4. 分布

該当資料なし

[参考：ラット]

$^{14}\text{C}$ -尿素経口投与後のラットにおいて、薬物は速やかに各組織に分布し、血清が最高濃度を示した1時間では腎臓に最も高い濃度(2~3倍)が認められ、脳内、延髄、気管、腸、脂肪及び骨は血清中濃度より低い値を示した。他の組織は血清とほぼ同じかあるいは低い値を示した。経口投与後1あるいは4時間で各組織とも最大を示した後、投与後24時間でほとんど消失した。また、組織内への蓄積性は認められなかった<sup>17)</sup>。

## (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

[参考：ラット]

妊娠18～19日のラットに<sup>14</sup>C-尿素を0.86g/kg単回皮下投与した。母獣の肝、大腿筋及び胎児中濃度は、投与後2時間でそれぞれほぼ同値を示した。尿素は自由にラットの胎盤を通過し拡散した<sup>17)</sup>。

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

(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

「4. 分布」の項（18頁）参照

5. 代謝

尿素は生体における含窒素化合物の最終代謝産物であり、体内では代謝されないため以下の項目には該当しない。

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当しない

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種とその比率

該当しない

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当しない

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当しない

6. 排泄

(1) 排泄部位

腎臓<sup>12)</sup>

(2) 排泄率

[海外データ]

*H. pylori* 非感染者（7例）に、一晩絶食後、20mLの水に溶解した<sup>14</sup>C-尿素（尿素として51～55mg）を単回経口投与した時、投与後3日目までの<sup>14</sup>Cの尿中排泄率は約90%であった<sup>18)</sup>。

## (3) 排泄速度

健康成人に尿素 ( $^{13}\text{C}$ ) を100mg、200mg及び300mg単回経口投与したとき、24時間後の尿中の平均 $^{13}\text{C}$ -尿素総排泄量はそれぞれ412mg、550mg及び504mgであり用量依存性は認められなかった。尿中 $^{13}\text{C}$ -尿素総排泄量は、投与によるものと内因性の $^{13}\text{C}$ -尿素排泄量 (150~300mg) が加算されている<sup>12)</sup>。

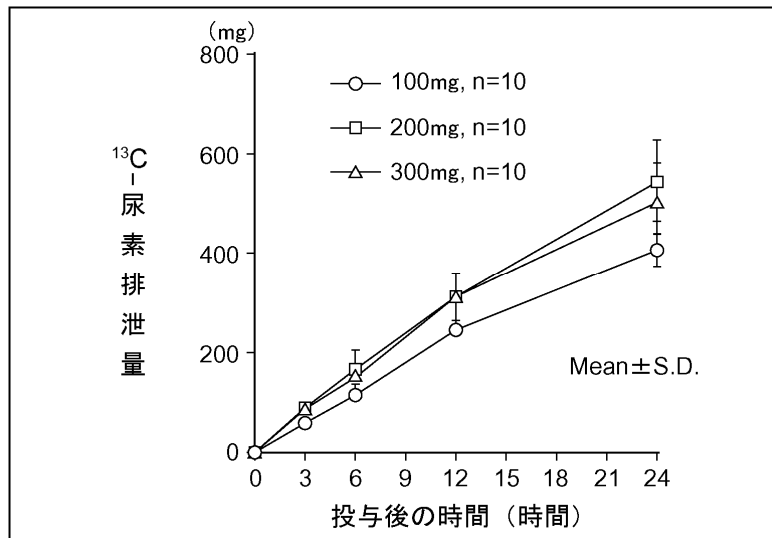


図12 健康成人における尿素 ( $^{13}\text{C}$ ) 単回投与後の累積尿中 $^{13}\text{C}$ -尿素排泄量

注意：本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人には、尿素 ( $^{13}\text{C}$ ) として 100mg (1錠) を空腹時に経口投与する。」です。

[参考：ラット]

ラットに $^{14}\text{C}$ -尿素を2mg/kg単回経口投与したとき、投与後24時間までに尿中へ93.9±0.6%、呼気中へ5.7±2.4%の合計99.6±1.8%が全量投与に対し排泄された。イヌに $^{14}\text{C}$ -尿素を2mg/kg単回経口投与したとき、投与後24時間までに尿中へ80.8±5.3%、糞中へ0.3±0.3%、呼気中へ13.9±2.8%の合計95.0±3.4%が全量投与に対し排泄された<sup>15)</sup>。

## 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) 直接血管灌流

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

該当しない

## 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

本剤あるいはユービット顆粒分包100mgを投与した安全性評価対象例1,144例中8例（0.7%）に副作用が認められている（承認時）。

また、ユービット顆粒分包100mgの使用成績調査において、調査症例3,500例中5例（0.14%）に副作用が認められている（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頻度の算出できない副作用を含む。

## 1) 重大な副作用と初期症状

該当しない

## 2) その他の副作用

表9 その他の副作用（ユービット顆粒分包100mgあるいはユービット錠100mg）

| 種類/頻度             | 0.5%未満                 | 頻度不明* |
|-------------------|------------------------|-------|
| 過敏症 <sup>注)</sup> | 発疹                     | 蕁麻疹   |
| 消化器               | 腹部膨満感、下痢、心窩部不快感、<br>悪心 | 嘔吐    |
| その他               | 血清カリウム値の上昇             |       |

注)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。

\*:自発報告において認められた副作用のため頻度不明。

## (2) 項目別副作用発現率及び臨床検査値異常一覧

表 10 副作用発現頻度一覧

| 時期         | 承認時                 |                  | 市販後調査<br>の累計 <sup>注)</sup> | 合計       |
|------------|---------------------|------------------|----------------------------|----------|
|            | ユービット<br>顆粒分包 100mg | ユービット<br>錠 100mg |                            |          |
| 調査施設数      | 54                  | 11               | 355                        | 401      |
| 調査症例数      | 865                 | 279              | 3,500                      | 4,644    |
| 副作用等の発現症例数 | 1                   | 7                | 5                          | 13       |
| 副作用等の発現件数  | 3                   | 8                | 7                          | 18       |
| 副作用等の発現症例率 | 0.12%               | 2.51%            | 0.14%                      | 0.28%    |
| 副作用等の種類    | 副作用発現件数 (%)         |                  |                            |          |
| 代謝及び栄養障害   |                     |                  |                            |          |
| 低カリウム血症    | —                   | —                | 1 (0.03)                   | 1 (0.02) |
| 胃腸障害       |                     |                  |                            |          |
| 腹部膨満       | 1 (0.12)            | 2 (0.72)         | —                          | 3 (0.06) |
| 下痢         | 1 (0.12)            | 1 (0.36)         | —                          | 2 (0.06) |
| 消化不良       | —                   | —                | 1 (0.03)                   | 1 (0.02) |
| 軟便         | —                   | 1 (0.36)         | —                          | 1 (0.02) |
| 悪心         | —                   | —                | 1 (0.03)                   | 1 (0.02) |
| 心窩部不快感     | 1 (0.12)            | —                | —                          | 1 (0.02) |
| 皮膚及び皮下組織障害 |                     |                  |                            |          |
| 薬疹         | —                   | —                | 1 (0.03)                   | 1 (0.02) |
| 臨床検査       |                     |                  |                            |          |
| 血中カリウム増加   | —                   | 2 (0.72)         | —                          | 2 (0.04) |
| ヘマトクリット減少  | —                   | —                | 1 (0.03)                   | 1 (0.02) |
| ヘモグロビン減少   | —                   | —                | 1 (0.03)                   | 1 (0.02) |
| 白血球数減少     | —                   | 1 (0.36)         | —                          | 1 (0.02) |
| 白血球数増加     | —                   | 1 (0.36)         | 1 (0.03)                   | 2 (0.04) |

注) ユービット顆粒分包 100mg の使用成績調査

## (3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当しない

## (4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

## 9. 高齢者への投与

該当しない

## 10. 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及び授乳中の婦人には、診断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。

(妊娠中及び授乳中の婦人への投与に関する安全性は確立していない。)

## 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。(低出生体重児、新生児、乳児又は幼児には使用経験がない。小児には使用経験が少ない。)

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

## 13. 過量投与

該当資料なし

## 14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

## 適用上の注意

服用時：服用に際しては錠剤をつぶしたりせず、嚙まずに速やかに（5秒以内に）嚥下するよう注意すること。〔本剤が口腔内で崩壊すると、口腔内常在菌の影響を受け陽性と判定される可能性がある。なお、本剤を水に投入した時、フィルムコートが剥離し始める時間は5～8秒であった。〕

## 15. その他の注意

該当しない

## 16. その他

## 診断上の注意

- (1) 判定基準：ユービット錠 100mg 服用後 20 分の  $\Delta^{13}\text{C}$ ：2.5%以上を *H. pylori* 陽性と判定する。
- (2)  $^{13}\text{C}$ -尿素呼気試験法における呼気中  $^{13}\text{CO}_2$  の測定は、質量分析法又は同等の性能を有する分析法（赤外分光法等）で実施すること。また、質量分析法及び赤外分光法においては、呼気中の  $\text{CO}_2$  濃度が 1%未満の場合には  $\Delta^{13}\text{C}$  値の再現性が乏しくなることがあり<sup>19)</sup>、 $\Delta^{13}\text{C}$  値の低値領域では判定に影響することがあるので注意すること。
- (3) 感染診断実施上の留意事項： $^{13}\text{C}$ -尿素呼気試験法の判定結果は、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等のプロトンポンプインヒビター（PPI）、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン、テトラサイクリン等の抗生物質、メトロニダゾール、ビスマス製剤及び抗ウレアーゼ活性のあるエカベトナトリウム水和物等のヘリコバクター・ピロリに対する静菌作用を有する薬剤の服用中や中止直後では偽陰性になる可能性があるため、除菌前及び除菌後の感染診断の実施に当たっては、当該静菌作用を有する薬剤投与中止又は終了後 2 週間以上経過していること。
- (4) 除菌後の感染診断（除菌判定）：除菌判定については、除菌治療薬剤投与終了後 4 週以降の時点で実施すること。
- (5) ユービット錠 100mg の第Ⅲ相試験では、約 2.3%（*H. pylori* 感染 130 例中 3 例）の割合で偽陰性が生じたので、臨床症状から *H. pylori* 感染が示唆されるようであれば、別の検査法による判定結果を参考にすること。
- (6) 本剤は錠剤であることから、胃内で十分停滞せず通過する場合や本剤の溶解が遅くなり呼気反応が遅れること等により、陰性と判定される可能性があるため、胃切除を受けた患者等への投与には注意すること<sup>20)</sup>。
- (7) 無酸症の患者の場合<sup>21)</sup>、及び *Helicobacter heilmanii* 等ウレアーゼ活性を有する細菌が胃内に生息する患者の場合<sup>22,23)</sup>、陽性と判定される可能性があるので注意すること。
- (8) 胃内の *H. pylori* の菌体数と  $^{13}\text{C}$ -尿素呼気試験法の結果（ $\Delta^{13}\text{C}$  値）の相関は確立していない。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 一般薬理

一般薬理として、一般状態及び行動、中枢神経系、自律神経系及び平滑筋、呼吸及び循環器系、消化器系、水及び電解質代謝に及ぼす影響について、主として尿素 ( $^{13}\text{C}$ ) 1,000mg/kg を経口投与することにより検討した。尿素 ( $^{13}\text{C}$ ) の作用が認められた項目は以下のとおりであった (表 11)<sup>24)</sup>。

表 11 一般薬理

| 試験項目            | 動物              | 実験方法                                 | 結果                                                                                                                     |
|-----------------|-----------------|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 尿量及び尿中電解質に及ぼす影響 | Wistar 系<br>ラット | 17～18 時間絶食後、単回経口投与し、その後 24 時間蓄尿を行った。 | 1,000mg/kg では、尿量及び尿中 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Cl}^-$ 排泄量が増加した。10mg/kg では影響が認められなかった。対照とした日局尿素においても同様であった。 |

### 2. 毒性

尿素 ( $^{13}\text{C}$ ) の安全性については、尿素的毒性試験、安定同位元素  $^{13}\text{C}$  の毒性試験及びヒトでの  $^{13}\text{C}$ -尿素の使用経験に関する文献調査を行い、

- ①尿素 ( $^{13}\text{C}$ ) は生物学的にも尿素と同等であると考えられる。
- ②尿素的毒性は低く、また、ヒトにおいて高用量の使用経験がある。
- ③ $^{13}\text{C}$ -尿素を用いた呼気試験の臨床研究報告が多数あり、安全性は問題となっていない。

こと等から本剤の用法・用量を考慮すると、尿素 ( $^{13}\text{C}$ ) の安全性には問題がなく、更なる毒性試験は不要であると判断した。しかし、自社で合成した尿素 ( $^{13}\text{C}$ ) についても安全性を確認しておくべきとの考えから、ラット単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験を実施し、日局尿素と比較検討した。

#### (1) 単回投与毒性試験<sup>25)</sup>

尿素 ( $^{13}\text{C}$ ) 及び尿素をラットに 2,000mg/kg を単回経口投与したが、雌雄とも死亡例は認められなかった。また、一般状態、体重、摂餌量及び剖検所見のいずれの検査項目ともに異常は認められなかった。

#### (2) 反復投与毒性試験<sup>25)</sup>

ラット (40～1,000mg/kg、経口) 4 週間反復投与毒性試験を行った結果、尿素 ( $^{13}\text{C}$ ) は尿素と同様に特記すべき異常は認められず、無影響量は 1,000mg/kg と推定された。

#### (3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

#### (4) その他の特殊毒性

該当資料なし

## 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  
（SP 包装開封後は速やかに使用すること。）
3. 薬剤取扱い上の注意点  
本剤は処方せん医薬品である。  
注意—医師等の処方せんにより使用すること
4. 承認条件  
該当しない
5. 包装  
ユービット錠 100mg：2 錠・10 錠（SP 包装）
6. 同一成分・同効薬  
ユービット顆粒分包 100mg、ピロニック錠 100mg
7. 国際誕生年月日  
1998 年 12 月 18 日（ユービットの韓国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  
製造承認年月日：2002 年 10 月 3 日  
承認番号：21400AMZ00606000
9. 薬価基準収載年月日  
2002 年 12 月 13 日
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容  
該当しない
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容  
再審査公表年月日：2009 年 6 月 19 日  
再審査結果の内容：「効能・効果」及び「用法・用量」に変更なし
12. 再審査期間  
ユービットの残余期間：2002 年 10 月 3 日～2005 年 6 月 15 日まで
13. 長期投与の可否  
該当しない
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード  
7290005F1037
15. 保険給付上の注意  
該当しない

## XI. 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) Graham, D. Y. et al.: Lancet, **i**, 1174-1177, 1987
- 2) Cutler, A. F. et al.: Gastroenterology, **109**, 136-141, 1995
- 3) Goddard, A. F. et al.: Aliment. Pharmacol. Ther., **11**, 641-649, 1997
- 4) The European Helicobacter Pylori Study Group (EHPSG): Gut, **41**, 8-13, 1997
- 5) Pytko-Polonczyk, J. et al.: J. Physiol. Pharmacol., **47**, 121-129, 1996
- 6) Hillman, J.D. et al.: Arch. Oral. Biol., **30**, 791-795, 1985
- 7) 加藤元嗣ほか：新薬と臨床, **47**(6), 1071-1080, 1998
- 8) FDA Center for Drug Evaluation and Research:Division of anti-infective drug products:Points to consider:Clinical development and labeling of anti-infective drug products, March 1995 Addendum (draft) *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer disease Indication #25
- 9) Ohara, S. et al. : J. Gastroenterol., **39**, 621-628, 2004
- 10) Kato, M. et al. : J. Gastroenterol., **39**, 629-634, 2004
- 11) 池井暢浩ほか：社内資料, 2002
- 12) 浅木 茂ほか：臨床薬理, **27**(3), 607-616, 1996
- 13) 大原秀一ほか：日本消化器病学会雑誌, **93**(8), 530-536, 1996
- 14) 植松俊彦ほか：臨床薬理, **33**(3), 81-84, 2002
- 15) Watanabe, J. et al.: J. Pharm. Dyn., **7**, 294-303, 1984
- 16) 大住孝彦ほか：薬理と治療, **24**(6), 1365-1374, 1996
- 17) Luck, J. M. et al. : Am. J. Physiol., **88**, 230-236, 1929
- 18) Munster, D. J. et al. : Scand. J. Gastroenterol., **28**, 661-666, 1993
- 19) 加藤元嗣ほか：日本消化器病学会雑誌, **98**, 853, 2001
- 20) 加藤元嗣ほか： *Helicobacter pylori*と胃粘膜病変－最新の研究成果－, P151-158, 先端医学社, 1995
- 21) Borriello, S. P. et al. : J. Clin. Pathol., **38**, 946-953, 1985
- 22) McNulty, C. A. M. et al. : J. Clin. Pathol., **42**, 585-591, 1989
- 23) Vaira, D. et al. : J. Clin. Pathol., **41**, 812-813, 1988
- 24) 尾崎 敦ほか：社内資料, 1997
- 25) 岡崎修三ほか：薬理と治療, **24**(4), 759-777, 1996

### 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

表 14 主な外国での発売状況

| 国名     | 会社名                              | 承認年月    | 発売年月     |
|--------|----------------------------------|---------|----------|
| スペイン   | Otsuka Pharmaceutical, S.A.      | 2006年5月 | 2007年11月 |
| フランス   | Otsuka Pharmaceutical France SAS | 2006年3月 | 2009年5月  |
| 韓国     | HBI Co., Ltd.                    | 2004年3月 | 2004年9月  |
| シンガポール | Nagase Singapore (Pte) Ltd.      | 2007年4月 | 2007年8月  |
| マレーシア  | Nagase (Malaysia) Sdn.Bhd.       | 2008年1月 | 2008年9月  |
| タイ     | Renown Technical Co., Ltd.       | 2005年4月 | 2009年1月  |

(2010年5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

ユービット錠 100mg インタビューフォーム

---

|          |     |          |
|----------|-----|----------|
| 2002年12月 | 1-0 | (新様式第1版) |
| 2003年5月  | 1-1 |          |
| 2004年3月  | 2-0 | (改訂第2版)  |
| 2005年7月  | 3-0 | (改訂第3版)  |
| 2008年8月  | 4-0 | (改訂第4版)  |
| 2009年9月  | 5-0 | (改訂第5版)  |
| 2010年5月  | 6-0 | (改訂第6版)  |