

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
薬価取載	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と締めること。)

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. 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

- 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、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) トランサミン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ため、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

- (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。]

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} (μ g/L)	t _{1/2} (時間)	AUC _{24h} (μ g/L·h)
ムコスタ錠100mg	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

(平均値 \pm 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、0.05~5 μ g/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^{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)}

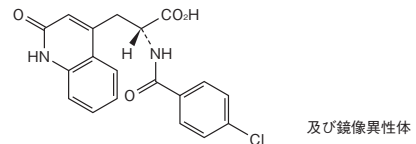
*Helicobacter pylori*によるヒト胃粘膜上皮細胞からのインターロイキン-8(IL-8)産生増加を抑制する。また、上皮細胞内のNF- κ Bの活性化及びIL-8 mRNAの発現を抑制する(*in vitro*)。

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

構造式：



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℃(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(12), 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
 品川グラウンドセントラルタワー
 電話 0120-189-840
 FAX 03-6717-1414