

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 2018(2019年更新版)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

レバミピド錠100mg「クニヒロ」

Rebamipide Tablets 100mg [KUNIHIRO]

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1錠中 レバミピド(日局) 100mg
一般名	和名 : レバミピド 洋名 : Rebamipide
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日 : 2014年8月15日 薬価基準収載年月日 : 2014年12月12日 発売年月日 : 2014年12月12日
製造・販売会社名	皇漢堂製薬株式会社
担当者の連絡先	TEL:
問い合わせ窓口	皇漢堂製薬株式会社 学術担当 TEL:0120-023-706 FAX:06-6482-7492 受付時間 平日9:00~17:00(土、日、祝日を除く) 医療関係者向けホームページ https://www.kokando.co.jp/medical_personnel.html

本IFは2024年3月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

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<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

医薬品インタビューフォーム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

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)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り、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IF と略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目1	7. 排泄
1. 開発の経緯	8. トランスポーターに関する情報
2. 製品の治療学的特性	9. 透析等による除去率
3. 製品の製剤学的特性	10. 特定の背景を有する患者
4. 適正使用に関して周知すべき特性	11. その他
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目14
6. RMPの概要	1. 警告内容とその理由
II. 名称に関する項目2	2. 禁忌内容とその理由
1. 販売名	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由
2. 一般名	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由
3. 構造式又は示性式	5. 重要な基本的注意とその理由
4. 分子式及び分子量	6. 特定の背景を有する患者に関する注意
5. 化学名(命名法)又は本質	7. 相互作用
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	8. 副作用
III. 有効成分に関する項目3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響
1. 物理化学的性質	10. 過量投与
2. 有効成分の各種条件下における安定性	11. 適用上の注意
3. 有効成分の確認試験法	12. その他の注意
4. 有効成分の定量法	IX. 非臨床試験に関する項目16
IV. 製剤に関する項目4	1. 薬理試験
1. 剤形	2. 毒性試験
2. 製剤の組成	X. 管理的事項に関する項目17
3. 添付溶解液の組成及び容量	1. 規制区分
4. 力価	2. 有効期間
5. 混入する可能性のある夾雑物	3. 包装状態での貯法
6. 製剤の各種条件下における安定性	4. 取扱い上の注意
7. 調製法及び溶解後の安定性	5. 患者向け資材
8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	6. 同一成分・同効薬
9. 溶出性	7. 国際誕生年月日
10. 容器・包装	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日
11. 別途提供される資材類	9. 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
12. その他	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容
V. 治療に関する項目7	11. 再審査期間
1. 効能又は効果	12. 投薬期間制限に関する情報
2. 効能又は効果に関連する注意	13. 各種コード
3. 用法及び用量	14. 保険給付上の注意
4. 用法及び用量に関連する注意	XI. 文献18
5. 臨床成績	1. 引用文献
VI. 薬効薬理に関する項目9	2. その他の参考文献
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	XII. 参考資料20
2. 薬理作用	1. 主な外国での発売状況
VII. 薬物動態に関する項目11	2. 海外における臨床支援情報
1. 血中濃度の推移	XIII. 備考21
2. 薬物速度論的パラメータ	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報
3. 母集団(ポピュレーション)解析	2. その他の関連資料
4. 吸収	
5. 分布	
6. 代謝	

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

レバミピド錠は、胃炎・胃潰瘍治療剤であり、本邦では 1990 年に上市されている。

レバミピド錠100mg「クニヒロ」は皇漢堂製薬株式会社が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2014年8月に承認を取得、2014年12月に薬価基準収載された。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、胃潰瘍及び急性胃炎・慢性胃炎の急性増悪期の胃粘膜病変の治療薬で、用法は、「1 日 3 回投与」である。（「V. 治療に関する項目」参照）
- (2) レバミピドは、内因性プロスタグランジン増加や胃粘液量増加などによる胃粘膜保護作用、損傷胃粘膜の治癒促進作用やフリーラジカル抑制や炎症性サイトカイン産生抑制などにより胃粘膜の炎症を抑制する作用が認められている。（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）
- (3) 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、白血球減少、血小板減少、肝機能障害、黄疸が報告されている。（「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目」参照）

3. 製品の製剤学的特性

レバミピド錠 100mg「クニヒロ」は、1 錠中にレバミピド 100mg を含有する白色のフィルムコーティング錠である。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

レバミピド錠 100mg「クニヒロ」

(2) 洋名

Rebamipide Tablets 100mg 「KUNIHIRO」

(3) 名称の由来

「有効成分の一般的名称」+「剤形」+「含量」+「屋号」

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

レバミピド (JAN)レバミピド錠 100mg「クニヒロ」

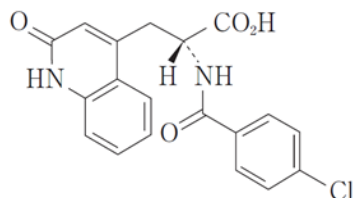
(2) 洋名(命名法)

Rebamipide (JAN)

(3) システム

不明

3. 構造式又は示性式



及び鏡像異性体

4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{19}H_{15}ClN_2O_4$

分子量 : 370.79

5. 化学名(命名法)

(2*RS*)-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

該当資料なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末であり、味は苦い。

(2) 溶解性

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。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)・沸点・凝固点

融点 : 約 291°C (分解)

(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

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。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法・定量法

(1) 確認試験法

日本薬局方レバミピドの確認試験法による。

- 1)紫外可視吸光度測定法
- 2)赤外吸収スペクトル測定法(KBr 錠剤法)
- 3)炎色反応試験(2)

(2) 定量法

日本薬局方「レバミピド」の定量法による。

水酸化カリウム滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

レバミピド錠 100mg「クニヒロ」

:フィルムコーティング錠

(2) 外観及び性状

販売名	色調・性状	外形		
		直径(mm)	厚さ(mm)	質量(mg)
レバミピド錠100mg「クニヒロ」	白色～微黄白色の フィルムコーティング錠			
		8.1	3.4	175

(3) 識別コード

販売名	識別コード	記載箇所
レバミピド錠100mg「クニヒロ」	KSK115	錠剤、PTPシート

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加物

3. 組成・性状	
3.1 組成	
レバミピド錠 100mg「クニヒロ」	
有効成分 (1錠中)	日本薬局方 レバミピド 100mg
添加物	結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

加速試験

PTP包装品及びバラ包装品は、加速条件下で6ヶ月間安定であり、最終包装形態で保存すれば室温で市場流通期間中少なくとも3年間は品質の安定な製剤であると推定された。¹⁾

	保存条件	包装形態	試験項目	結果
加速試験	40±1℃ 75±5%RH 6ヶ月	・PTP包装 ポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔 ・バラ包装 ポリエチレン/ポリプロピレン	・性状 ・確認試験 ・製剤均一性 ・溶出性 ・含量	いずれの試験項目とも規格に適合し、変化は認められなかった。

7. 調製法及び溶解後

の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

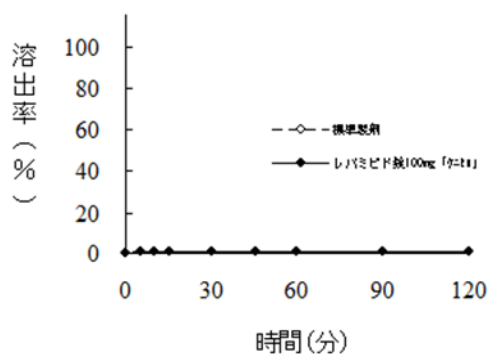
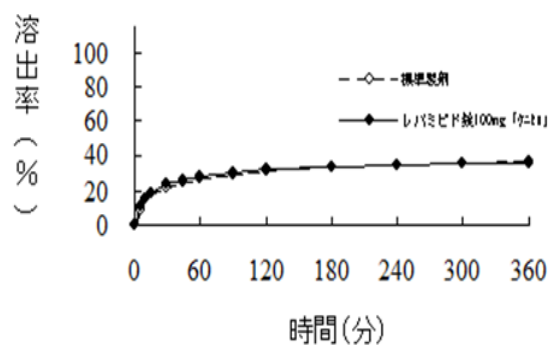
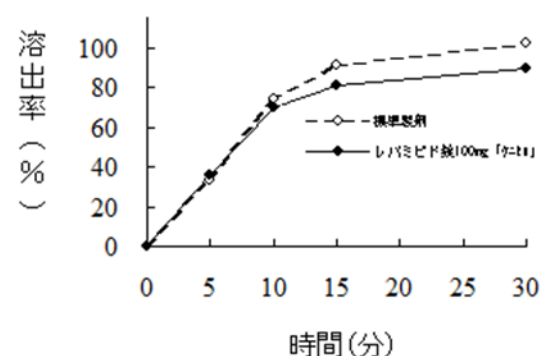
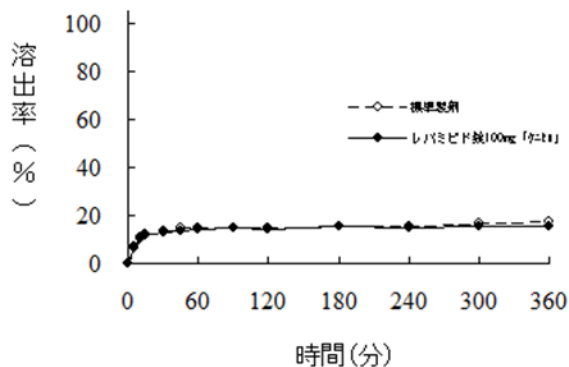
該当資料なし

9. 溶出性**(1) 公的溶出試験への適合性**日本薬局方医薬品各条「レバミピド錠」溶出性に従って試験するとき、溶出規格に適合する。²⁾**(2) 本品と標準製剤の溶出挙動**

本試験は、平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発第 0229 第 10 号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインの一部改正について」に従い実施した。

【試験条件】

試験方法 : 日局「溶出試験法」第2法(パドル法)
 試験液 : pH1.2、pH5.0、pH6.8、水
 回転数 : 50rpm (pH6.8のみ50rpmと100rpm)
 試験製剤 : レバミピド錠100mg「クニヒロ」、標準製剤(レバミピドとして100mg含有)

①試験液:pH1.2、回転数 50 rpm**②試験液:pH5.0、回転数 50 rpm****③試験液:pH6.8、回転数 50 rpm****④試験液:水、回転数 50 rpm**

pH6.8 のパドル法 100 回転については、50 回転の溶出試験で、両製剤とも 30 分以内に 平均 85%以上を溶出したため、試験結果の掲示を省略した。

10. 容器・包装**(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報**

該当しない

(2) 包装

22. 包装

100 錠(PTP:10 錠×10) 1000 錠(PTP:10 錠×100)

1050 錠(PTP:21 錠×50)

500 錠(バラ)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP製品 : ポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔

バラ製品 : ポリエチレン(容器)、ポリプロピレン(キャップ)

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能・効果

4. 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. 効能又は効果に関連する注意

該当しない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

〈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1錠(レバミピドとして100mg)を1日3回経口投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

該当しない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈胃潰瘍〉

17.1.1 国内臨床試験

胃潰瘍患者を対象にレバミピド 300mg/日を投与した試験での最終内視鏡判定は、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、レバミピド錠の有用性が認められている。更に、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^{3,7)}。

〈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〉

17.1.2 国内臨床試験

急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期を対象にレバミピド 300mg/日を投与した二重盲検比較試験において、レバミピド錠の有用性が認められている^{8),9)}。

2) 安全性試験

上記(V-5-(4)-1)参照

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

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、テブレノン、ゲファルナート、ソファルコン等

注意: 関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 胃粘膜保護、損傷治癒促進作用

レバミピドは、内因性プロスタグランジン増加や胃粘液量増加などによる胃粘膜保護作用、損傷胃粘膜の治癒促進作用が認められている¹⁰⁻¹³⁾。

18.1.2 胃粘膜の炎症抑制作用

レバミピドは、フリーラジカル抑制や炎症性サイトカイン産生抑制などにより胃粘膜の炎症を抑制する作用が認められている

(2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 実験胃潰瘍に対する抑制作用及び治癒促進作用

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した^{16,17)}。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・再燃を抑制した¹⁸⁾。

18.3 実験胃炎に対する抑制作用及び治癒促進作用

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した^{19,20)}。

18.4 胃粘膜プロスタグランジン増加作用

ラットにおいて、胃粘膜内プロスタグランジン E₂ 含量を増加させた。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- κ -13,14-ジヒドロプロスタグランジン E₂ も増加させた^{10,11)}。

健康成人男性において、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した¹²⁾。

18.5 胃粘膜保護作用

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した^{10,21)}。

健康成人男性において、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した^{12,21,22)}。

18.6 胃粘液量増加作用

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た。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かった^{13,23,24)}。

18.7 胃粘膜血流量増加作用

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した²¹⁾。

18.8 胃粘膜関門に対する作用

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した²⁵⁾。

18.9 胃アルカリ分泌亢進作用

ラットにおいて、胃アルカリ分泌を亢進した²⁶⁾。

18.10 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た²⁷⁾。

18.11 損傷胃粘膜修復作用

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した^{28,29)}。

18.12 胃酸分泌に対する作用

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かった³⁰⁾。

18.13 活性酸素に対する作用

レバミピドはヒドロキシルラジカルを直接消去し、多形核白血球のスーパーオキシド産生を抑制した^{14),31),32)}。また、*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した³³⁾ (*in vitro*)。

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た³⁴⁾。

18.14 胃粘膜への炎症性細胞浸潤に対する作用

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した^{19),35),36)}。

18.15 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

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)産生増加を抑制した¹⁵⁾。また、上皮細胞内のNF- κ Bの活性化及びIL-8 mRNAの発現を抑制した³⁷⁾ (*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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性 27 例にレバミピド錠 100mg を空腹時単回経口投与した時の薬物動態パラメータを以下に示す³⁸⁾。

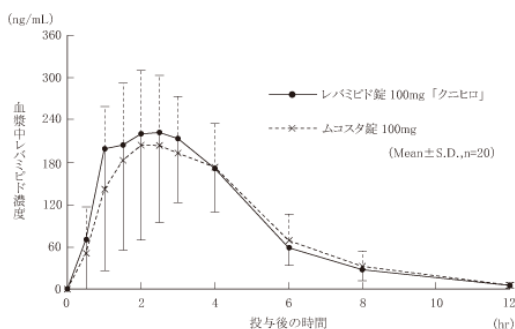
レバミピドの薬物動態パラメータ

	T _{max} (hr)	C _{max} (μg/L)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-24hr} (μg/L・hr)
錠 100mg	2.4±1.2	216±79	1.9±0.7	874±209

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

16.1.2 生物学的同等性試験

レバミピド錠 100mg「クニヒロ」とムコスタ錠 100mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠(レバミピドとして 100mg)健康成人男子に絶食下单回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.8)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された³⁹⁾。



血漿中レバミピド濃度の推移

血漿中レバミピドの薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0-12hr} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
レバミピド錠 100mg 「クニヒロ」	1084.3 ±420.7	303.2 ±155.6	2.2 ±1.0	1.8 ±0.4
ムコスタ錠 100mg	1039.8 ±315.2	283.2 ±94.0	2.3 ±1.0	1.7 ±0.3

(Mean±S.D., n=20)

血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

「VII. 4. 吸収」の項参照

2) 併用薬の影響

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) 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) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男性 6 例にレバミピド 150mg³⁹⁾を単回経口投与した時、食事により吸収の遅延傾向がみられたが、バイオアベイラビリティに影響は認められなかった⁴⁰⁾。

注) 本剤の承認された用量は 1 回 100mg、1 日 3 回である。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照

(3) 乳汁への移行性

「VIII. 6. (6) 授乳婦」の項参照

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

16.3 分布

レバミピドのヒト血漿蛋白結合率は 98.4～98.6%であった⁴¹⁾(*in vitro*、限外ろ過法、0.05～5μg/mL)。

6. 代謝**(1) 代謝部位及び代謝経路****16.4 代謝**

健康成人男性にレバミピド 600mg^{注)}を単回経口投与した時、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^{42),43)}(*in vitro*)。

注) 本剤の承認された用量は 1 回 100mg、1 日 3 回である。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率

「VII. 6. (1)代謝部位及び代謝経路」の項参照

(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活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄**16.5 排泄**

健康成人男性にレバミピド 100mg を投与した時、尿中に投与量の約 10%が排泄された⁴³⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者**16.6 特定の背景を有する患者****16.6.1 腎機能障害患者**

腎機能障害被験者にレバミピド 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⁴⁴⁾。また、透析患者に連続投与した時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ほぼ一致したことより、蓄積性はないものと考えられた⁴⁵⁾。

11. その他

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

2. 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

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

該当しない

5. 重要な基本的注意とその理由

該当しない

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。
動物実験(ラット)で胎児への移行が報告されている。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

消化器症状等の副作用に注意すること。一般に生理機能が低下している。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)

11.1.2 白血球減少、血小板減少(いずれも頻度不明)

11.1.3 肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)

AST、ALT、 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。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.1～0.5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	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、味覚異常	嘔気、胸やけ、腹痛、げっぷ	口渇、嘔吐
肝臓 ^{注)}		AST、ALT の上昇	γ -GTP、Al-P の上昇
血液			血小板減少、白血球減少、顆粒球減少
その他		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、月経異常、BUN 上昇

注)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。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

該当資料なし

(2) 非臨床試験に基づく情報

該当資料なし

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) 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

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤 :レバミピド錠 100mg「クニヒロ」 該当しない
有効成分 :レバミピド 該当しない

2. 有効期間

有効期間:3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド :なし
くすりのしおり :あり
その他の患者向け資材 :なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬 :ムコスタ錠 100mg、ムコスタ顆粒 20%
同効薬 :セトラキサート塩酸塩、テブレノン、ソファルコン、エカベトナトリウム、スルピリド、ポラプレジック、イルソグラジンマレイン酸塩、スクラルファート、ゲファルナート、トロキシピドなど

7. 国際誕生年月日

該当しない

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
レバミピド錠 100mg「クニヒロ」	2014年8月15日	22600AMX01200000	2014年12月12日	2014年12月12日

9. 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

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

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。

13. 各種コード

販売名	容量	HOT 番号 (13桁)	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	YJコード(薬価基準収載 医薬品個別銘柄コード)	レセプト電算処理 システム用コード
レバミピド錠 100mg「クニヒロ」	PTP100錠	1240061010101	2329021F1013	2329021F1315	622400601
	PTP1000錠	1240061010102			
	PTP1050錠	1240061010301			
	バラ500錠	1240061010201			

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 皇漢堂製薬株式会社: 社内資料 (安定性試験)
- 2) 皇漢堂製薬株式会社: 社内資料 (溶出試験)
- 3) 竹本忠良 ほか: 臨床成人病. 1989;19(4):539-551.
- 4) 竹本忠良 ほか: 臨床成人病. 1989;19(4):553-582.
- 5) 竹本忠良 ほか: 臨床成人病. 1989;19(5):739-751.
- 6) 竹本忠良 ほか: 臨床成人病. 1989;19(5):753-775.
- 7) 竹本忠良 ほか: 臨床成人病. 1989;19(7):1265-1291.
- 8) 竹本忠良 ほか: 臨床成人病. 1993;23(8):1163-1190.
- 9) 小林絢三 ほか: 臨床成人病. 1993;23(7):1003-1028.
- 10) Yamasaki, K. et al.: Eur J Pharmacol. 1987;142(1):23-29.
- 11) Kleine, A. et al.: Dig Dis Sci. 1993;38(8):1441-1449.
- 12) 中村 肇 ほか: 臨床成人病. 1989;19(6):1109-1114.
- 13) 石山広信 ほか: 薬理と治療. 1988;16(10):4103-4109.
- 14) Naito, Y. et al.: Free Radic Biol Med. 1995;18(1):117-123.
- 15) 三原充弘 ほか: 消化器科. 1997;24(6):681-688.
- 16) 山崎勝也 ほか: 薬理と治療. 1988;16(5):1997-2005.
- 17) Yamasaki, K. et al.: Jpn J Pharmacol. 1989;49(4):441-448.
- 18) 白木正裕 ほか: 日薬理誌. 1988;92(6):389-395.
- 19) 岡部 進 ほか: Ther Res. 1991;12(10):3253-3263.
- 20) Kishimoto, S. et al.: Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 1992;78(3):259-277.
- 21) 川野 淳 ほか: 日薬理誌. 1991;97(6):371-380.
- 22) Dammann, H. G.: Eur J Gastroenterol Hepatol. 1994;6(10):911-915.
- 23) 石山広信 ほか: 薬理と治療. 1988;16(10):4111-4118.
- 24) Ishihara, K. et al.: Arzneimittel-Forsch/Drug Res. 1992;42(II):1462-1466.
- 25) 山崎勝也 ほか: 薬理と治療. 1990;18(9):3395-3400.
- 26) 山崎勝也 ほか: 薬理と治療. 1990;18(10):3765-3772.
- 27) 内多稔: 有機合成化学協会誌. 1995;53(12):1077-1089
- 28) Watanabe, S. et al.: Aliment Pharmacol Ther. 1996;10(6):927-932.
- 29) Watanabe, S. et al.: Dig Dis Sci. 1998;43(9):107S-112S.
- 30) 山崎勝也 ほか: 薬理と治療. 1988;16(6):2487-2495.
- 31) Yoshikawa, T. et al.: Arzneimittel-Forsch/Drug Res. 1993;43(I):363-366.
- 32) Ogino, K. et al.: Eur J Pharmacol. 1992;212(1):9-13.
- 33) Suzuki, M. et al.: Gut. 1994;35(10):1375-1378.
- 34) Yamasaki, K. et al.: Pathophysiology. 1994;1(4):251-257.
- 35) Murakami, K. et al.: Dig Dis Sci. 1997;42(2):319-325.
- 36) Kim, C. D. et al.: J Pharmacol Exp Ther. 1995;275(1):340-344.
- 37) Aihara, M. et al.: Dig Dis Sci. 1998;43(9):174S-180S.
- 38) Hasegawa, S. et al.: Clin Drug Invest. 2003;23(12):771-779.
- 39) 皇漢堂製薬株式会社: 社内資料 (生物学的同等性試験)
- 40) 岸 清一郎 ほか: 臨床成人病. 1989;19(3):355-363.
- 41) 塩屋良秀 ほか: 医薬品研究. 1989;20(2):522-533.
- 42) Koyama, N. et al.: XENOBIOTICA. 2002;32(7):573-586.
- 43) 第十八改正日本薬局方解説書. 2021;C-6232-6237.
- 44) 菊池 博 ほか: 新薬と臨床. 1995;44(7):1179-1182.
- 45) 深沢和浩 ほか: 新薬と臨床. 1995;44(10):1667-1671.

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意:

本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

注)「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について(その3)」令和元年 9 月 6 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡

(1) 無包装状態での製剤安定性

温度及び光に対する安定性において、変化は認められなかった。湿度に対する安定性において、溶出性の低下が見られた。その他の項目については、変化は認められなかった。

保存条件		性状(外観)	溶出性	含量	硬度
温度	遮光, 40±2°C, 3 箇月	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
湿度	遮光, 25±2°C / 60±5 %RH, 3 箇月	変化なし	変化なし	変化なし	変化あり(規格内)
光	60 万 lux・hr	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

(2) 粉碎後の安定性

レバミピド錠 100 mg「クニヒロ」の粉碎後の湿度及び光に対する安定性試験を実施した結果、性状(外観)及び含量において全て規格内であり、適合であった。

保存条件		性状(外観)	含量(%)
湿度 (遮光・開放)	開始時	白色のフィルムコーティング片を含む 白色の粉末	98.3
	25±2°C / 60±5%RH 14 日後	変化なし	98.1 変化なし
	25±2°C / 60±5%RH 21 日後	変化なし	97.8 変化なし
	25±2°C / 60±5%RH 30 日後	変化なし	98.5 変化なし
光	開始時	白色のフィルムコーティング片を含む 白色の粉末	101.71
	60 万 lux・hr(25°C, 湿度なりゆき)	変化なし	99.80 変化なし

(3) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

本試験は「内服薬経管投与ハンドブック第3版」(株)じほう;監修 藤島一郎、執筆 倉田なおみ)を参考にして実施した。

1) 簡易懸濁試験方法

- ① シリンジのピストン部を抜き取り、シリンジ内に製剤 1 個を入れてピストンを戻す。
- ② 約 55 °C に設定した温湯を約 20 mL 採取し、シリンジの筒先をキャップで閉じ、横にした状態で 5 分間放置する。
- ③ シリンジを手で 水平状態から 90 度 15 往復横転させ、崩壊・懸濁の状況を目視で確認する。
- ④ 崩壊していることが確認されれば 2) 通過性試験の手順へ進む。

崩壊不良の場合は再度 5 分間放置し③の手順を行い、崩壊が確認されれば 2) 通過性試験の手順へ進む。

崩壊しない場合は、⑤の操作へ進む。

- ⑤ 錠剤の場合、1 錠を乳鉢で細かく破壊したものについて①～④の作業を行う。

この時点にて崩壊・懸濁しない場合、本試験を中止し、簡易懸濁不適とする。

○: 投与可能

△: チューブを閉塞する危険性のある崩壊状況

×: 投与困難

2) 通過性試験方法

- ① シリンジからキャップを取り外し、経管チューブに取り付け、1) の試験で得られた懸濁液を流速約 2～3 mL / 秒で注入し、その通過性を確認する。
- ② 懸濁液を経管チューブ内に全て押し込んだ後、さらに水 40 mL を同じシリンジで採取し、経管チューブ内を洗いこむ。
- ③ 洗いこみ後のチューブ注入口、内部及び先端部について、詰まりや残留物がなければ通過性に問題なしとする。

○: 残存物なくチューブ通過

△: 残存物がわずかにあるがチューブを通過

×: 閉塞してチューブを通過しない

3) 試験結果

製品名	規格	簡易懸濁試験				通過性試験 使用経管チューブ: 8Fr.
		未粉砕		粉砕		
		5分	10分	5分	10分	
レバミピド錠「クニヒロ」	100mg	○	-	-	-	○

上記内容は、本剤の懸濁性及び経管チューブ通過性を検討した結果を示した資料であり、

簡易懸濁法により調製された本剤の臨床上の有効性・安全性の評価は行っておりません。

本剤を簡易懸濁して経管投与される場合は、医療機関の先生方の責任のもとに実施して頂きますようお願いいたします。

2. その他の関連資料

該当資料なし

製造販売元

皇漢堂製薬株式会社

兵庫県尼崎市長洲本通 2 丁目 8 番 27 号