

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のI F記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

ヘリコバクター・ピロリ感染診断用剤

処方箋医薬品 **ユービット[®]錠100^{mg}**

UBIT[®] tablets 100^{mg}

剤形	フィルムコート錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1錠中尿素（ ¹³ C）100mg
一般名	和名：尿素（ ¹³ C）（JAN） 洋名：urea（ ¹³ C）（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2002年10月3日 薬価基準収載年月日：2002年12月13日 販売開始年月日：2002年12月13日
製造販売（輸入） ・提携・販売会社名	製造販売元：大塚製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	大塚製薬株式会社 医薬情報センター TEL：0120-189-840 FAX：03-6717-1414 医療関係者向けホームページ https://www.otsuka.co.jp/for-healthcare-professionals/

本I Fは2021年2月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

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―

(2020年4月改訂)

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

I F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。I F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I F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、I F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。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2

II. 名称に関する項目

1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）又は本質	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法、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. 添付溶解液の組成及び容量	6
4. 力価	6
5. 混入する可能性のある夾雑物	7
6. 製剤の各種条件下における安定性	7
7. 調製法及び溶解後の安定性	7
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7
9. 溶出性	7
10. 容器・包装	7
11. 別途提供される資材類	8
12. その他	8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	9
2. 効能又は効果に関連する注意	9
3. 用法及び用量	9
4. 用法及び用量に関連する注意	9
5. 臨床成績	10

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……………19
2. 薬理作用……………19

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移……………20
2. 薬物速度論的パラメータ……………20
3. 母集団（ポピュレーション）解析……………21
4. 吸収……………21
5. 分布……………21
6. 代謝……………22
7. 排泄……………22
8. トランスポーターに関する情報……………22
9. 透析等による除去率……………22
10. 特定の背景を有する患者……………22
11. その他……………22

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……………23
2. 禁忌内容とその理由……………23
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………23
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………23
5. 重要な基本的注意とその理由……………23
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………23
7. 相互作用……………24
8. 副作用……………24
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……………25
10. 過量投与……………25
11. 適用上の注意……………25
12. その他の注意……………26

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験……………27
2. 毒性試験……………27

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分……………28
2. 有効期間……………28
3. 包装状態での貯法……………28
4. 取扱い上の注意……………28
5. 患者向け資材……………28
6. 同一成分・同効薬……………28
7. 国際誕生年月日……………28
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……………28

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	28
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	28
11. 再審査期間	28
12. 投薬期間制限に関する情報	28
13. 各種コード	29
14. 保険給付上の注意	29

XI. 文献

1. 引用文献	30
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
2. 海外における臨床支援情報	31

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	32
2. その他の関連資料	32

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

^{13}C -尿素呼気試験は1987年Grahamらにより報告され¹⁾、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^{2,3)}、*H. pylori*除菌治療の評価を行う‘gold standard’⁴⁾、考えられてきた。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^{5,6)}、口腔内に尿素 (^{13}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}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}C -尿素呼気試験が偽陽性を呈する可能性がある⁷⁾。

1999年6月16日、*H. pylori*感染診断のための ^{13}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}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}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}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分包100mg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}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}C 原子で標識された尿素 (^{13}C -尿素) は、*H. pylori* の持つウレアーゼ活性により $^{13}\text{CO}_2$ ($\text{H}^{13}\text{CO}_3^-$) と NH_3 (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 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}C)

^{12}C 及び ^{13}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}C が約98.9%及び ^{13}C が約1.1%である。また、 ^{13}C は ^{12}C と質量数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. 製品の治療学的特性

- ① *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。(15頁参照)
- ② 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例) 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)。(25頁参照)

3. 製品の製剤学的特性

- ① 服用前及び服用後20分後の呼気中 $^{13}\text{CO}_2$ 測定により迅速、簡便に *H. pylori* 感染診断が可能である。(13、14頁参照)
- ② 本剤は、速やかに服用することにより口腔内ウレアーゼ活性の影響を受けない錠剤であり、服用後の口腔内洗浄が不要である。(13、14頁参照)

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、最適使用推進ガイドライン等	有 無
医薬品リスク管理計画 (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

(2021年2月現在)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

なし

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当資料なし

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}C -尿素呼気試験 (^{13}C -Urea Breath Test) の頭文字の組み合わせである。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

尿素 (^{13}C) (JAN)

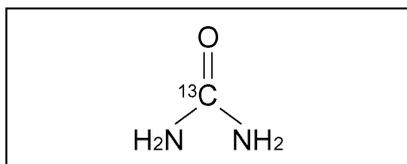
(2) 洋名 (命名法)

urea (^{13}C) (JAN)

(3) ステム (stem)

該当しない

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

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

分子量: 61.05

5. 化学名 (命名法) 又は本質

和名: ^{13}C -尿素

英名: ^{13}C -urea

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

C-13 UBT (治験成分記号)

III. 有効成分に関する項目

1. 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。

〔溶解性 (25℃)〕

溶媒	溶解度 (g/mL)
水	6.11×10^{-1}
エタノール(95)	4.6×10^{-2}
アセトニトリル	1.2×10^{-2}
ジエチルエーテル	8×10^{-5}

(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 (^{13}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。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

〔尿素 (^{13}C) の安定性〕

項目	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25℃ 60%RH	気密容器/ シリカゲル入り	36 箇月	変化なし	
加速試験	40℃ 75%RH	気密容器/ シリカゲル入り	6 箇月	変化なし	
苛酷試験	温度	50℃	気密容器/ シリカゲル入り	6 箇月	変化なし
	湿度	25℃ 79%RH	シャーレ開放	30 日	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}C -尿素に対して 0.01%のアンモニアが検出された。
	光	白色蛍光灯 /1,000 lx	シャーレ開放	1,800 時間	変化なし

測定項目：性状、赤外吸収スペクトル、融点、類縁物質、水分、含量等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

〔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。

〔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

錠剤

(2) 製剤の外観及び性状

区別	表面	裏面	側面	色調
フィルムコート錠				白 色
直径：8.1mm、厚さ：3.7mm、重量：約 204mg				

(3) 識別コード

OG73

(4) 製剤の物性

日局一般試験法 崩壊試験法（試験液：水）により試験を行うとき、2分以内に崩壊する。

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分	添加物
ユービット錠 100mg	1 錠中尿素（ ¹³ C） 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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

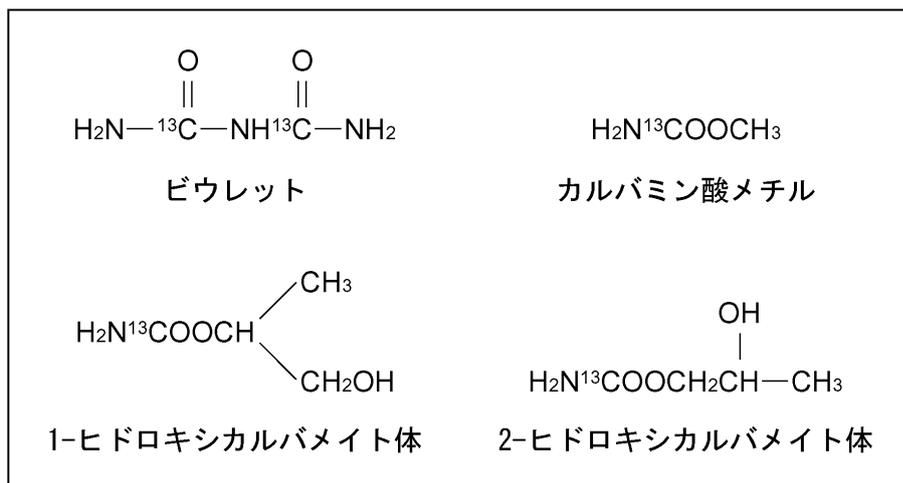
3. 添付溶解液の組成及び容量

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



6. 製剤の各種条件下における安定性

〔ユービット錠 100mg の安定性〕

項目		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25°C 60%RH	SP 包装	36 箇月	ほとんど変化は認められなかった
加速試験		40°C 75%RH	SP 包装	6 箇月	ほとんど変化は認められなかった
苛酷試験	湿度	25°C 75%RH	ガラスシャーレ開放	24 時間	ほとんど変化は認められなかった
	温度	50°C	SP 包装	3 箇月	ほとんど変化は認められなかった
	光	近紫外・白色蛍光灯 (照度 3,000Lux ; 強度 50μW/cm ²)	ガラスシャーレ開放	600 時間	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

測定項目：性状、確認試験（薄層クロマトグラフ法）、崩壊試験、溶出試験、水分、含量、分解物等

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）

該当しない

9. 溶出性

日局「溶出試験法」パドル法（回転数：毎分 50 回転、試験液：水）にて試験を行うとき、10 分後の溶出率が 75%～110%であった。

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

SP：2 錠（2 錠×1）、10 錠（2 錠×5）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

SP包装：アルミ箔、セロハン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

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. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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

[標準的な ^{13}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 とともに嚙まずに速やかに (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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

第Ⅲ相試験の結果より、用法及び用量を設定した。(「V.5.(4)検証的試験」の項参照)

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

(解説)

第Ⅲ相試験において、ユービット錠試験の結果を、「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。」に従って判定したとき、質量分析法によるユービット錠試験の正診率は 98.0%であったことから設定しました。

7.2 ^{13}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 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⁸⁾、 $\Delta^{13}\text{C}$ 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。

(解説)

呼気中 $^{13}\text{CO}_2$ の分析装置(質量分析装置 ABCA-G)のバリデーション試験の結果、サンプルの CO_2 濃度が 1%未満になると測定再現性が乏しくなる傾向が認められました。また、赤外分光分析装置 UBiT-IR300 で呼気中 $^{13}\text{CO}_2$ を測定する際には、呼気中 $^{13}\text{CO}_2$ 濃度を 1%以上にすることが勧められている⁸⁾ ことより設定しました。

7.3 感染診断実施上の留意事項

¹³C-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。

(解説)

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、ビスマス製剤及びエカベトナトリウム水和物等には *H.pylori* に対する静菌作用や抗ウレアーゼ活性があり、これら薬剤の服用期間中や中止直後では ¹³C-尿素呼気試験法の判定結果が偽陰性になる可能性があるため設定しました。

また、「ヘリコバクター・ピロリ感染の診断及び治療に関する取扱いについて」の一部改正通知（保医発 0326 第 4 号：平成 22 年 3 月 26 日付）において、*H.pylori* の除菌前及び除菌後の感染診断の実施については、当該静菌作用を有する薬剤の投与中止又は終了後 2 週間以上経過した患者に対し実施することが定められている⁹⁾ ことより設定しました。

7.4 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。

(解説)

「ヘリコバクター・ピロリ感染の診断及び治療に関する取扱いについて」の一部改正通知（保医発 0326 第 4 号：平成 22 年 3 月 26 日付）において、*H.pylori* の除菌後の感染診断の実施については、除菌治療薬剤の投与終了後 4 週間以上経過した患者に対し実施することが定められている⁹⁾ ことより設定しました。

5. 臨床成績**(1) 臨床データパッケージ**

該当しない

(2) 臨床薬理試験¹⁰⁾

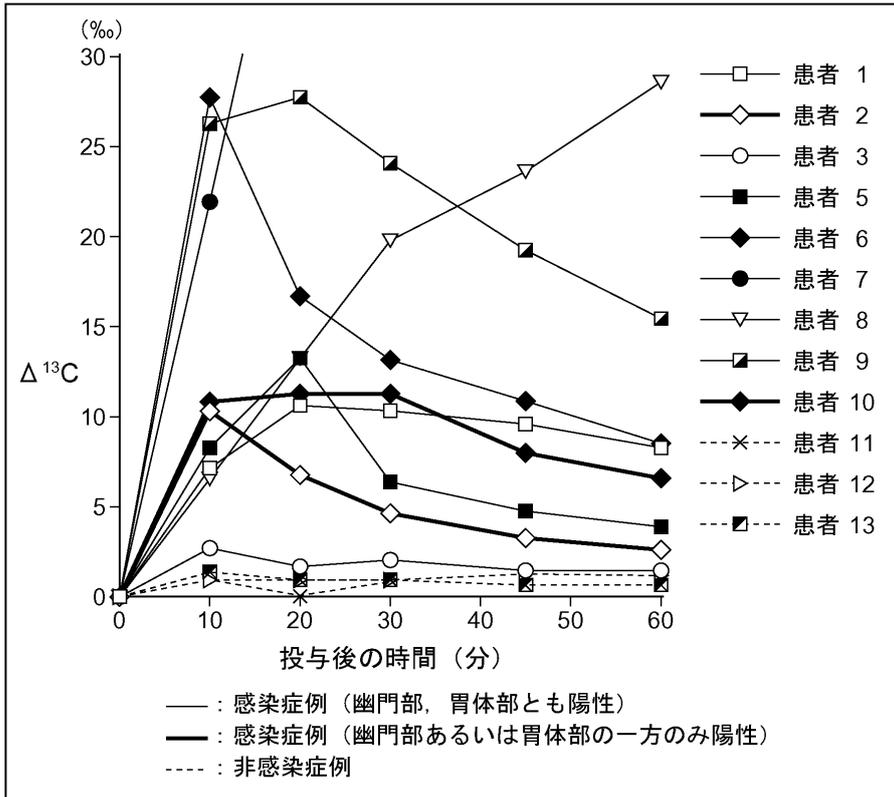
尿素 (¹³C) を健康成人男子 30 名を 10 名ずつの 3 群に分け、100mg (承認用量)、200mg (承認用量の 2 倍) 及び 300mg (承認用量の 3 倍) を単回経口投与した結果、自他覚症状、血圧、心拍数及び臨床検査所見に影響は認められなかった。

浅木 茂ほか：臨床薬理. 1996; 27(3): 607-616.

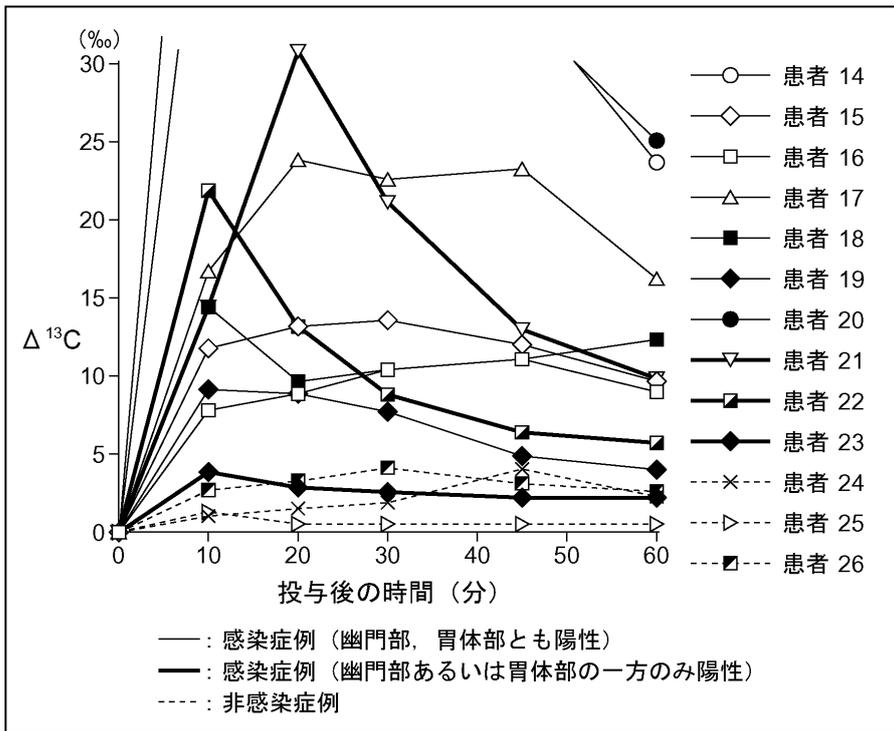
注意：本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人には、尿素 (¹³C) として 100mg (1 錠) を空腹時に経口投与する。」です。

(3) 用量反応探索試験¹¹⁾

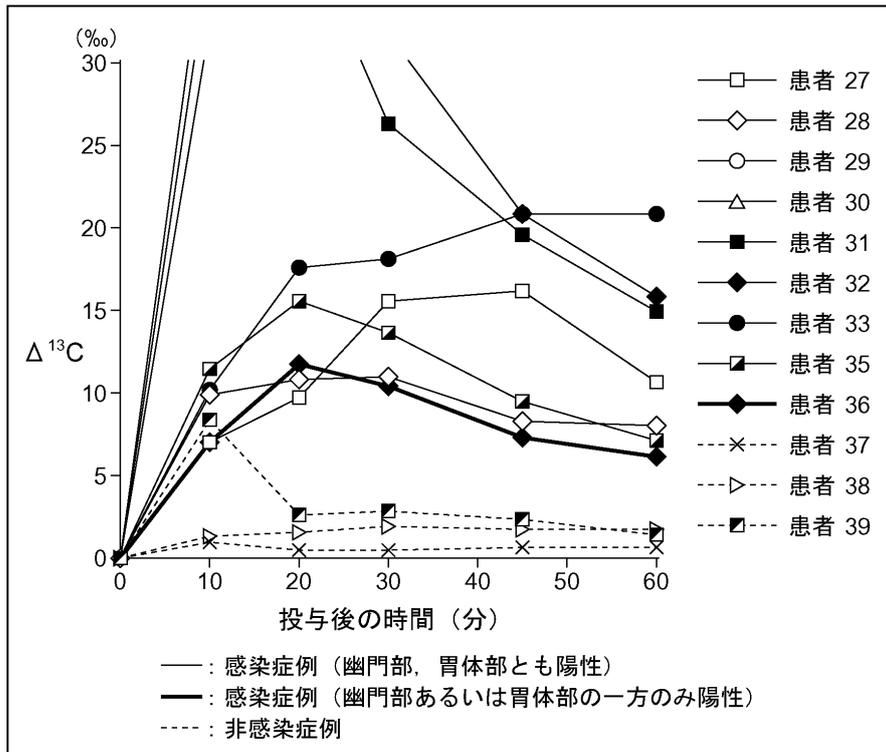
胃炎、胃潰瘍及び十二指腸潰瘍患者 39 名に対して、*H. pylori* 感染の診断に必要な尿素 (¹³C) の至適投与量について 100mg を中心に 50mg、100mg 並びに 150mg の 3 用量を検討した。なお、この試験では尿素 (¹³C) 投与後の姿勢は、座位で行った。50mg 群では幽門部、胃体部とも迅速ウレアーゼ試験陽性例の $\Delta^{13}\text{C}$ が 1 例低値を示し、偽陰性になる可能性が示された (次頁上図)。100mg 群では幽門部陰性、胃体部陽性の症例のうち 1 例が低値を示し、胃体部のみ陽性の症例を偽陰性とする可能性が示唆された (次頁下図)。150mg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



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



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



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

これらの結果から、尿素 (^{13}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(次頁図参照)ことから、胃体部に感染している場合には、尿素 (^{13}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}C) として 100mg が適当と判断した。

大原秀一ほか：日本消化器病学会雑誌. 1996; 93(8): 530-536.

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}C) として 100mg (1錠) を空腹時に経口投与する。」です。

【参考】

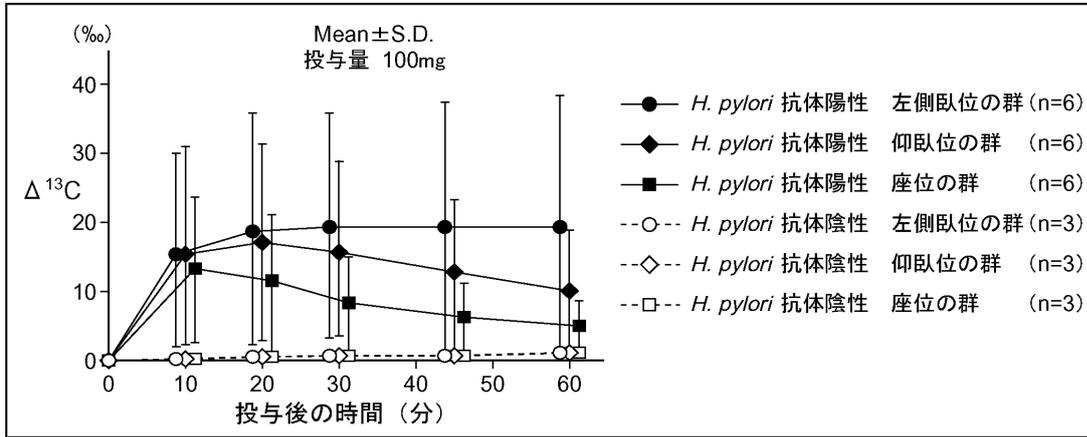
臨床薬理試験

(1) ユービット顆粒開発時の試験成績

^{13}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⁷⁾

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(次頁図)。

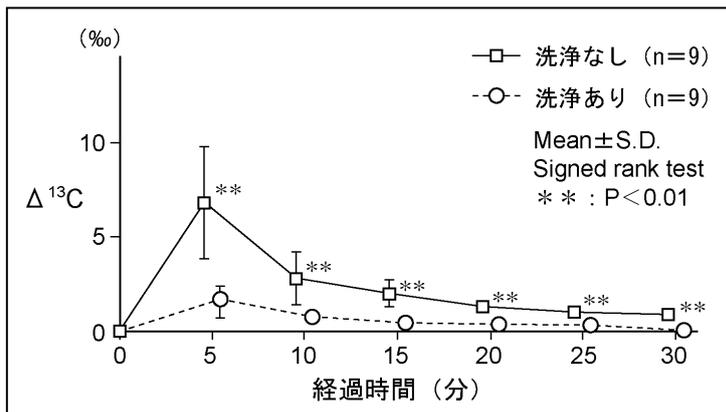


〔姿勢の影響〕

加藤元嗣ほか：新薬と臨床. 1998; 47(6): 1071-1080.

2) ユービット顆粒の口腔内洗浄の影響⁷⁾

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（下図）。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}C ）を排除することは重要であると考えられた。



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

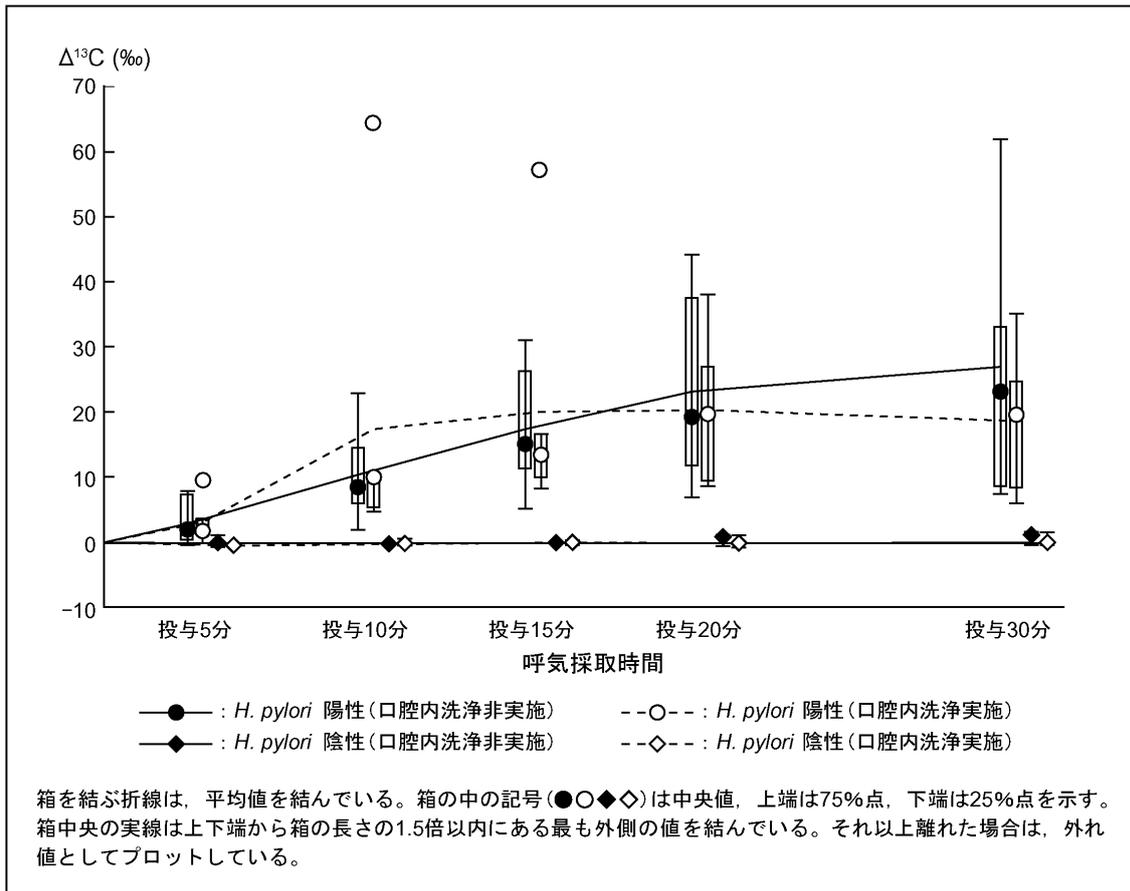
加藤元嗣ほか：新薬と臨床. 1998; 47(6): 1071-1080.

(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¹²⁾ 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（ユービット顆粒試験で判定した *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。



〔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〕

植松俊彦ほか：臨床薬理. 2002; 33(3): 81-84.

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

・ユービット錠試験とユービット顆粒試験の同等性¹³⁾

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 (次頁表)。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。

〔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	
ユービット錠試験	陽性	123	3	126
	陰性	4	120	124
計		127	123	250

感度：96.9% [95%CI^{註1)}：(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)]

Ohara, S. et al. : J. Gastroenterol. 2004; 39: 621-628.

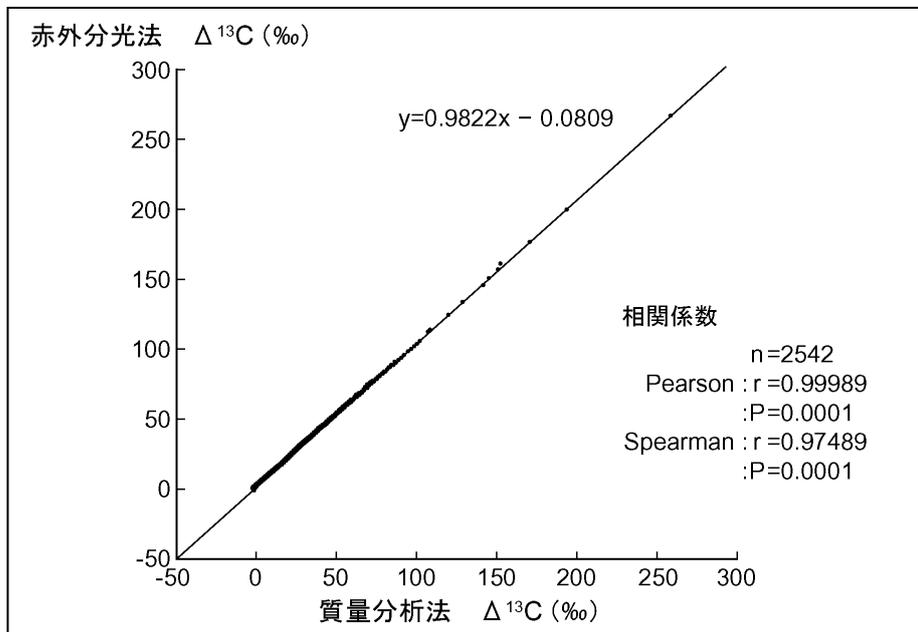
注 1) 95%CI：95% confidence interval, 95%信頼区間

- ・FDA 判定 (95)^{注1)} を基準としたときのユービット錠試験^{注2)} の *H. pylori* 感染診断能
 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¹⁴⁾ ^{注3)} 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 ¹³C-尿素呼気試験を行った。質量分析法で呼気中 ¹³CO₂ 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 (下表)¹³⁾。
- ・赤外分光法と質量分析法の $\Delta^{13}\text{C}$ 比較 (2542 サンプル)
 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 (下図)¹⁵⁾。

〔FDA 判定 (95)^{注1)} を基準としたときのユービット錠試験^{注2)} 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^{注4)}：(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)]



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

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

Ohara, S. et al. : J. Gastroenterol. 2004; 39: 621-628.

Kato, M. et al. : J. Gastroenterol. 2004; 39: 629-634.

注 1) FDA 判定 (95) : FDA 判定基準：1995 年に従った *H. pylori* 感染判定結果

注 2) ユービット錠試験：ユービット錠 100mg を用いた ¹³C-尿素呼気試験法

注 3) FDA 判定基準：1995 年¹⁴⁾

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

[参考]

① ユービット錠試験とユービット顆粒試験^{注5)}の正診率の比較¹⁶⁾

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 (下表)。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。

[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]

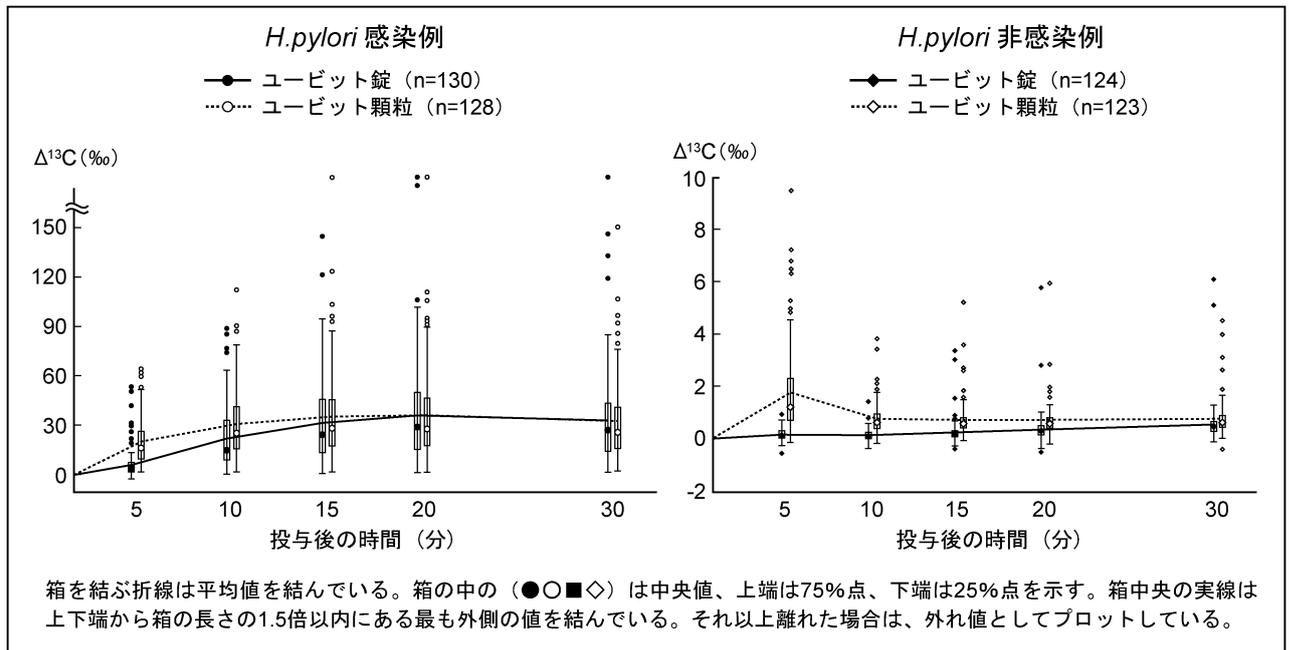
		FDA 判定 (95)		計	正診率 (%) (95%CI)	正診率の差* (%) (95%CI)
		感 染	非感染			
ユービット錠 試験	陽 性	124	2	126	98.0% (95.4-99.4)	0.4% (-1.7-2.5)
	陰 性	3	121	124		
	計	127	123	250		
ユービット顆粒 試験	陽 性	124	3	127	97.6% (94.9-99.1)	
	陰 性	3	120	123		
	計	127	123	250		

* : 「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」

池井暢浩ほか：社内資料(第Ⅲ相試験), 2002

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¹³⁾

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 (下図)。



[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]

Ohara, S. et al. : J. Gastroenterol. 2004; 39: 621-628.

2) 安全性試験

該当資料なし

注5) ユービット顆粒試験：ユービット顆粒を用いた¹³C-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。

(5) 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¹³⁾

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、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 (下表)。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。

〔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)¹⁴⁾ を基準として—

ユービット錠試験		FDA 判定 (95)		計	感度 (95%CI) 特異度 (95%CI) 正診率 (95%CI)	陽性 適中率 (%)	陰性 適中率 (%)
		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)		

Ohara, S. et al. : J. Gastroenterol. 2004; 39: 621-628.

(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)

〔使用成績調査〕

・ *H. pylori* の感染診断

平成 12 年 12 月より平成 15 年 5 月までに実施された使用成績調査において収集された安全性解析対象症例数は 3,500 例より、承認の用法・用量以外の症例 27 例を除く 3,473 例を有効性解析対象症例とした。

H. pylori の感染診断結果が判定できた症例を有効として、有効率を算出した結果は、表に示すとおりであり、有効率は 99.6%、無効率は 0%であった。

	有効	無効	判定不能	計
症例数	3,459	0	14	3,473
占有率 (%)	有効率 99.6%	無効率 0%	—	—

(社内集計)

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要
該当しない

(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

該当しない

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

該当資料なし

(2) 薬効を裏付ける試験成績

[¹³C-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¹³C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¹³CO₂とNH₃に分解され、¹³CO₂は血中に移行した後、呼気中に排出される。

¹³C-尿素呼気試験は、この原理を応用して尿素 (¹³C) 服用後の呼気中¹³CO₂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。

(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

該当しない

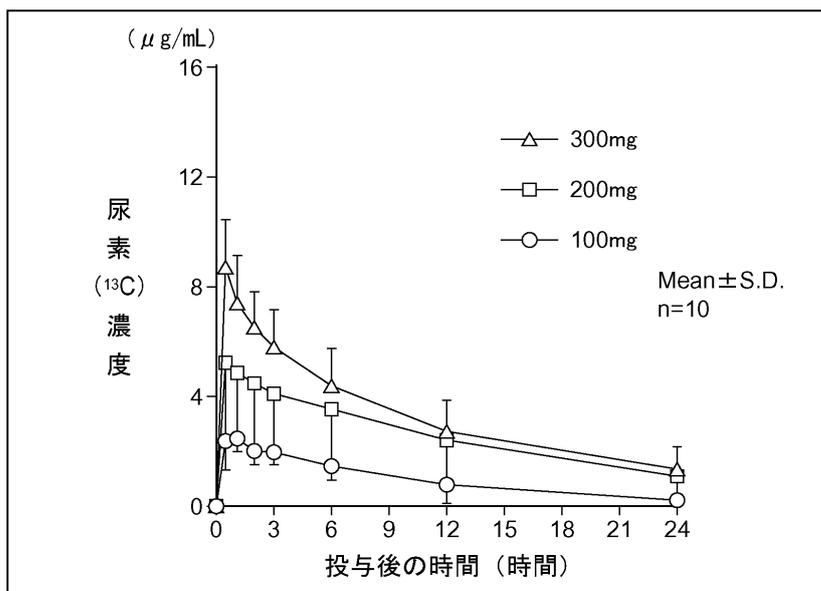
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

尿素 (^{13}C) を健康成人男子に100mg単回投与したときの薬物動態パラメータを以下に示す。〔健康成人における尿素 (^{13}C) 単回投与後の薬動学的パラメータ¹⁰⁾〕

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

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

尿素 (^{13}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 (^{13}C -尿素) の C_{\max} は投与量に依存して増加した¹⁰⁾。投与前の内因性 ^{13}C -尿素は2.1~6.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、尿素 (^{13}C) 300mg投与後の C_{\max} は9.9~14.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

〔健康成人における尿素 (^{13}C) 単回投与後の内因性 ^{13}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 (^{13}C) として100mg (1錠) を空腹時に経口投与する。」です。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照

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

ラットに ^{14}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¹⁷⁾。

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
妊娠 18～19 日のラットに ^{14}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¹⁸⁾。
- (3) 乳汁への移行性
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
 ^{14}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 時間あるいは 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¹⁷⁾。
- (6) 血漿蛋白結合率
イヌのデータ：6.6%¹⁹⁾

6. 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（CYP等）の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

該当しない

7. 排泄

排泄部位及び経路：腎臓¹⁰⁾

排泄率：*H. pylori* 非感染者（7例）に、一晚絶食後、20mLの水に溶解した¹⁴C-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¹⁴Cの尿中排泄率は約90%であった²⁰⁾。
（外国人データ）

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

該当資料なし

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

設定されていない

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

設定されていない

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

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 胃切除を受けた患者等

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²¹⁾。

(解説)

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²¹⁾等への投与には注意する必要があるため設定しました。

9.1.2 無酸症の患者又は *Helicobacter heilmannii* 等ウレアーゼ活性を有する細菌が胃内に生息する患者

陽性と判定される可能性がある^{22~24)}。

(解説)

無酸症の患者²²⁾、*Helicobacter heilmannii* などウレアーゼ活性を有する細菌が胃内に生息する患者^{23, 24)}には陽性と判定される可能性があるという報告があるため設定しました。

(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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

(解説)

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

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

診断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。

(解説)

本剤は授乳中の女性に対する使用経験はありませんので、授乳中の女性の投与に関する安全性は確立していません。

(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。

(解説)

本剤は小児等に対する臨床試験は実施しておりませんので、小児等に対する安全性は確立していません。なお、ユービット顆粒分包 100mg の使用成績調査において、小児 3 例に使用されました。

(8) 高齢者

設定されていない

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

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

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

◆副作用頻度一覧表等

〔副作用発現頻度一覧〕

時期	承認時		市販後調査 の累計 ^{注)}	合計
	ユービット 顆粒分包 100mg	ユービット 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 (0.04)
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

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

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 薬剤投与時の注意

服用に際しては錠剤をつぶしたりせず、噛まずに速やかに（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、ウレアーゼ活性を有する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。

(解説)

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りますので、服用に際しては錠剤をつぶしたりせず、噛まずに速やかに（5秒以内に）嚥下してください。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秒でした。

14.2 診断上の注意

14.2.1 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。

14.2.2 胃内の *H. pylori* の菌体数と ^{13}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。

(解説)

14.2.1

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ことより設定しました。

14.2.2

胃内の *H. pylori* の菌体数と ^{13}C -尿素呼気試験法の結果 ($\Delta^{13}\text{C}$ 値) の相関については確立していないため設定しました。

12. その他の注意**(1) 臨床使用に基づく情報**

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

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}C -尿素) 1,000mg/kg を経口投与することにより検討した。尿素 (^{13}C -尿素) の作用が認められた項目は以下のとおりであった²⁵⁾。

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 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 Na^+ 、 K^+ 、 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。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

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

- ①尿素 (^{13}C -尿素) 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}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}C -尿素) 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}C -尿素) 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²⁶⁾

尿素 (^{13}C -尿素) 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²⁶⁾

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}C -尿素) 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) 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：ユービット錠 100mg
 処方箋医薬品 （注意－医師等の処方箋により使用すること）
 有効成分：尿素(¹³C) 該当しない

2. 有効期間

36 箇月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

吸湿性を有するため、SP 包装開封後は速やかに使用すること。

5. 患者向け資料

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

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（顆粒）の韓国における製造承認年月日）

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	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
ユービット錠 100mg	2002年10月3日	21400AMZ00606000	2002年12月13日	2002年12月13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

再審査結果公表年月日：2009 年 6 月 19 日

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

11. 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

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ユービット錠 100 mg	7290005F1037	7290005F1037	115117601	610462047

14. 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. 1987; i: 1174-1177. (PMID: 2883491)
- 2) Cutler, A. F. et al.: Gastroenterology. 1995; 109(1): 136-141. (PMID: 7540995)
- 3) Goddard, A. F. et al.: Aliment. Pharmacol. Ther. 1997; 11(4): 641-649. (PMID: 9305471)
- 4) The European Helicobacter Pylori Study Group (EHPSG): Gut. 1997; 41(1): 8-13. (PMID: 9274464)
- 5) Pytko-Polonczyk, J. et al.: J. Physiol. Pharmacol. 1996; 47(1): 121-129. (PMID: 8777292)
- 6) Hillman, J.D. et al.: Arch. Oral. Biol. 1985; 30(11-12): 791-795. (PMID: 3868968)
- 7) 加藤元嗣ほか：新薬と臨床. 1998; 47(6): 1071-1080.
- 8) 加藤元嗣ほか：日本消化器病学会雑誌. 2001; 98: 853.
- 9) 保医発 0326 第 4 号 (平成 22 年 3 月 26 日付)：「ヘリコバクター・ピロリ感染の診断及び治療に関する取扱いについて」の一部改正通知
- 10) 浅木 茂ほか：臨床薬理. 1996; 27(3): 607-616.
- 11) 大原秀一ほか：日本消化器病学会雑誌. 1996; 93(8): 530-536.
- 12) 植松俊彦ほか：臨床薬理. 2002; 33(3): 81-84.
- 13) Ohara, S. et al. : J. Gastroenterol. 2004; 39(7): 621-628. (PMID: 15293131)
- 14) 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
- 15) Kato, M. et al. : J. Gastroenterol. 2004; 39(7): 629-634. (PMID: 15293132)
- 16) 池井暢浩ほか：社内資料(第Ⅲ相試験), 2002.
- 17) 大住孝彦ほか：薬理と治療. 1996; 24(6): 1365-1374.
- 18) Luck, J. M. et al. : Am. J. Physiol. 1929; 88: 230-236.
- 19) Watanabe, J. et al.: J. Pharm. Dyn. 1984; 7(5): 294-303. (PMID: 6470927)
- 20) Munster, D. J. et al. : Scand. J. Gastroenterol. 1993; 28(8): 661-666. (PMID: 8210978)
- 21) 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.
- 22) Borriello, S. P. et al. : J. Clin. Pathol. 1985; 38(8): 946-953. (PMID: 4031106)
- 23) McNulty, C. A. M. et al. : J. Clin. Pathol. 1989; 42(6): 585-591. (PMID: 2738164)
- 24) Vaira, D. et al. : J. Clin. Pathol. 1988; 41(7): 812-813. (PMID: 3410977)
- 25) 尾崎 敦ほか：社内資料(一般薬理作用), 1997.
- 26) 岡崎修三ほか：薬理と治療. 1996; 24(4): 759-777.

2. その他の参考文献

該当しない

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

発売国	販売名	会社名	発売年月	効能効果
スペイン	UBTest 100 mg comprimidos recubiertos con película	Ferrer Internacional, S.A.	2007年11月	<A>
韓国	UBIT tablet 100 mg	Korea Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.	2004年9月	
シンガポール	UBIT tablet 100 mg	Nagase Singapore (Pte) Ltd.	2007年8月	<C>
タイ	UBIT tablets100mg	Thai Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.	2009年1月	<C>

(2020年11月現在)

<A> UBIT 100 mg film-coated tablet is for the in vivo diagnosis of gastroduodenal *Helicobacter pylori* infection.

 To diagnose *Helicobacter pylori* infection

<C> in vivo diagnosis of *Helicobacter Pylori* (*H.pylori*) infection

2. 海外における臨床支援情報

妊産婦	FDA	—
	オーストラリアの分類	<p>B2 (2006年6月)</p> <p><参考：分類の概要></p> <p>B2: Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.</p> <p>Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.</p>
小児	米国の添付文書	—
	英国の SPC	—

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

(1) 粉碎

粉碎して投与する方法は承認された用法及び用量外の使用方法であり推奨しない。また、粉碎した製品での薬物動態等のデータはない。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

懸濁して投与する方法は承認された用法及び用量外の使用方法であり推奨しない。また、懸濁した製品での薬物動態等のデータはない。

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については、表紙の「問い合わせ窓口」に個別に照会すること。

2. その他の関連資料

該当資料なし

