

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「オーツカ」

貯法：室温保存


使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること。

Rebamipide tablets 100mg Otsuka

【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】

販売名	レバミピド錠100mg「オーツカ」
有効成分	1錠中レバミピド100mg
添加物	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
性状	白色のフィルムコート錠
外形	
直径(mm)	8.1
厚さ(mm)	3.4
重さ(mg)	約175

【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。

【使用上の注意】

1. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用（頻度不明）

1) ショック、アナフィラキシー様症状

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、血小板減少

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、黄疸

AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

種類/頻度	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、口渇等
肝臓 ^{注2)}	AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、Al-Pの上昇等
血液	白血球減少、顆粒球減少、血小板減少等
その他	月経異常、BUN上昇、浮腫、咽頭部異物感、乳腺腫脹、乳房痛、女性化乳房、乳汁分泌誘発、動悸、発熱、顔面潮紅、舌のしびれ、咳、息苦しい、脱毛

注1) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

注2) トランスアミナーゼが著しく上昇した場合や発熱、発疹等が同時にあらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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ので、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

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例にレバミピド100mg錠1錠を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。

レバミピドの薬物動態パラメータ

t _{max} (時間)	C _{max} (μ g/L)	t _{1/2} (時間)	AUC _{24h} (μ g/L \cdot h)
2.4 \pm 1.2	216 \pm 79	1.9 \pm 0.7	874 \pm 209

(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。

5. 溶出挙動⁷⁾

本剤は、日本薬局方医薬品各条に定められた溶出規格に適合していることが確認されている。

【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⁸⁻¹⁰⁾

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、歯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^{11,12)}

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¹³⁻¹⁵⁾

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^{13,15-17)}

ラットにおいてエタノール、強酸及び強アルカリによる胃粘膜傷害を抑制する。また、ウサギ胎児由来の培養胃粘膜上皮細胞において、アスピリン及びタウロコール酸(胆汁酸の主成分の一つ)による細胞障害を抑制する。

健康成人男子においてアスピリン、エタノール、塩酸-エタノール負荷による胃粘膜傷害を抑制する。

5. 胃粘液量増加作用¹⁸⁻²⁰⁾

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¹⁷⁾

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²¹⁾

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²²⁾

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^{23,24)}

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²⁵⁾

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²⁶⁻³⁰⁾

ヒドロキシルラジカルを直接消去し、また、多形核白血球のスーパーオキシド産生を抑制する。*In vitro*において、*Helicobacter pylori*による好中球からの活性酸素種産生による胃粘膜細胞傷害を抑制する。また、ストレス・インドメタシンを負荷したラットの胃粘膜傷害を抑制すると同時に胃粘膜中の過酸化脂質含量を低下させる。

13. 胃粘膜への炎症性細胞浸潤に対する作用^{11,31,32)}

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^{33,34)}

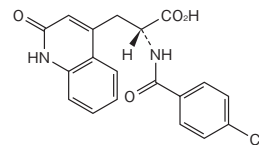
*Helicobacter pylori*によるヒト胃粘膜上皮細胞からのインターロイキン-8(IL-8)産生増加を抑制する。また、上皮細胞内のNF- κ Bの活性化及びIL-8mRNAの発現を抑制する(*in vitro*)。

【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：(2*R,S*)-2-(4-Chlorobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propanoic acid

構造式：



及び鏡像異性体

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)

【取扱い上の注意】

安定性試験³⁵⁾

最終包装製品を用いたレバミピド錠100mg「オーツカ」の長期保存試験(25℃、相対湿度60%、3年)の結果より、本剤は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。

【包装】

レバミピド錠100mg「オーツカ」	100錠(10錠×10) PTP
	500錠(10錠×50) PTP
	1,050錠(21錠×50) PTP
	500錠 プラスチックボトル

【主要文献及び文献請求先】

主要文献

- Hasegawa, S. et al. : Clin. Drug Invest. 2003 ; **23**(12) : 771-779
- 岸 清一郎, 他 : 臨床成人病 1989 ; **19**(3) : 355-363
- 菊池 博, 他 : 新薬と臨床 1995 ; **44**(7) : 1179-1182
- 深沢和浩, 他 : 新薬と臨床 1995 ; **44**(10) : 1667-1671
- Koyama, N. et al. : XENOBIOTICA 2002 ; **32**(7) : 573-586
- 塩屋良秀, 他 : 医薬品研究 1989 ; **20**(2) : 522-533
- 社内資料(溶出試験)
- 山崎勝也, 他 : 薬理と治療 1988 ; **16**(5) : 1997-2005
- Yamasaki, K. et al. : Jpn. J. Pharmacol. 1989 ; **49**(4) : 441-448
- 白木正裕, 他 : 日薬理誌. 1988 ; **92**(6) : 389-395
- 岡部 進, 他 : Ther. Res. 1991 ; **12**(10) : 3253-3263
- Kishimoto, S. et al. : Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 1992 ; **78**(3) : 259-277
- Yamasaki, K. et al. : Eur. J. Pharmacol. 1987 ; **142**(1) : 23-29
- Kleine, A. et al. : Dig. Dis. Sci. 1993 ; **38**(8) : 1441-1449
- 中村 肇, 他 : 臨床成人病 1989 ; **19**(6) : 1109-1114
- Dammann, H. G. : Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 1994 ; **6**(10) : 911-915
- 川野 淳, 他 : 日本薬理学雑誌 1991 ; **97**(6) : 371-380
- 石山広信, 他 : 薬理と治療 1988 ; **16**(10) : 4103-4109
- 石山広信, 他 : 薬理と治療 1988 ; **16**(10) : 4111-4118
- Ishihara, K. et al. : Arzneim. - Forsch. Drug Res. 1992 ; **42**(II) : 1462-1466
- 山崎勝也, 他 : 薬理と治療 1990 ; **18**(9) : 3395-3400
- 山崎勝也, 他 : 薬理と治療 1990 ; **18**(10) : 3765-3772
- Watanabe, S. et al. : Aliment. Pharmacol. Ther. 1996 ; **10**(6) : 927-932
- Watanabe, S. et al. : Dig. Dis. Sci. 1998 ; **43**(9) : 1075-1125
- 山崎勝也, 他 : 薬理と治療 1988 ; **16**(6) : 2487-2495
- Yoshikawa, T. et al. : Arzneim. - Forsch. Drug Res. 1993 ; **43**(I) : 363-366
- Naito, Y. et al. : Free Radic. Biol. Med. 1995 ; **18**(1) : 117-123
- Ogino, K. et al. : Eur. J. Pharmacol. 1992 ; **212**(1) : 9-13
- Suzuki, M. et al. : Gut 1994 ; **35**(10) : 1375-1378
- Yamasaki, K. et al. : Pathophysiology 1994 ; **1**(4) : 251-257
- Murakami, K. et al. : Dig. Dis. Sci. 1997 ; **42**(2) : 319-325
- Kim, C. D. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1995 ; **275**(1) : 340-344

- 33) 三原充弘, 他: 消化器科 1997; **24**(6): 681-688
34) Aihara, M. et al.: Dig. Dis. Sci. 1998; **43**(9): 174S-180S
35) 社内資料 (安定性試験)

文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

株式会社大塚製薬工場 輸液DIセンター
〒101-0048 東京都千代田区神田司町2-2
TEL: 0120-719-814
FAX: 03-5296-8400

