

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 2013 に準拠して作成

<p>ヘリコバクター・ピロリ感染診断用剤</p> <p>処方箋医薬品 ユービット[®]錠100^{mg}</p> <p>UBIT[®] tablets 100^{mg}</p>
--

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・ 発売年月日	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 発売年月日： 2002年12月13日
開発・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 http://www.otsuka.co.jp/medical/

本 IF は 2015 年 1 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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「医薬品に関する情報」
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

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

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（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）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの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。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。
ただし、添付文書で赤字・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

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・製剤学的特性..... 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. 物理化学的性質..... 3
2. 有効成分の各種条件下における安定性..... 3
3. 有効成分の確認試験法..... 4
4. 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. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意..... 5
4. 製剤の各種条件下における安定性..... 6
5. 調製法及び溶解後の安定性..... 6
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）..... 6
7. 溶出性..... 6
8. 生物学的試験法..... 6
9. 製剤中の有効成分の確認試験法..... 6
10. 製剤中の有効成分の定量法..... 6
11. 力価..... 6
12. 混入する可能性のある夾雑物..... 7
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報..... 7
14. その他..... 7

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果..... 8
2. 用法及び用量..... 8
3. 臨床成績..... 8

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群..... 17

2. 薬理作用	17
---------	----

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法	18
2. 薬物速度論的パラメータ	19
3. 吸収	19
4. 分布	19
5. 代謝	20
6. 排泄	20
7. トランスポーターに関する情報	20
8. 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（原則禁忌を含む）	21
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	21
4. 用法及び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	23
11. 小児等への投与	23
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	23
13. 過量投与	23
14. 適用上の注意	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. 薬理試験	25
2. 毒性試験	25

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	26
2. 有効期間又は使用期限	26
3. 貯法・保存条件	26
4. 薬剤取扱い上の注意点	26
5. 承認条件等	26
6. 包装	26
7. 容器の材質	26
8. 同一成分・同効薬	26
9. 国際誕生年月日	26

10. 製造販売承認年月日及び承認番号	26
11. 薬価基準収載年月日	26
12. 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	27
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	27
14. 再審査期間	27
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	27
16. 各種コード	27
17. 保険給付上の注意	27

XI. 文献

1. 引用文献	28
2. その他の参考文献	28

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	29
2. 海外における臨床支援情報	29

XIII. 備考

その他の関連資料	30
----------	----

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’と考えられている⁴⁾。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* のもつ高い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・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。
- 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。
- 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)。

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)

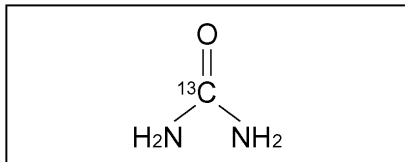
(2) 洋名 (命名法)

urea (^{13}C) (JAN)

(3) ステム

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)

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)

7. CAS登録番号

58069-82-2

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) 及び尿素的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

3. 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。




4. 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、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				

(2) 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。

(3) 識別コード

OG73

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

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) 添加物

(1)の項参照

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 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℃ 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℃ 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℃ 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℃	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 50 μ W/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

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 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）にて試験を行なうとき、10 分後の溶出率が 75%～110%であった。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局一般試験法「薄層クロマトグラフ法」により確認する。

展開溶媒：メタノール/酢酸エチル混液(1：1)

薄層板：シリカゲル

展開距離：約 10cm

判定：展開した薄層板を風乾し、発色試液を均等に噴霧するとき、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。

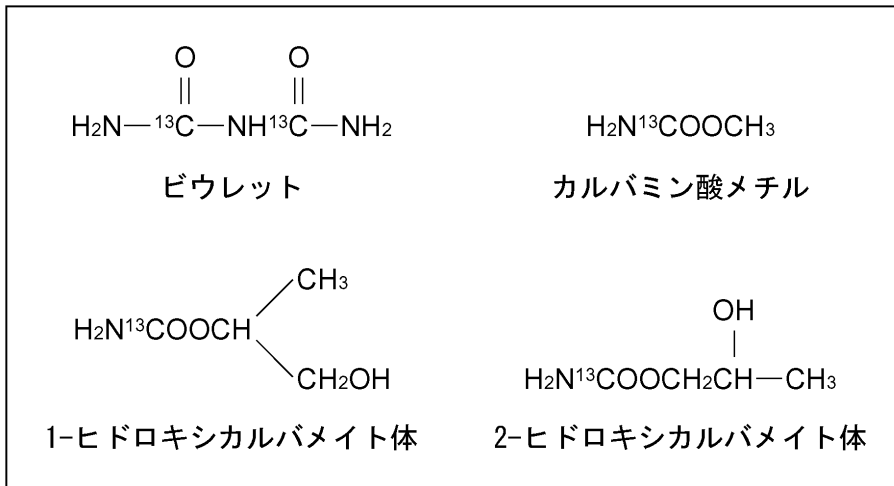
10. 製剤中の有効成分の定量法

HPLC 法により定量する。

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物



13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. 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. 用法及び用量

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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 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⁸⁾ 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}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 (下表)⁹⁾。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 (次頁図)¹⁰⁾。

[FDA 判定 (95)^{注2)} を基準としたときのユービット錠試験^{注3)} 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)]

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., 39, 621-628, 2004
Kato, M. et al. : J. Gastroenterol., 39, 629-634, 2004

注 1) FDA 判定基準 : 1995年⁸⁾

・ 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

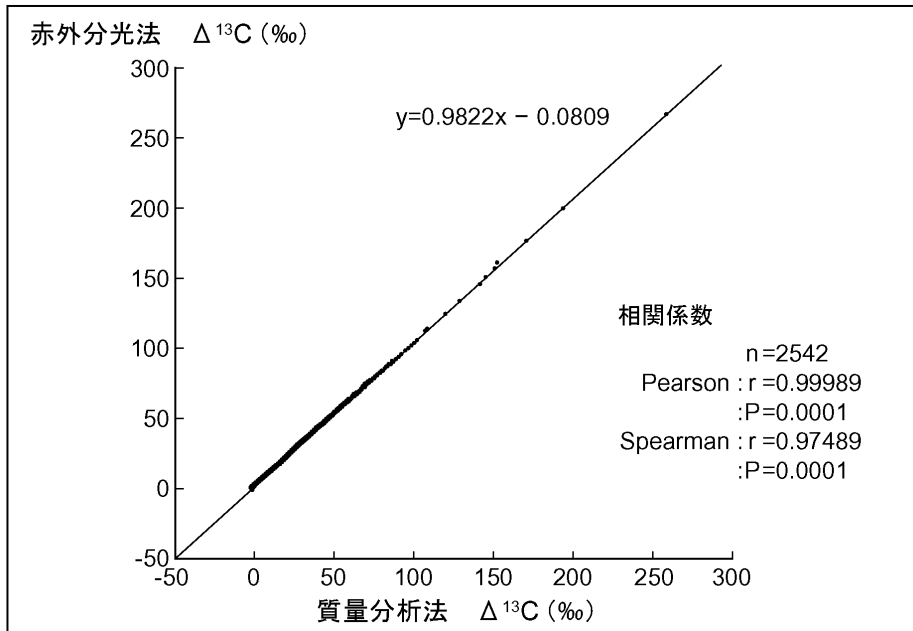
・ その他症例 (評価不能症例)

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}C -尿素呼気試験法

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



〔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^{注5)}の正診率の比較¹¹⁾

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〕

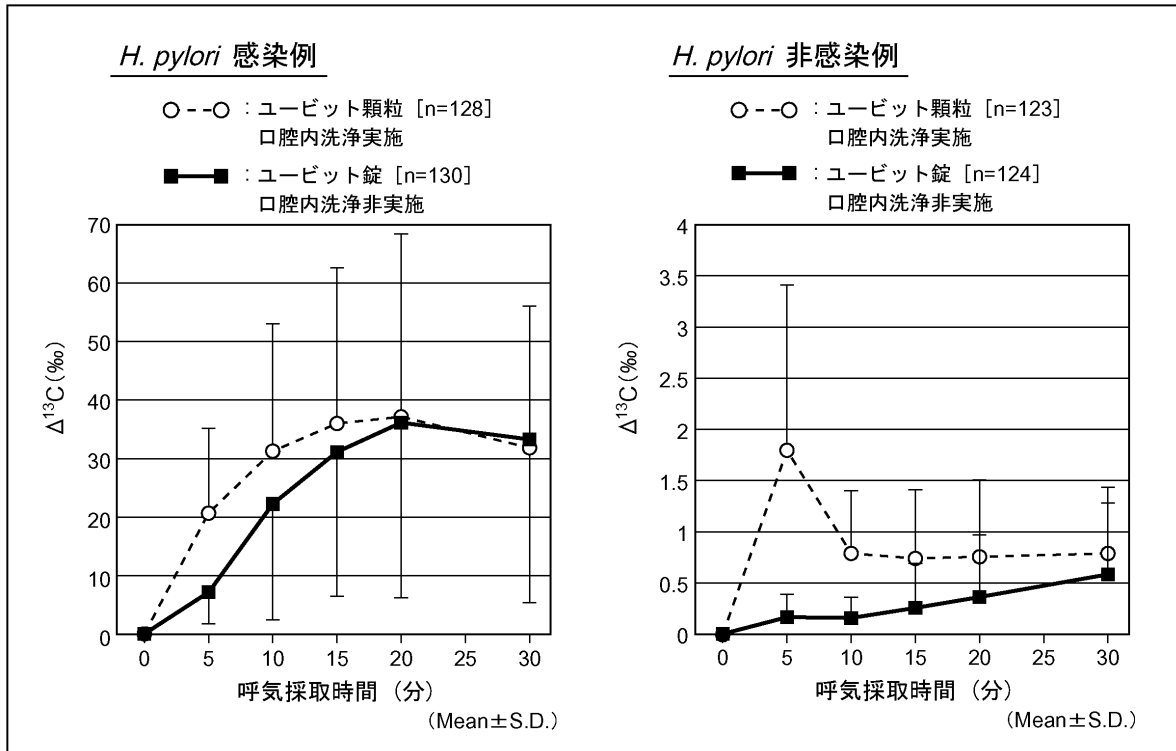
		FDA 判定 (95)		計	正診率 (%) (95%CI)	正診率の差* (%) (95%CI)
		感 染	非感染			
ユービット錠 試験	陽 性	124	2	126	98.0% (95.4-99.4)	0.4% (-1.7-2.5)
	陰 性	3	121	124		
	計	127	123	250		
ユービット顆粒 試験	陽 性	124	3	127	97.6% (94.9-99.1)	
	陰 性	3	120	123		
	計	127	123	250		

* : 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

注5) ユービット顆粒試験: ユービット顆粒を用いた¹³C-尿素呼吸試験法、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⁹⁾

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〕

(3) 臨床薬理試験¹²⁾

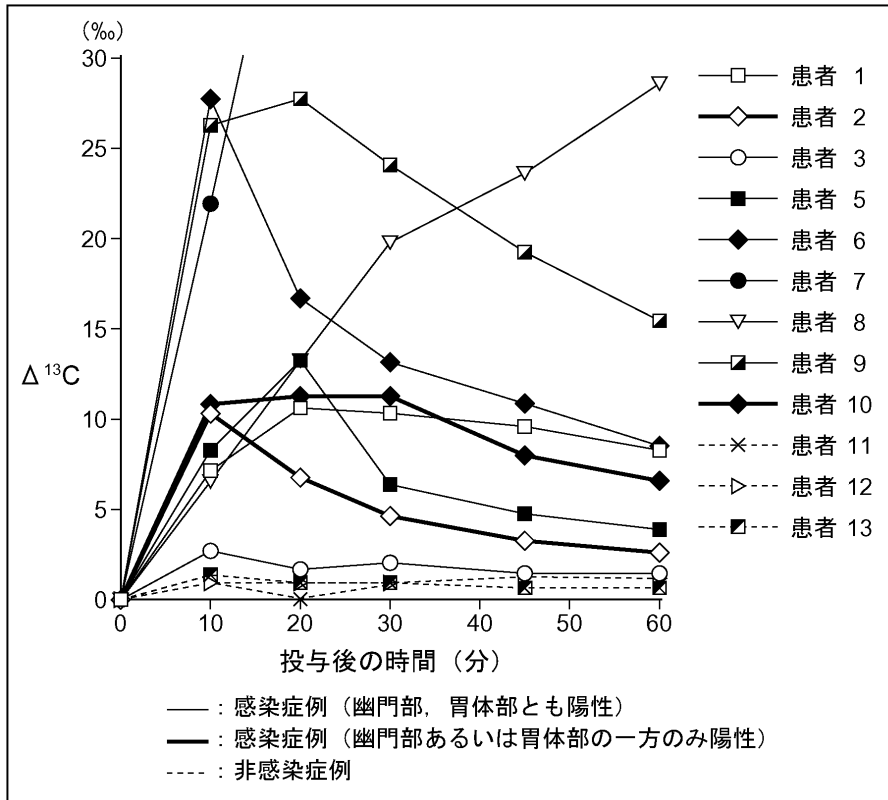
尿素 (¹³C) を健康成人男子30名を10名ずつの3群に分け、100mg（承認用量）、200mg（承認用量の2倍）及び300mg（承認用量の3倍）を単回経口投与した結果、自覚症状、血圧、心拍数及び臨床検査所見に影響は認められなかった。

浅木 茂ほか：臨床薬理, 27(3), 607-616, 1996

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。

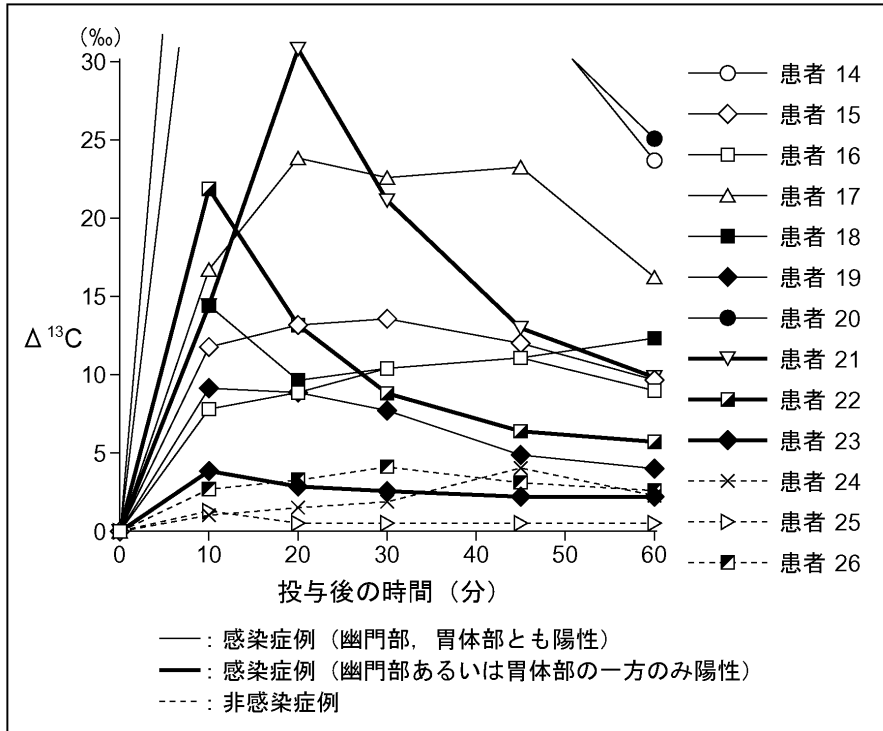
(4) 探索的試験¹³⁾

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 (下図)。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 (次頁上図)。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 (次頁下図)。

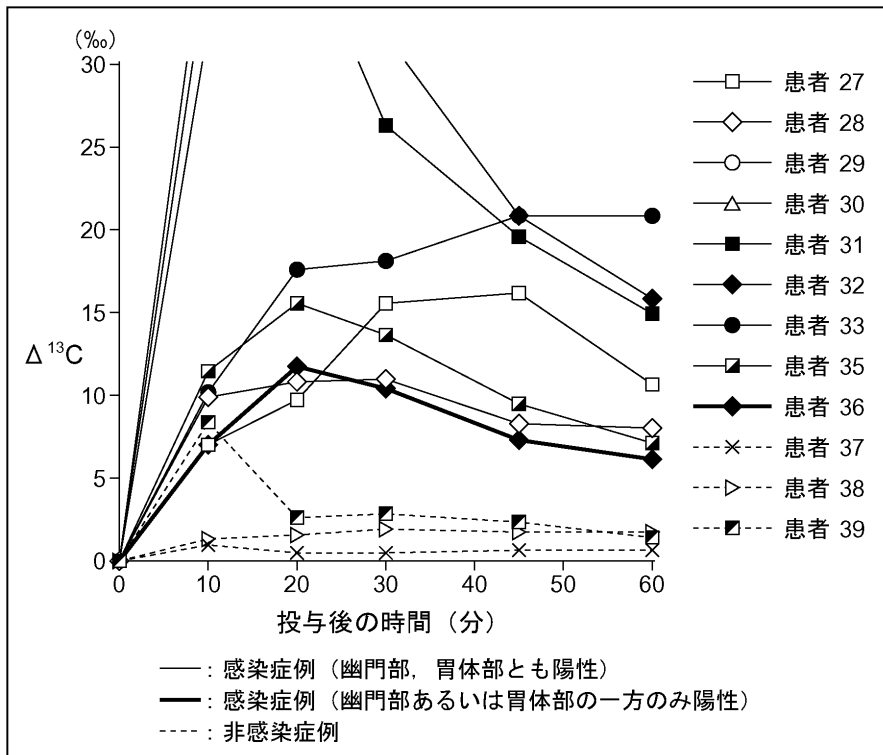


〔尿素 (¹³C) 50mg 群の呼気中 ¹³CO₂ の変化量 (Δ¹³C)〕

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。



[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 ($\Delta^{13}\text{C}$)]

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。

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(下図参照)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, 93(8), 530-536, 1996

【参考】

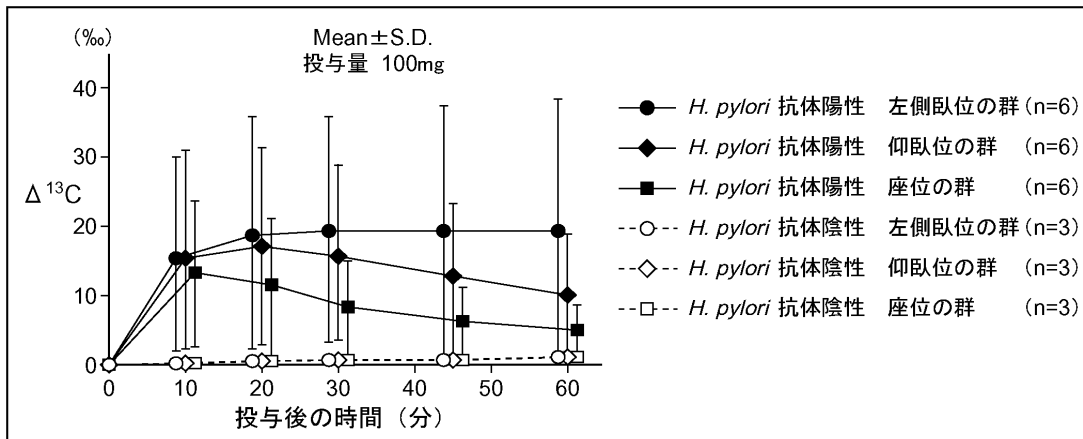
臨床薬理試験

(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(下図)。

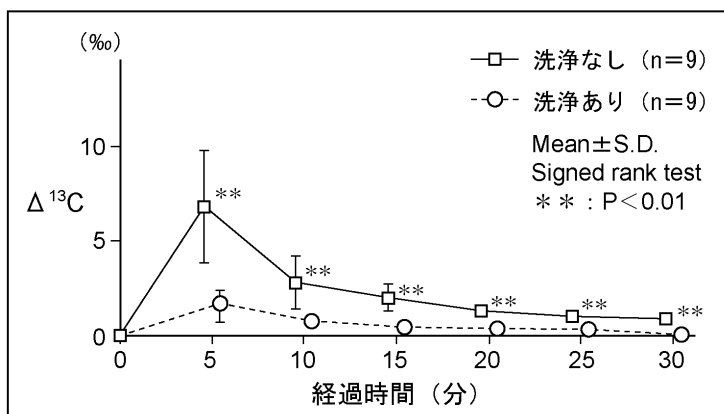


【姿勢の影響】

加藤元嗣ほか：新薬と臨床, 47(6), 1071-1080, 1998

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】

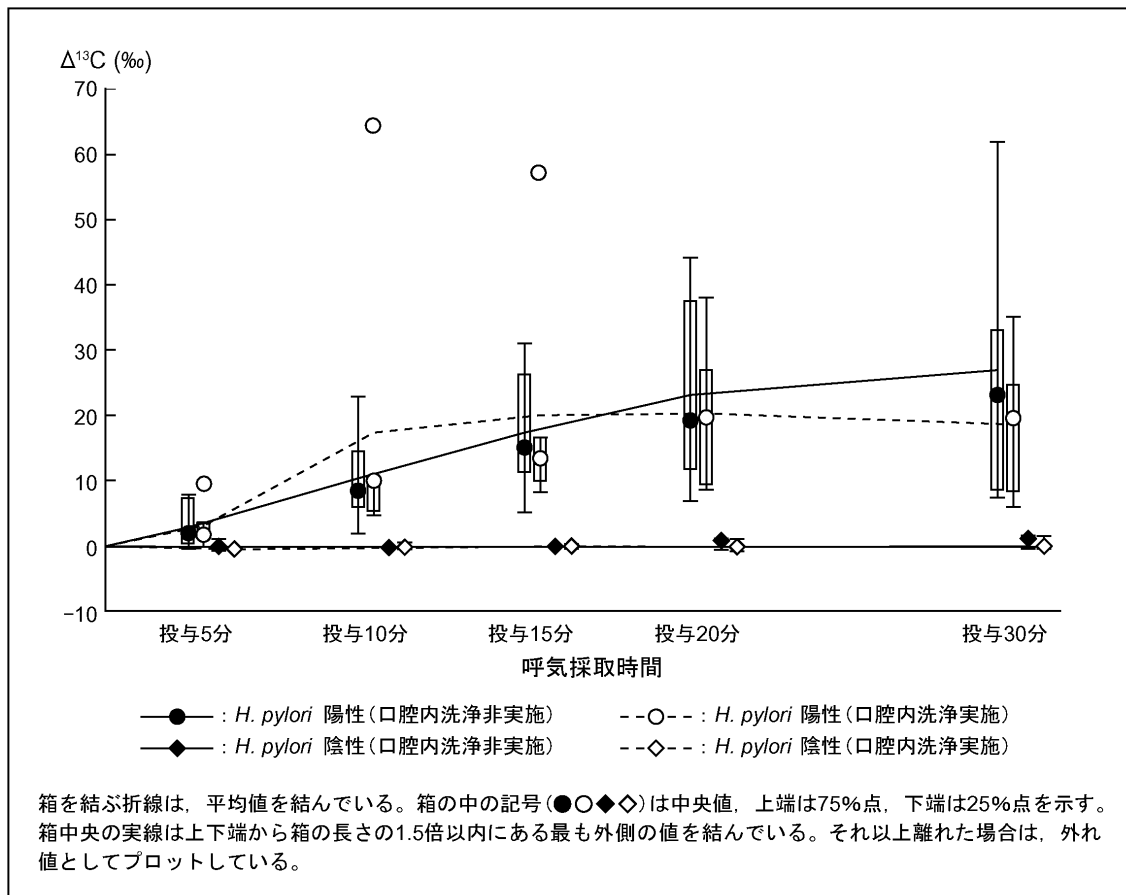
加藤元嗣ほか：新薬と臨床, 47(6), 1071-1080, 1998

(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¹⁴⁾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，33(3)，81-84，2002

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験⁹⁾

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（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%未滿を陰性とした。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：(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⁹⁾

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 (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)⁸⁾ 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., 39, 621-628, 2004

(6) 治療の使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

〔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

該当資料なし

(2) 薬効を裏付ける試験成績

[^{13}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 ^{13}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 $^{13}\text{CO}_2$ と NH_3 に分解され、 $^{13}\text{CO}_2$ は血中に移行した後、呼気中に排出される。

^{13}C -尿素呼気試験は、この原理を応用して尿素 (^{13}C) 服用後の呼気中 $^{13}\text{CO}_2$ 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・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

「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

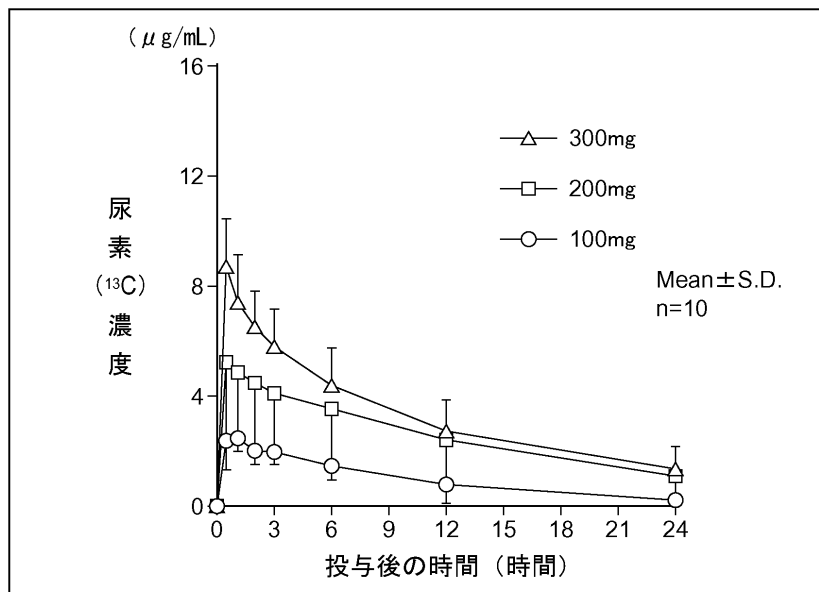
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

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¹²⁾〕

<i>H. pylori</i> 抗体価	T_{\max} (hr)	C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-24\text{hr}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)
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尿素 (^{13}C) 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) の C_{\max} は投与量に依存して増加した¹²⁾。投与前の内因性 ^{13}C -尿素は2.1~6.8 $\mu\text{g/mL}$ であり、尿素 (^{13}C) 300mg投与後の C_{\max} は9.9~14.5 $\mu\text{g/mL}$ 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。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 16. その他 (3)、(4)」の項参照

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

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) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

<参考>（イヌのデータ）

6.6%¹⁵⁾

3. 吸収

該当資料なし

<参考>

ラットに¹⁴C-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¹⁶⁾。

4. 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

該当資料なし

<参考>

妊娠18～19日のラットに¹⁴C-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¹⁷⁾。

(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

該当資料なし

<参考>

¹⁴C-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¹⁷⁾。

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

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) 排泄部位及び経路

腎臓¹²⁾

(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¹⁸⁾。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

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（原則禁忌を含む）

該当しない

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び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。

(解説)

ユービット錠100mgあるいは顆粒分包100mgの臨床試験及び市販後の副作用自発報告、ユービット顆粒分包100mgの使用成績調査の副作用報告に基づき記載しております。

臨床試験並びに市販後調査において認められた副作用については『項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧』をご参照ください（次頁）。

(2) 重大な副作用と初期症状

該当しない

(3) その他の副作用

〔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 ^{注)}	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	

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。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

〔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

(5) 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

(6) 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。]

(解説)

本剤は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対する使用経験はありませんので、妊娠中及び授乳中の婦人の投与に関する安全性は確立していません。

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。)

(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。

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. 適用上の注意

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、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、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。

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。

(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。

(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¹⁹⁾、 $\Delta^{13}\text{C}$ 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¹⁹⁾ ことより設定しました。

(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²⁰⁾ ことより設定しました。

(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²¹⁾ ことより設定しました。

(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。

(解説)

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。

(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²⁰⁾。

(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等²²⁾ への投与には注意する必要があるため設定しました。

(7) 無酸症の患者の場合²¹⁾ 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^{22, 23)}、陽性と判定される可能性があるため注意すること。

(解説)

無酸症の患者²³⁾、*Helicobacter heilmanii* 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^{24, 25)} 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。

(8) 胃内の *H. pylori* の菌体数と¹³C-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)

胃内の *H.pylori* の菌体数と¹³C-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。

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」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 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) 1,000mg/kg を経口投与することにより検討した。尿素 (^{13}C) の作用が認められた項目は以下のとおりであった²⁴⁾。

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。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

尿素 (^{13}C) 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) 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) 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) 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) 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) 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. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ユービット錠 10mg 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. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造後 3 年（外箱等に表示）

3. 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。）

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

SP 包装開封後は速やかに使用すること。

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目「14. 適用上の注意」の項参照

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ユービット錠 100mg：[SP] 2 錠（2 錠×1）、10 錠（2 錠×5）

7. 容器の材質

SP 包装：アルミ箔、セロハン

8. 同一成分・同効薬

ピロニック錠 100mg

9. 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）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
ユービット錠 100mg	2002 年 10 月 3 日	21400AMZ00606000

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
ユービット錠100mg	2002 年 12 月 13 日

12. 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

13. 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〕

14. 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

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
ユービット錠 100 mg	115117601	7290005F1037	610462047

17. 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(第Ⅲ相試験), 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) 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
- 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., **38**, 946-953, 1985
- 23) McNulty, C. A. M. et al. : J. Clin. Pathol., **42**, 585-591, 1989
- 24) Vaira, D. et al. : J. Clin. Pathol., **41**, 812-813, 1988
- 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, **24**(4), 759-777, 1996

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

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	Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.	2007年11月	<A>
フランス	UBIT 100 mg, comprimé pelliculé	Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.	2009年5月	<A>
韓国	UBIT tablet 100 mg	HBI 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>
マレーシア	UBIT tablet 100mg	Nagase (Malaysia) Sdn.Bhd.	2008年9月	<C>
タイ	UBIT tablets100mg	Thai Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.	2009年1月	<C>

(2014年12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	B2 (2006年6月) <参考：分類の概要> 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. Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.
小児	米国の添付文書	—
	英国の SPC	—

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

