

## 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

胃粘膜防御機構増強 胃炎・胃潰瘍治療剤  
ベネキサート塩酸塩 ベータデクスカプセル  
**ウルグート<sup>®</sup>カプセル200mg**

Ulgut<sup>®</sup> Capsules

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	
規格・含量	1カプセル中 ベネキサート塩酸塩 ベータデクス 200mg
一般名	和名：ベネキサート塩酸塩 ベータデクス（JAN） 洋名：Benexate Hydrochloride Betadex（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：2008年3月13日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2008年6月20日（販売名変更による） 販売開始年月日：1987年12月1日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：共和薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口 TEL.0120-041189(フリーダイヤル) FAX.06-6121-2858 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/">https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/</a>

本IFは2022年12月改訂の電子添文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 ー日本病院薬剤師会ー

(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、I F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I Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I F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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI F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I F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I F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、「I F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. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F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I F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I F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。

I F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. I Fの利用にあたって

電子媒体の I F は、PMD A 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 I F を作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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、I F 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、I F 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、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を PMD A 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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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 を利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	3. 用法及び用量	16
1. 開発の経緯	1	4. 用法及び用量に関連する注意	16
2. 製品の治療学的特性	1	5. 臨床成績	16
3. 製品の製剤学的特性	1	VI. 薬効薬理に関する項目	19
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	19
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	.....	19
6. RMPの概要	2	2. 薬理作用	19
II. 名称に関する項目	3	VII. 薬物動態に関する項目	22
1. 販売名	3	1. 血中濃度の推移	22
2. 一般名	3	2. 薬物速度論的パラメータ	23
3. 構造式又は示性式	3	3. 母集団(ポピュレーション)解析	23
4. 分子式及び分子量	3	4. 吸収	24
5. 化学名(命名法)又は本質	4	5. 分布	24
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	6. 代謝	26
III. 有効成分に関する項目	5	7. 排泄	27
1. 物理化学的性質	5	8. トランスポーターに関する情報	27
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	9. 透析等による除去率	27
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7	10. 特定の背景を有する患者	27
IV. 製剤に関する項目	8	11. その他	28
1. 剤形	8	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	29
2. 製剤の組成	9	1. 警告内容とその理由	29
3. 添付溶解液の組成及び容量	9	2. 禁忌内容とその理由	29
4. 力価	9	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	29
5. 混入する可能性のある夾雑物	10	.....	29
6. 製剤の各種条件下における安定性	11	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	29
7. 調製法及び溶解後の安定性	13	.....	29
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	13	5. 重要な基本的注意とその理由	29
9. 溶出性	14	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	29
10. 容器・包装	14	7. 相互作用	31
11. 別途提供される資材類	14	8. 副作用	31
12. その他	15	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	35
V. 治療に関する項目	16	10. 過量投与	35
1. 効能又は効果	16	11. 適用上の注意	35
2. 効能又は効果に関連する注意	16	12. その他の注意	35

<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	36
1. 薬理試験.....	36
2. 毒性試験.....	37
<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	39
1. 規制区分.....	39
2. 有効期間.....	39
3. 包装状態での貯法.....	39
4. 取扱い上の注意.....	39
5. 患者向け資材.....	39
6. 同一成分・同効薬.....	39
7. 国際誕生年月日.....	39
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.....	39
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.....	40
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容.....	40
11. 再審査期間.....	40
12. 投薬期間制限に関する情報.....	40
13. 各種コード.....	40
14. 保険給付上の注意.....	40
<b>X I . 文献</b> .....	41
1. 引用文献.....	41
2. その他の参考文献.....	42
<b>X II . 参考資料</b> .....	43
1. 主な外国での発売状況.....	43
2. 海外における臨床支援情報.....	43
<b>X III . 備考</b> .....	44
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.....	44
2. その他の関連資料.....	44

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

ウルグートの有効成分であるベネキサート塩酸塩 ベータデクスは、1981年帝国化学産業株式会社(現 ナガセ医薬品株式会社)研究所で、セトラキサート塩酸塩を基本に化学合成されたベネキサート塩酸塩の包接化合物である。

1982年から塩野義製薬株式会社との共同研究が開始され、ウルグートは種々の胃粘膜防御機能を増強させることが確認された。

1984年から胃潰瘍に対する臨床試験を開始し、1987年10月に承認が得られ、同年12月発売に至った。また、1987年から胃炎に対する臨床試験を開始し、1989年12月に胃炎が効能・効果に追加された。

1987年10月から1993年10月までの6年間に本剤で85722例の使用成績調査と胃潰瘍を対象とした707例の特別調査、胃炎を対象とした144例の特別調査を実施し、1993年12月に再審査申請を行った。1994年12月、薬事法第14条第2号各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2016年12月、塩野義製薬株式会社から共和薬品工業株式会社に販売を移管した。

2018年4月、塩野義製薬株式会社から共和薬品工業株式会社に製造販売承認が承継された。

### 2. 製品の治療学的特性

- (1) 胃粘膜に直接作用し、胃粘膜の血流量を増加させるほか、種々の胃粘膜防御機能を増強させる。〔ヒト、ラット〕(「VI.2.(2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- (2) 各種実験潰瘍に対する抗潰瘍作用を示す。〔ラット〕(「VI.2.(2)5)各種実験潰瘍、実験胃粘膜病変に対する抑制作用」の項参照)
- (3) 承認時における急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期に対する4週投与後の全般改善度判定の有効性評価対象例は158例であり、有効率は81.0%(128例)であった。また、承認時における胃潰瘍に対する8週投与後の全般改善度判定の有効性評価対象例は368例であり、有効率は80.2%(295例)であった。(「V.3.(2)臨床効果」の項参照)
- (4) 承認時における安全性評価対象例708例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は25例(3.5%)に認められた。  
再審査終了時における安全性評価対象例91660例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は135例(0.15%)に認められた。(「VIII.8.副作用」の項参照)

### 3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

#### 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
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

ウルグート® カプセル 200mg

(2) 洋名

Ulgut® Capsules

(3) 名称の由来

ウルクス(Ulcus : 潰瘍)にグート(gut : よく効く)という意味を込めて命名した。

### 2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ベネキサート塩酸塩 ベータデクス(JAN)[局外規]

(2) 洋名(命名法)

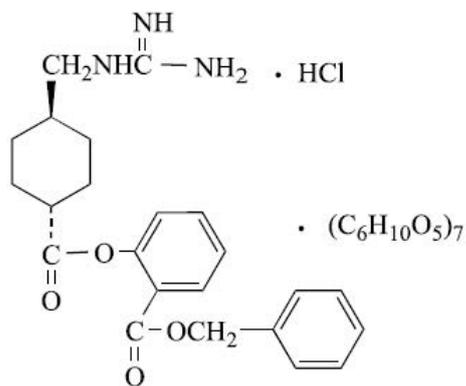
Benexate Hydrochloride Betadex (JAN)

Benexate Hydrochloride  $\beta$ -Cyclodextrin Clathrate; Benexate (INN)

(3) ステム(s t e m)

不明

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式 :  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{HCl} \cdot \text{C}_{42}\text{H}_{70}\text{O}_{35}$

分子量 : 1580.92

5. 化学名(命名法)又は本質

Benzyl 2-[*trans*-4-(guanidinomethyl) cyclohexylcarbonyloxy]benzoate  
monohydrochloride  $\beta$ -cyclodextrin clathrate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

別 名：塩酸ベネキサート ベータデクス  
治験成分記号：TA903

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の粉末で、においはなく、味は苦い<sup>1)</sup>。

##### (2) 溶解性

表Ⅲ-1 溶解性

(測定温度 20℃)

溶 媒	溶質 1g を溶かすに要する溶媒量(mL)	日本薬局方による溶解性の用語
水	29	やや溶けやすい
氷酢酸	270	溶けにくい
メタノール	1300	極めて溶けにくい
エタノール(95)	3200	極めて溶けにくい
<i>n</i> -プロパノール	> 10000	ほとんど溶けない
アセトニトリル	> 10000	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	> 10000	ほとんど溶けない
クロロホルム	> 10000	ほとんど溶けない
酢酸エチル	> 10000	ほとんど溶けない
ヘキサン	> 10000	ほとんど溶けない

##### (3) 吸湿性

吸湿性である。11%RH ~ 90%RH で保存したとき、吸湿量は経時的に増加し、96 時間後にほぼ平衡に達した。また、平衡水分量は相対湿度の上昇とともに増大し、11%RH で約 3%、75%RH で約 13%であった。

##### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：約 221℃(分解)<sup>1)</sup>

##### (5) 酸塩基解離定数

グアニジル基の pKa の測定を中和滴定法により実施したが、強アルカリ領域ではエステルの加水分解が速く、中和曲線に変曲点が認められないため pKa は求められなかった。なお、グアニジル基を有する化合物の pKa は通常 13 付近であることが知られている。

##### (6) 分配係数

表Ⅲ-2 分配係数\*

溶媒	緩衝液						
	pH2	pH3	pH4	pH5	pH6	pH7	pH8
酢酸エチル	0.04	0.06	0.10	0.20	0.24	0.24	0.23
クロロホルム	0	0	0.06	0.25	0.86	1.56	1.84
ヘキサン	0	0	0	0	0	0	0

\*：分配係数=溶媒/緩衝液

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$  : + 107 ~ + 114°

(脱水物に換算したもの、0.5 g、水 50 mL、100 mm) <sup>1)</sup>

モル吸光係数  $\epsilon$  (229 nm) :  $9.97 \times 10^3$

$\epsilon$  (276 nm) :  $1.25 \times 10^3$

(水溶液、0.5 mg/mL)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 苛酷試験及び長期保存試験

1) 固体状態

① 苛酷試験

加湿試験：湿度に対しては不安定であり、褐色のガラス瓶・開栓下では湿度が高くなるに従って、包接の離脱に伴う変化(非包接体すなわち非包接ベネキサート塩酸塩と $\beta$ -シクロデキストリンに分離)を認め、特に 90%RH では 1 ヶ月経過時点で劣化が顕著であった。

加温試験：熱に対しては比較的安定であり、気密容器(褐色のガラス瓶・密栓)に入れ、60°C、6 ヶ月経過後でも劣化はごく軽度であった。

曝光試験：気密容器(無色のガラス瓶・密栓)に入れ、直射日光の照射が可能な室内の窓際においた。光に対しては安定であり、3 ヶ月経過時点でも劣化はほとんど認められなかった。

② 長期保存試験

気密容器(無色のガラス瓶・密栓)に入れ、室温(8 ~ 35°C)、室内散光下(蛍光灯による照明・約 800 lx)で 36 ヶ月保存後、含量及び分解生成物の非包接体量は規格に適合し、性状に変化はなく、安定であった。

表Ⅲ-3 有効成分の安定性

(3 ロットの平均値)

試験区分	保存条件	保存期間(月)	試験項目 <sup>注1</sup>			
			性状	含量 <sup>注2</sup> (%)	非包接体量(%)	水分量(%)
苛酷試験	25°C、57%RH、遮光、開栓	3	変化なし	99.4	0.47	7.54
	25°C、75%RH、遮光、開栓	3	凝集 (2 ヶ月は変化なし)	98.9	1.80	12.00
	25°C、90%RH、遮光、開栓	1	凝集固化	99.3	22.97	12.43
	40°C、遮光、密栓	6	変化なし	99.2	0.53	2.80
	60°C、遮光、密栓	6	変化なし	98.1	0.35	2.61
	40°C、75%RH、遮光、開栓	1	凝集固化	99.7	13.40	11.53
	室温、密栓、直射日光	3	変化なし	98.9	0.43	3.06
長期保存試験	室温、密栓、室内散光	36	変化なし	99.1	0.32	3.42

注1：規格値は、性状；白色の粉末で、においはない、含量；97.5 ~ 101.5%、非包接体量；1.0%以下、水分量；5.0%以下である。

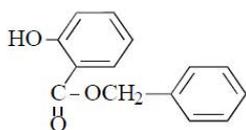
注2：表示含量に対する含量(%)、測定法；HPLC (High Performance Liquid Chromatography；液体クロマトグラフィー)

## 2) 溶液状態

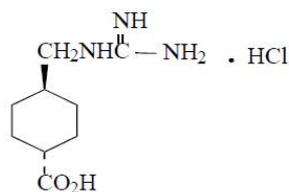
水系溶媒中では包接が外れやすいが、ベネキサート塩酸塩としての安定 pH 領域は pH 2.0 ~ 6.0 であり、これより pH が上昇するに従い加水分解を受けやすく、特にアルカリ性では分解が速い。

## (2) 強制分解による生成物

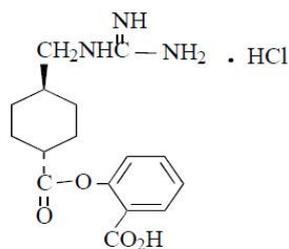
加湿条件下で包接の離脱による非包接のベネキサート塩酸塩が認められた。190℃加熱条件下で分解生成物として、サリチル酸ベンジル(BSA)、塩酸トランス-4-グアニジノメチルシクロヘキサンカルボン酸(GMCHA)、GMCHA のサリチル酸エステル(GMCHA・SA)及びサリチル酸(SA)が認められた。



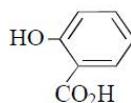
サリチル酸ベンジル (BSA)



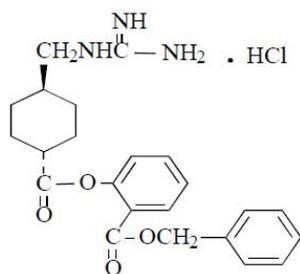
塩酸トランス-4-グアニジノメチルシクロヘキサンカルボン酸(GMCHA)



GMCHA のサリチル酸エステル (GMCHA・SA)



サリチル酸 (SA)



ベネキサート塩酸塩

## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

有効成分の確認試験法：日本薬局方外医薬品規格 2002 「塩酸ベネキサート ベータデクス」の確認試験による。

有効成分の定量法：日本薬局方外医薬品規格 2002 「塩酸ベネキサート ベータデクス」の定量法による。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

カプセル剤(硬カプセル剤)

#### (2) 製剤の外観及び性状

表IV-1 外観及び性状

販売名	ウルグートカプセル 200mg
性状・剤形	キャップ、ボディともに白色の不透明な硬カプセル剤である。内容物は白色の粉末又は粒である。
外形	
大きさ	2号カプセル
重量	約 0.33 g
識別コード	☐ ◀ ウルグート

#### (3) 識別コード

「表IV-1 外観及び性状」参照

#### (4) 製剤の物性

質量偏差試験：日局「製剤均一性試験法(2) 質量偏差試験 硬カプセル」の項に定める試験を行うとき、これに適合する。

表IV-2 質量偏差試験結果

(1ロットにつき繰返し3回測定)

ロット番号	質量(mg)		
	最小値	最大値	平均値
T 4801	319.25	336.33	328.09
T 4802	318.38	335.53	326.69
T 4803	319.42	334.60	326.42
T 4804	319.66	333.04	326.13
T 4805	319.97	332.93	326.15

崩壊試験：日局「崩壊試験法 (1) 即放性製剤」の項に定める試験を行うとき、これに適合する。

表IV-3 崩壊試験結果

(1ロットにつき繰返し3回測定)

ロット番号	崩壊時間 既定値：20分以内		
	最小値	最大値	平均値
T 4801	2分 17秒	3分 50秒	3分 2秒
T 4802	2分 2秒	3分 44秒	2分 47秒
T 4803	2分 29秒	4分 19秒	3分 6秒
T 4804	1分 54秒	4分 25秒	2分 58秒
T 4805	2分 45秒	5分 28秒	4分 2秒

(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)の含量及び添加剤

有効成分(活性成分)の含量

1 カプセル中、ベネキサート塩酸塩 ベータデクス 200mg を含有する。

添加剤

無水乳糖、結晶セルロース、ステアリン酸、含水二酸化ケイ素

カプセル本体：ラウリル硫酸ナトリウム、ゼラチン、酸化チタン、マクロゴール 4000

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

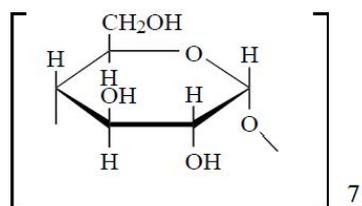
本剤は力価表示に該当しない。

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

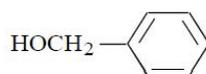
混在が予想される類縁物質として、合成工程中では非包接のベネキサート塩酸塩及びサリチル酸ベンジル(BSA)が挙げられる。

また、保存中の分解生成物として、非包接のベネキサート塩酸塩、 $\beta$ -シクロデキストリン、BSA、塩酸トランス-4-グアニジノメチルシクロヘキサンカルボン酸(GMCHA)、GMCHAのサリチル酸エステル(GMCHA・SA)、サリチル酸(SA)及びベンジルアルコール(BA)が挙げられる。(測定法：液体クロマトグラフィー)

「Ⅲ. 2. (2) 強制分解による生成物」の項参照



$\beta$ -シクロデキストリン



ベンジルアルコール(BA)

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

### (1) 苛酷試験

本剤は湿度に対して不安定であるが、PTP包装では安定である。しかし、無包装では湿度の増大に従って、包接の離脱に伴う変化(非包接体すなわち非包接ベネキサート塩酸塩とβ-シクロデキストリンに分離)を認め、特に90%RHでは1カ月経過時点で劣化が顕著であった。一方、熱に対しては包装の有無にかかわらず比較的安定であり、60℃、6カ月経過時点でも劣化はごく軽度であった。光に対しては安定であり、蛍光灯照射・10000 lx、40日経過時点でも劣化はほとんど認められなかった。

表IV-4 製剤の安定性(苛酷試験)

(3ロットの平均値の最小値～最大値)

包装形態	試験項目 <sup>注1</sup>	試験開始時	保存条件・保存期間				
			加湿試験		加温試験		曝光試験
			25℃ 75%RH 遮光	25℃ 90%RH 遮光	40℃ 遮光	60℃ 遮光	
			6ヵ月	6ヵ月	6ヵ月	6ヵ月	40日
PTP包装	性状	カプセルは白色不透明 内容物は白色の粉末又は粒	変化 なし	変化 なし	変化 なし	変化 なし	変化 なし
	含量 <sup>注2</sup> (%)	101.3～102.8	100.9～ 103.1	101.5～ 101.9	100.4～ 101.2	98.1～ 99.2	101.9～ 102.4
	非包接体量 (%)	0.50～0.53	0.34～ 0.42	0.30～ 0.35	0.20～ 0.23	0.08～ 0.09	0.37～ 0.41
無包装	性状	カプセルは白色不透明 内容物は白色の粉末又は粒	変化 なし	カプセルは 変化あり 内容物は変 化なし <sup>注4</sup>	変化 なし	変化 なし	変化 なし
	含量 <sup>注2</sup> (%)	101.8～102.7	100.2～ 101.2	99.0～ 101.1	101.2～ 102.8	100.6～ 101.7	100.8～ 101.6
	非包接体量 (%)	0.51～0.58	4.30～ 5.36 <sup>注3</sup>	21.79～ 23.59 <sup>注5</sup>	0.27～ 0.33	0.19～ 0.21	0.47～ 0.50

注1：規格値は、性状；カプセルは白色の不透明なカプセル剤、内容物は白色の粉末又は粒、含量；93～107%、非包接体量；1.0%以下である。

注2：表示含量に対する含量(%）、測定法；HPLC

注3：2ヵ月経過時点で1.89～3.26%となり、規格値を超えた。

注4：1ヵ月経過時点でカプセルは異常あり、内容物は異常なしとなる。

注5：1ヵ月経過時点で20.95～21.66%となり、規格値を超えた。

(2)長期保存試験

室温(10～35℃)、40%RH～70%RH、室内散光下(蛍光灯による照明・約800 lx)保存では、本品の瓶包装品、PTP包装品共に36ヵ月間安定であった。

表IV-5 製剤の安定性(長期保存試験)

(3ロットの平均値の最小値～最大値)

保存条件	保存形態	試験項目 <sup>注1</sup>	保存期間			
			試験開始時	12ヵ月	24ヵ月	36ヵ月
室温 散光	瓶 (ポリエチレン) 包装	性状	カプセルは白色不透明 内容物は白色の粉末又は粒	変化なし	変化なし	変化なし
		含量 <sup>注2</sup> (%)	101.8～102.3	101.6～ 101.9	101.0～ 101.8	100.4～ 101.3
		非包接体量(%)	0.49～0.56	0.43～0.46	0.30～0.35	0.28～0.33
	PTP 包装	性状	カプセルは白色不透明 内容物は白色の粉末又は粒	変化なし	変化なし	変化なし
		含量 <sup>注2</sup> (%)	101.3～102.8	100.2～ 101.8	100.6～ 101.2	99.4～101.8
		非包接体量(%)	0.50～0.53	0.32～0.37	0.22～0.24	0.20～0.24

注1：規格値は、性状；カプセルは白色の不透明なカプセル剤、内容物は白色の粉末又は粒、含量；93～107%、非包接体量；1.0%以下である。

注2：表示含量に対する含量(%)、測定法；HPLC

(3) 加速試験

瓶包装品、PTP 包装品及び無包装品について 40℃、75%RH、遮光で 6 ヶ月間の加速試験を実施した。

無包装品の劣化が顕著であったのに対し、包装品では防湿効果が明らかに認められ安定していた。

表IV-6 製剤の安定性(加速試験)

(3 ロットの平均値の最小値～最大値)

保存形態	試験項目 <sup>注1</sup>	保存期間			
		40℃ 75%RH 遮光		室温(10～35℃) 40～70%RH 室内散光(蛍光灯照明・約 800 lx)	
		試験開始時	6 ヶ月	試験開始時	6 ヶ月
瓶包装	性状	カプセルは白色 不透明 内容物は白色の 粉末又は粒	変化 なし	測定 せず	測定 せず
	含量 <sup>注2</sup> (%)	101.8～102.3	100.2～100.7	測定せず	測定せず
	非包接体量(%)	0.49～0.56	0.22～0.24	測定せず	測定せず
PTP 包装	性状	カプセルは白色 不透明 内容物は白色の 粉末又は粒	変化 なし	カプセルは白色 不透明 内容物は白色の 粉末又は粒 <sup>注3</sup>	変化 なし <sup>注3</sup>
	含量 <sup>注2</sup> (%)	101.3～102.8	98.2～98.7	99.6～100.4 <sup>注3</sup>	99.5～100.2 <sup>注3</sup>
	非包接体量(%)	0.50～0.53	0.36～0.38	0.63～0.78 <sup>注3</sup>	0.40～0.51 <sup>注3</sup>
無包装	性状	カプセルは白色 不透明 内容物は白色の 粉末又は粒	変化 なし	カプセルは白色 不透明 内容物は白色の 粉末又は粒	変化 なし
	含量 <sup>注2</sup> (%)	101.3～102.8	95.4～96.3	101.8～102.7	101.5～102.4
	非包接体量(%)	0.50～0.53	21.03～21.25	0.51～0.58	0.31～0.38

注1：規格値は、性状；カプセルは白色の不透明なカプセル剤、内容物は白色の粉末又は粒、  
含量；93～107%、非包接体量；1.0%以下である。

注2：表示含量に対する含量(%）、測定法；HPLC

注3：帝国化学の試製品を使用し、帝国化学が試験を実施した。この場合の室温は8～35℃で、シオノギ実施条件の10～35℃とは異なる。

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(物理化学的変化)

該当しない

## 9. 溶出性<sup>2)</sup>

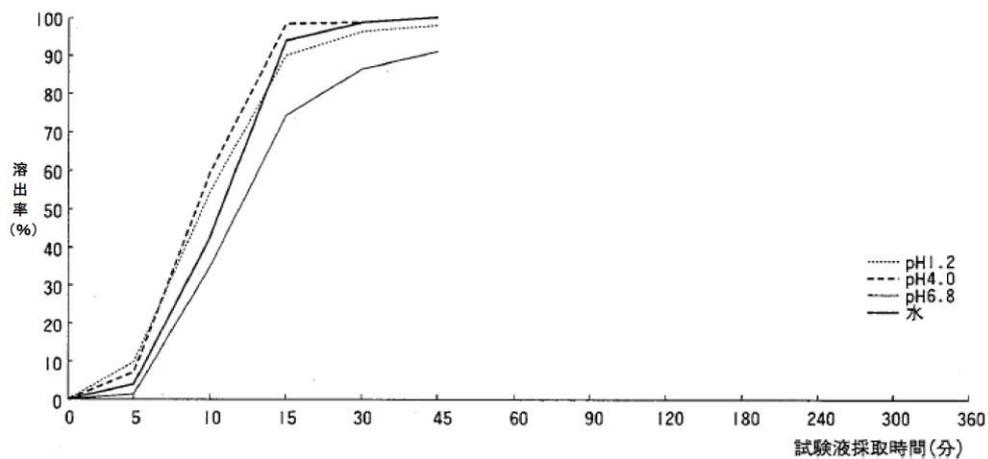
局外規第三部「塩酸ベネキサート ベータデクスカプセル」の溶出試験法により試験を行うとき、これに適合する(本品の20分間の溶出率は85%以上である)。

<参考>品質再評価時の溶出試験結果

試験液：水(基準液)、pH 1.2、pH 4.0、pH 6.8

回転数：50 rpm

界面活性剤：使用せず



図IV-1 溶出試験

## 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

100 カプセル[10 カプセル(PTP)×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装

PTP シート 表面：ポリプロピレン、ポリエチレン

裏面：アルミ箔

結束バンド：ポリプロピレン

## 11. 別途提供される資材類

該当しない

## 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

- 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
- 胃潰瘍

### 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、成人にはベネキサート塩酸塩 ベータデクスとして、1回 400 mg を1日2回朝食後及び就寝前に経口投与する。  
なお、年齢、症状により適宜増減する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V. 5.(3)用量反応探索試験」の項参照

### 4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

### 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

該当資料なし

### (3) 用量反応探索試験

#### <急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期>

##### 国内一般臨床試験(第Ⅱ相用量検討試験)<sup>3)</sup>

内視鏡検査により急性胃炎または慢性胃炎と診断され、びらん、出血のいずれかの所見を有している患者 77 例を対象として、至適用量を検討することを目的とした用量検討試験を二重盲検にて実施した。投与期間は 4 週間とした。その結果、4 週投与後の全般改善度評価対象例 65 例の改善率(中等度改善以上)は、1 日 400mg 投与群 79.4% (27/34)、1 日 800mg 投与群 80.6% (25/31)であり、両群間に有意な差は認められなかった。4 週投与後の内視鏡総合改善度(中等度改善以上)は、1 日 400mg 投与群 79.4% (27/34)、1 日 800mg 投与群 80.6% (25/31)であり、両群間に有意な差は認められなかった。副作用発現率は 1 日 800mg 投与群では 2.6% (1/38)であり白血球減少 1 例が認められた。

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

##### <急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期>

##### 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験<sup>4)</sup>

内視鏡検査により急性胃炎または慢性胃炎と診断され、びらん、出血、発赤、浮腫のいずれかの所見を有している患者 292 例を対象として、本剤の有効性及び安全性について塩酸セトラキサートを対照に多施設二重盲検比較試験を実施した。投与期間は 4 週間とした。

その結果、4 週投与後の全般改善度評価対象例 255 例の改善率(中等度改善以上)は、本剤群 81.1% (103/127)、塩酸セトラキサート群 75.8% (97/128) であり、両群間に有意な差は認められなかった。4 週投与後の内視鏡総合改善度(中等度改善以上)は、本剤群 79.5% (101/127)、塩酸セトラキサート群 73.4% (94/128)であり、両群間に有意な差は認められなかった。

副作用発現率は、本剤群では 2.2% (3/137)であり下痢、心窩部痛・嘔吐・嘔気、肝機能異常が各 1 例認められた。

##### <胃潰瘍>

##### 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験<sup>5)</sup>

内視鏡検査により胃潰瘍が確認された患者 416 例を対象として、ベネキサート塩酸塩 ベータデクスの有効性及び安全性について塩酸セトラキサートを対照に多施設二重盲検比較試験を実施した。投与期間は 8 週間とした。その結果、8 週投与後の全般改善度評価対象例 363 例の改善率(中等度改善以上)は、本剤群 73.0% (135/185)、塩酸セトラキサート群 64.6% (115/178)であり、両群間に有意な差は認められなかった。8 週投与後の内視鏡治癒判定(治癒率)は、本剤群 58.9% (86/146)、塩酸セトラキサート群 54.6% (71/130)であり、両群間に有意な差は認められなかった。副作用発現率は、本剤群では 3.6% (7/192)であり悪心、便秘、頬部しびれ感・頭痛、搔痒感・胸部絞扼感が各 1 例、肝機能異常が 3 例認められた。

## 2) 安全性試験

該当資料なし

## (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

該当しない

### 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

### <胃潰瘍>

#### 国内一般臨床試験<sup>6~13)</sup>

内視鏡検査により胃潰瘍が確認された患者を対象として、有効性及び安全性を検討することを目的とした臨床試験を実施した。投与期間は8週間とした。その結果、8週投与後の全般改善度評価対象例183例の改善率(中等度改善以上)は87.4%(160/183)であり、8週投与後の内視鏡治癒判定(治癒率)は70.8%(102/144)であった。

## 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、レバミピド、テプレノン等の防御因子増強型抗潰瘍剤

注意：関連のある化合物の効能・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

胃粘膜に直接作用し、胃粘膜の血流量を増加させるほか、種々の胃粘膜防御機能を増強させる。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 胃粘膜血流量増加作用

表VI-1 胃粘膜血流量増加作用

動物種	投与経路	投与量	試験成績	引用文献番号
ヒト (急性胃炎患者)	胃内注入	200 mg	生理食塩液に溶解し胃体部 ( $n = 29$ )、前庭部 ( $n = 23$ ) に注入した。両部位の胃粘膜血流量は、注入直後の1分後から測定終了の5分後まで注入前に比べ有意に増加した。 (測定法：内視鏡的レーザードップラー法) (分散分析、胃体部：1分後； $p = 0.014$ 、5分後； $p = \text{near } 0$ 、前庭部：1分後； $p = 0.033$ 、5分後； $p = \text{near } 0$ )	14)
ラット (Wistar 系雄)	経口	100 mg/kg 300 mg/kg	投与5分後の胃粘膜血流量は用量反的に増加した。また、300mg/kg 投与群は1時間以上血流量増加が持続した。 (測定法：水素ガスクリアランス法)	15)
モルモット 摘出血管 (Hartley 系雄)	<i>ex vivo</i>	$10^{-6} \sim 10^{-4}$ mol	ベネキサート塩酸塩 ベータデクスはモルモット摘出血管において血管収縮を抑制した。	16)

##### 2) 胃粘膜内高分子糖蛋白質の生合成促進作用及び減少抑制作用

表VI-2 胃粘膜内高分子糖蛋白質に対する作用

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験成績	引用文献番号
ラット (Wistar 系雄)	経口	300	胃粘膜内高分子糖蛋白質を約1.5倍増加させた。アスピリン 300mg/kg と併用して経口投与したとき、また、アスピリン 300mg/kg 投与1時間前に経口投与したとき、いずれの場合もアスピリン投与によって起こる胃粘膜内高分子糖蛋白質の減少を抑制した。	17)

3) 胃粘膜の内因性プロスタグランジン E<sub>2</sub> 及び I<sub>2</sub> 増加作用

表VI-3 胃粘膜内因性プロスタグランジン増加作用

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験成績	引用文献番号
ラット (Wistar 系雄)	胃内注入	300 1000	インドメタシン又は拘束水浸ストレス負荷により低下した胃粘膜の内因性プロスタグランジン E <sub>2</sub> 及び I <sub>2</sub> を、ほぼ用量依存的に増加させた。	18)

4) 酸(水素イオン)の胃粘膜への逆拡散防止作用

表VI-4 酸の逆拡散防止作用

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験成績	引用文献番号
ラット (Wistar 系雄)	胃内注入	300	アスピリン(胃粘膜閉門障害物質)と併用して胃内に注入留置したとき、留置 15 分後の時点でアスピリンによって起こる胃粘膜内への酸(水素イオン)の逆拡散を有意に抑制した。(t 検定、 $p \leq 0.05$ )。	19)

5) 各種実験潰瘍、実験胃粘膜病変に対する抑制作用

表VI-5 各種実験潰瘍、実験胃粘膜病変に対する抑制作用

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験成績	引用文献番号
ラット (SD 系雄)	経口、 十二指腸内	30 100 300 1000	各種実験潰瘍、実験胃粘膜病変に幅広い抗潰瘍作用及び病変発生抑制作用を示した。特に水浸ストレス潰瘍、アスピリン潰瘍、インドメタシン潰瘍、エタノール潰瘍及び塩酸エタノール潰瘍に対して著明な抑制効果を示した。	20, 21)

<参考>

- (1) *H. pylori*10 菌株に対するベネキサート塩酸塩の MIC は 25 ~ 50 $\mu$ g/mL であった<sup>22)</sup>。
- (2) ベネキサート塩酸塩 ベータデクスは *in vitro* で活性酸素種の一つであるスーパーオキシドを消去する作用 (superoxide scavenger 作用) を示した<sup>23)</sup>。  
〔測定法：亜硝酸法及びニトロブルーテトラゾリウム (NBT) 法〕
- (3) ベネキサート塩酸塩 ベータデクス (TA903) はラットの胸部大動脈血管において、濃度依存的に血管弛緩作用を示した。TA903 の血管弛緩作用は内皮系由来の NO (酸化窒素) の産生が関与することが確認された<sup>24)</sup>。
- (4) モルモット (Hartley 系雄) 摘出門脈血管及び胸部大動脈血管の K<sup>+</sup>及びノルアドレナリン (NA) 拘縮に対するベネキサート塩酸塩 ベータデクス (TA903) とセトラキサート塩酸塩の作用を検討した。TA903 は 10<sup>-6</sup> ~ 10<sup>-5</sup>mol で門脈の K<sup>+</sup>及び NA 拘縮、胸部大動脈の K<sup>+</sup>拘縮を抑制した。また、TA903 は 10<sup>-4</sup>mol では非特異的にすべての拘縮を抑制した。セトラキサート塩酸塩は 10<sup>-3</sup>mol の高濃度でも無作用であり、拘縮抑制作用を示さなかった<sup>16)</sup>。
- (5) TA903 はラットにおいて、胃粘膜血流量増加作用 (Wistar 系)<sup>15)</sup>、各種実験潰瘍に対する抗潰瘍作用 (SD 系)<sup>20)</sup> 及び各種実験胃粘膜病変発生抑制作用 (SD 系)<sup>21)</sup> を示し、その程度はセトラキサート塩酸塩と同等若しくはそれ以上であった。

(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

健康成人男性 3 例にベネキサート塩酸塩 ベータデクスカプセル 600 mg<sup>\*</sup>を空腹時又は軽食後 30 分に単回経口投与したとき、血漿中に未変化体及び有効成分であるベネキサート塩酸塩は検出されなかった<sup>25)</sup>。

※：1 回 600mg は承認外用量であり、承認用量は、通常、1 回 400mg である。

<参考>

上記例において、血漿中に代謝物として、サリチル酸(SA)、サリチル酸ベンジル抱合体(BSA conj)、グアニジノメチルシクロヘキサンカルボン酸(GMCHA)が認められた。SA が最も高濃度で検出され、BSA conj と GMCHA の C<sub>max</sub> は SA の 1/10 以下であり、SA が主要な血漿中代謝物であることが明らかになった。

代謝物の薬物速度論的パラメータを下記に示す<sup>25)</sup>。

表VII-1 血漿中代謝物の薬物速度論的パラメータ(600 mg 投与)

投与条件	代謝物	n	C <sub>max</sub> (nmol/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-24</sub> (nmol・hr/mL)
空腹時 単回経口投与	SA	3	30.4 ± 3.5	1.3 ± 0.6	117.0 ± 23.2
	BSA conj	3	1.5 ± 0.0	0.8 ± 0.3	4.1 ± 1.7
	GMCHA	3	2.6 ± 0.8	2.0 ± 0.0	17.0 ± 4.6
軽食後 単回経口投与	SA	3	29.8 ± 2.7	2.0 ± 0.0	106.9 ± 22.3
	BSA conj	3	2.9 ± 0.7	1.7 ± 0.6	8.1 ± 2.4
	GMCHA	3	2.4 ± 0.7	3.0 ± 0.0	15.1 ± 5.4

(測定法：HPLC)(mean ± S.D.)

#### (3) 中毒域

該当資料なし

#### (4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

血漿中に未変化体及び有効成分であるベネキサート塩酸塩は検出されなかった<sup>25)</sup>。

<参考>健康成人男性にベネキサート塩酸塩 ベータデクスカプセル 400 mg を空腹時に単回経口投与したときの代謝物の薬物速度論的パラメータ<sup>26)</sup>

表VII-2 血漿中代謝物の薬物速度論的パラメータ(400 mg 投与)

代謝物	n	Cmax (nmol/mL)	Tmax (hr)	AUC <sub>0-24</sub> (nmol・hr/mL)	T1/2 (hr)
SA	6	15.8 ± 6.7	2.5 ± 1.8	75.6 ± 37.8	1.80 ± 0.87
BSA conj	3	0.8 ± 0.5	1.6 ± 0.8	2.3 ± 1.2	1.25 ± 0.57
GMCHA	3	2.3 ± 0.4	2.7 ± 0.6	10.0 ± 1.3	1.63 ± 0.34

代謝物	n	吸収速度定数 (hr <sup>-1</sup> )	消失速度定数 (hr <sup>-1</sup> )	分布容積 (L)
SA	6	1.594 ± 1.844	0.452 ± 0.179	9.34 ± 1.80
BSA conj	3	1.848 ± 0.730	0.628 ± 0.249	215.6 ± 95.5
GMCHA	3	0.887 ± 0.161	0.438 ± 0.102	62.7 ± 14.5

(測定法：HPLC)(mean ± S.D.)

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数

「表VII-2 血漿中代謝物の薬物速度論的パラメータ(400 mg 投与)」参照

### (3) 消失速度定数

「表VII-2 血漿中代謝物の薬物速度論的パラメータ(400 mg 投与)」参照

### (4) クリアランス

該当資料なし

### (5) 分布容積

「表VII-2 血漿中代謝物の薬物速度論的パラメータ(400 mg 投与)」参照

### (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

該当資料なし

<参考>

ラット(SD系)に経口投与した場合、TA903は胃内では代謝されず、ベネキサート塩酸塩として、直接胃粘膜内に取り込まれた<sup>27,28)</sup>。イヌ(ビーグル)に経口投与した場合も胃内では代謝されず、胃組織内においてベネキサート塩酸塩として検出され、胃の筋層と粘膜層との濃度比較では明らかに粘膜層により多く検出された<sup>29,30)</sup>。ラット(SD系)において、経口投与後胃から小腸に移行したベネキサート塩酸塩は速やかに代謝され、SA等になり、吸収された。血漿中では有効成分であるベネキサート塩酸塩は全く検出されず、すべて代謝物として検出された<sup>27)</sup>。

## 5. 分布

### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

ラット(SD系)に<sup>14</sup>C-標識 TA903を単回経口投与したとき、脳内放射能濃度は極めて低く、血液脳関門をほとんど通過しないと考えられる<sup>27,28)</sup>。

### (2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

妊娠19日目のラット(SD系)に<sup>14</sup>C-標識 TA903を単回経口投与したとき、放射能の一部は胎児内に移行する。移行する放射能のほとんどはSAであり、胎児血漿中濃度は投与8時間後が最高(母親の血漿中濃度の約50%)で、48時間後には最高濃度の約1/100以下になり、蓄積傾向は認められなかった(測定法:TLC-ARG)<sup>28)</sup>。

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

分娩後13日目の授乳ラット(SD系)に<sup>14</sup>C-標識 TA903を単回経口投与したとき、放射能の母乳中への移行が認められた。母乳中放射能濃度は投与4時間後が最高(血漿中濃度の約1/5)で、血漿中濃度と同様に推移した。24時間後に母乳中放射能濃度は最高濃度の約1/13に低下し、残留傾向は認められなかった(測定法:TLC-ARG)<sup>28)</sup>。

### (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

1) 胃組織内濃度

胃切除患者 6 例にベネキサート塩酸塩 ベータデクスカプセル 400 mg を経口投与したとき、HPLC にて測定された投与 30 分後の摘出胃の胃体部正常部位におけるベネキサート塩酸塩濃度 ( $\mu\text{g/g}$ ) は、胃粘液：102.7 ~ 945.6、胃粘膜：2.1 ~ 66.4 (ただし、1 例は検出されず)、筋層：1.8 ~ 9.1 であった<sup>31)</sup>。

2) その他の組織内濃度

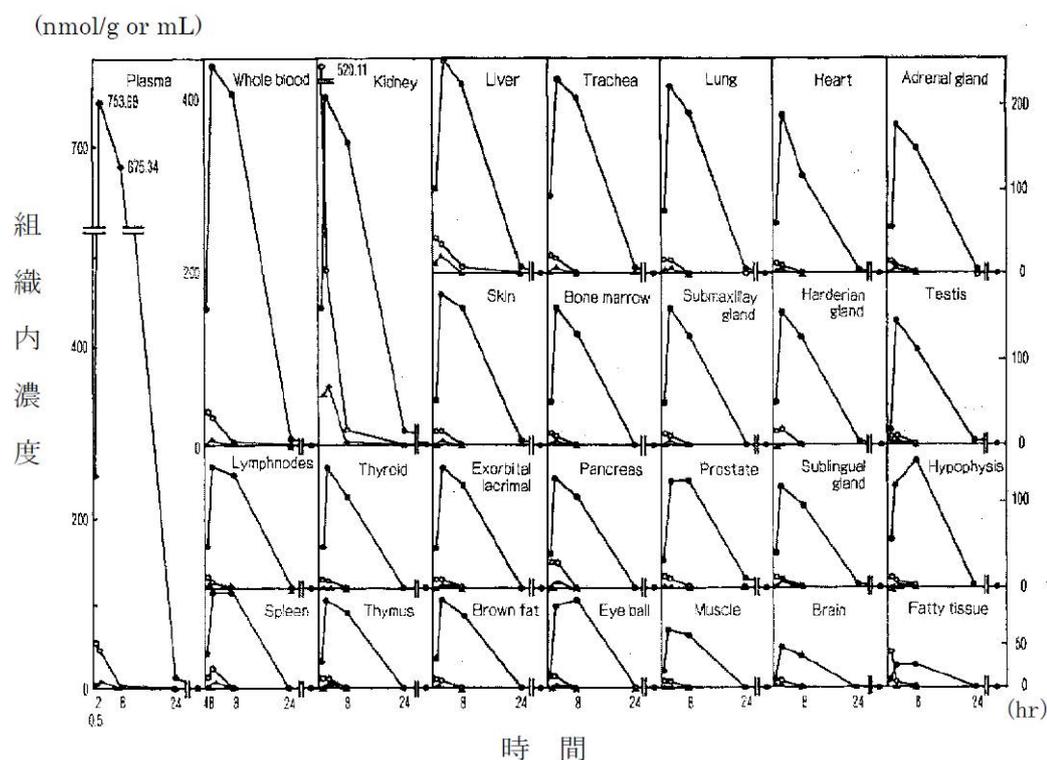
該当資料なし

<参考>

ラット (SD 系) に  $^{14}\text{C}$ -標識 TA903 を単回及び反復経口投与したときの組織内放射能濃度分布は、血漿、腎臓、肝臓に多かった。放射能は 24 時間後ではいずれの組織からも、ほとんど消失していた<sup>27, 28)</sup>。

24 時間絶食ラットにおける  $^{14}\text{C}$ -標識 TA903 単回経口投与後の各組織内放射能濃度を下図に示す (測定法：薄層クロマトグラフィー-オートラジオグラフィー\*)<sup>27)</sup>。

\* : TLC-ARG (Thin-Layer Chromatography-Autoradiography)



図VII-1 組織内放射能濃度分布

## (6) 血漿蛋白結合率

＜参考＞健康成人男性にベネキサート塩酸塩 ベータデクスカプセル 400 mg を空腹時に単回経口投与したときの代謝物の血清蛋白結合率<sup>26)</sup>

表VII-3 血清中代謝物の血清蛋白結合率(400 mg 投与)

代謝物	n	血清蛋白結合率 (%)
SA	6	92.7 ± 0.9
BSA conj	3	99.4 ± 2.1
GMCHA	3	5.7 ± 10.4

(測定法：HPLC)(mean ± S.D.)

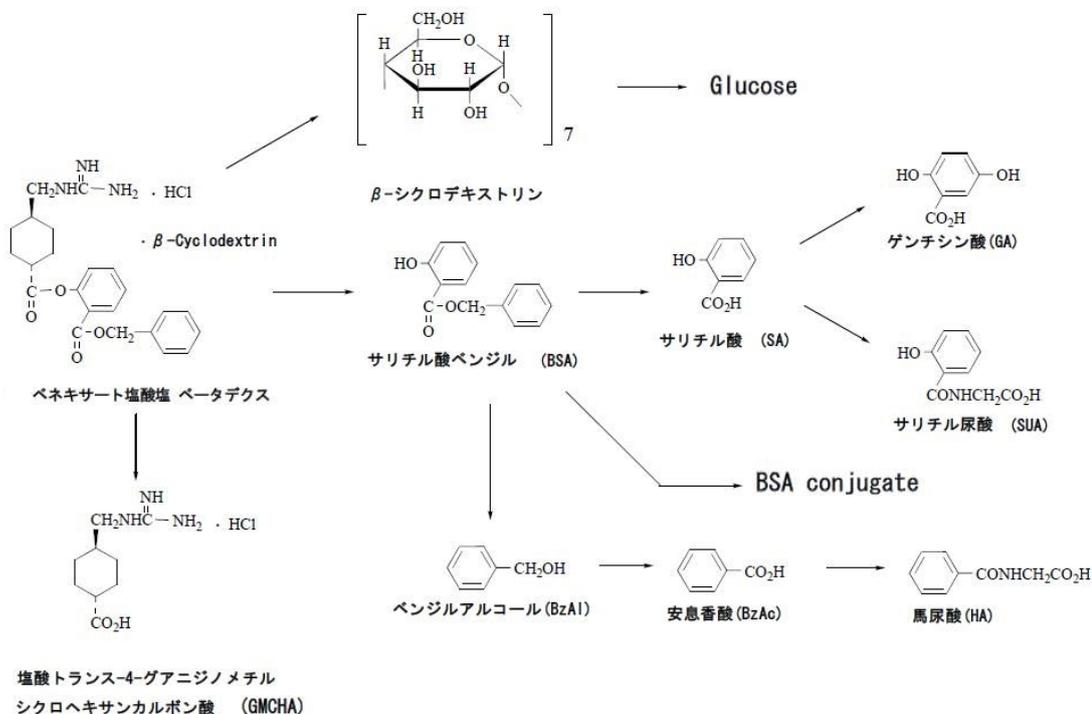
## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

健康成人男性 3 例にベネキサート塩酸塩 ベータデクスカプセル 600mg\*を空腹時又は軽食後単回経口投与したとき、血漿中及び尿中に有効成分であるベネキサート塩酸塩は検出されず、速やかに代謝された。代謝物として、血漿中ではサリチル酸が、尿中ではサリチル尿酸及びグアニジノメチルシクロヘキサンカルボン酸が多く排泄された。

※：1回 600 mg は承認外用量であり、承認用量は、通常、1回 400 mg である。

TA903 の代謝経路は下図のように推定される<sup>25, 26)</sup>。



図VII-2 ベネキサート塩酸塩 ベータデクスの代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

該当資料なし

(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

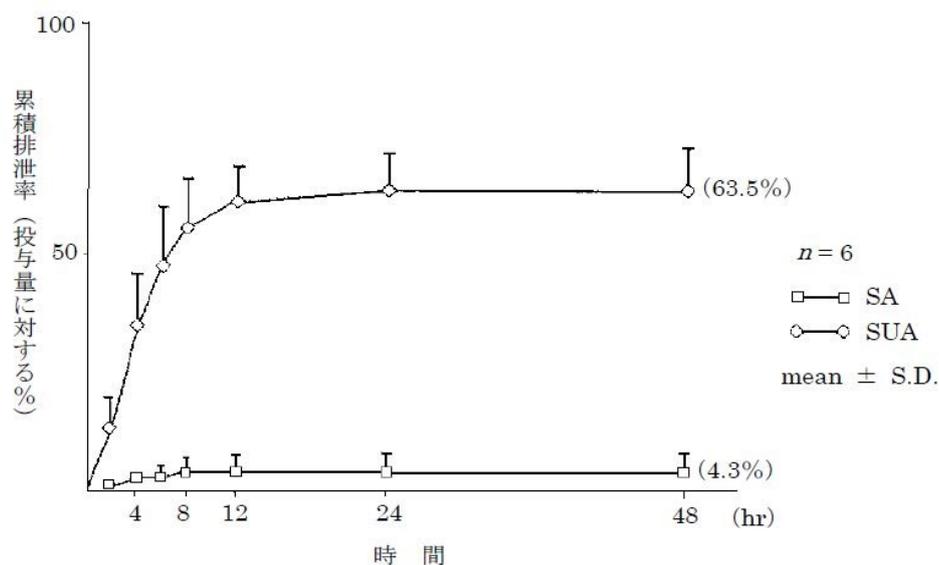
該当資料なし

## 7. 排泄

健康成人男性にベネキサート塩酸塩 ベータデクス(TA903)を単回経口投与したとき、未変化体及び有効成分であるベネキサート塩酸塩は尿中には検出されなかった<sup>25,26)</sup>。

<参考>

健康成人男性に空腹時 TA903 カプセル 400 mg 単回経口投与時の代謝物 SA、SUA の尿中累積排泄率の時間的推移を下図に示す<sup>26)</sup>。



図VII-3 代謝物の尿中累積排泄率

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

該当しない

## 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

#### 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]

<解説>

ラット(SD系)で臨床用量の150倍(2000 mg/kg)投与により催奇形作用が報告されている<sup>32)</sup>。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

<急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期>

8.1 胃炎に対して胃粘膜病変(びらん、出血、発赤、浮腫)の改善がみられない場合、長期にわたって漫然と使用すべきでない。

### 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 血栓(脳血栓、心筋梗塞、血栓性静脈炎等)のある患者

*in vitro*で抗プラスミン作用が報告されている<sup>33)</sup>。

##### 9.1.2 消費性凝固障害のある患者

*in vitro*で抗プラスミン作用が報告されている<sup>33)</sup>。

<解説>

9.1.2 ウルグートは抗プラスミン剤から発展したセトラキサート塩酸塩類似の化合物であり、酵素化学的実験で弱いながらもプラスミン活性に対する阻害効果が認められているため、血栓及び消費性凝固障害のある患者には慎重投与とされている<sup>33)</sup>。

- (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投与しないこと。動物試験(ラット)で臨床用量の150倍(2000mg/kg)投与により催奇形作用が報告されている<sup>32)</sup>。  
[2.参照]

#### <解説>

ラット(Wistar系)<sup>34)</sup>、ウサギ(New Zealand White種)<sup>35)</sup>における器官形成期投与試験において催奇形作用の報告はない。

サリチル酸類をラットやマウスに投与したとき、生じる外表異常として外脳症、脳脊髄裂、小眼症、腹壁裂等が一般的に報告されている<sup>32)</sup>。

今回、ラット[CD (SD)系]にベネキサート塩酸塩 ベータデクス(TA903) 2000 mg/kgを投与して出現した外表異常もこれらと全く同じであった。TA903の代謝を考えると、ラット[CD (SD)系]でみられた胎児の外表異常は主代謝物であるサリチル酸(SA)によると考えられる。ヒトにTA903を投与したとき蛋白結合率は93%、本剤1回用量である400 mg投与時のSAの最高血中濃度は約1.8 µg/mLであった<sup>32)</sup>。

「IX. 2. (5) 2) 器官形成期投与試験」の項参照

- (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。

- (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>

再審査時における本剤の安全性評価対象例85722例中、小児(15歳未満)は613例であり、全体の0.72%であった。そのうち副作用が発現した症例は1例で、副作用発現率は0.2% (1/613例)であった。15歳以上の副作用発現率0.14% (121/85109例)と比べ特別な差は認められなかった。

なお、副作用が発現した1例は13歳の女性で、本剤1日800mgを投与し(併用薬：ゲファニール、プレドニゾン)、2日後に軽度な紅斑が発現、投与中止により回復した。

(8) 高齢者

**9.8 高齢者**  
 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

<解説>

再審査時における本剤の安全性評価対象例85722例中、高齢者(65歳以上)は19632例であり、そのうち副作用が発現した症例は32例で、副作用発現率は0.16%(32/19632例)であった。65歳未満の副作用発現率0.14%(90/66060例)と比べわずかに高かった。

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		
	0.1～5%未満	0.1%未満
皮膚	そう痒感、発疹	
消化器	便秘、下痢	口渇、悪心・嘔吐、腹部不快感・膨満感
肝臓	ASTの軽度上昇、ALTの軽度上昇	
精神神経系	頭痛、頭重感	
その他	胸部絞扼感、浮遊感、歯が浮く感じ	浮腫

### 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

承認時における安全性評価対象例 708 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 25 例 (3.5%) に認められた。

再審査終了時における安全性評価対象例 91660<sup>注1</sup> 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 135 例 (0.15%) に認められた<sup>36)</sup>。

注 1：ウルグートカプセル 200 mg とロンミールカプセル 200 mg の合算症例数

表Ⅷ-1 副作用の発現状況

対象	承認時までの調査 (1984.3 ~ 1986.6)		使用成績調査 (1987.10 ~ 1993.10)		計	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
安全性評価対象例数	708 例		91660 例		92368 例	
副作用発現例数	25 例		135 例		160 例	
副作用発現件数	30 件		168 件		198 件	
副作用発現率	3.5%		0.15%		0.17%	
副作用の種類	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
皮膚・皮膚付属器障害	2	0.28	23	0.03	25	0.03
紅斑	0	—	2	0.002	2	0.002
ざ瘡	0	—	1	0.001	1	0.001
湿疹	0	—	2	0.002	2	0.002
蕁麻疹	0	—	2	0.002	2	0.002
そう痒	0	—	1	0.001	1	0.001
そう痒感	1	0.14	5	0.005	6	0.006
発疹	1	0.14	6	0.007	7	0.008
皮疹	0	—	2	0.002	2	0.002
薬疹	0	—	3	0.003	3	0.003
中枢・末梢神経系障害	3	0.42	4	0.004	7	0.008
頭痛	2	0.28	4	0.004	6	0.006
頭重(感)	1	0.14	0	—	1	0.001
顔面しびれ(感)	1	0.14	0	—	1	0.001
自律神経系障害	0	—	2	0.002	2	0.002
心悸亢進	0	—	1	0.001	1	0.001
動悸	0	—	1	0.001	1	0.001
精神障害	2	0.28	0	—	2	0.002
眠気	1	0.14	0	—	1	0.001
浮遊感	1	0.14	0	—	1	0.001
消化管障害	10	1.41	74	0.08	84	0.09
嚥下困難	0	—	2	0.002	2	0.002
嘔気	1	0.14	11	0.01	12	0.01
悪心	2	0.28	12	0.01	14	0.02
むかつき	0	—	3	0.003	3	0.003
嘔吐	1	0.14	3	0.003	4	0.004
おくび	0	—	1	0.001	1	0.001
ゲップ	0	—	2	0.002	2	0.002
下痢	1	0.14	10	0.01	11	0.01
軟便	1	0.14	2	0.002	3	0.003
口内炎	0	—	3	0.003	3	0.003
口渇	0	—	3	0.003	3	0.003
歯肉腫脹	1	0.14	0	—	1	0.001
胃膨満	0	—	1	0.001	1	0.001

対象	時期	承認時までの調査 (1984.3 ~ 1986.6)		使用成績調査 (1987.10 ~ 1993.10)		計	
		発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
消化管障害(つづき)							
胃もたれ感		0	—	1	0.001	1	0.001
胸やけ		0	—	5	0.005	5	0.005
食道炎		0	—	1	0.001	1	0.001
食欲不振		0	—	4	0.004	4	0.004
食思不振		0	—	2	0.002	2	0.002
舌炎		0	—	1	0.001	1	0.001
唾液分泌亢進		0	—	1	0.001	1	0.001
胃不快感		0	—	1	0.001	1	0.001
胃痛		0	—	2	0.002	2	0.002
心窩部不快感		0	—	1	0.001	1	0.001
腹部不快感		0	—	1	0.001	1	0.001
心窩部痛		1	0.14	3	0.003	4	0.004
便秘		4	0.56	10	0.01	14	0.02
腹部膨満		0	—	1	0.001	1	0.001
膨満		0	—	4	0.004	4	0.004
口唇浮腫		0	—	1	0.001	1	0.001
食道痛		0	—	1	0.001	1	0.001
肝臓・胆管系障害							
		8	1.13	27	0.03	35	0.04
肝機能異常		5	0.71	5	0.005	10	0.01
肝機能障害		2	0.28	13	0.01	15	0.02
肝障害		1	0.14	6	0.007	7	0.008
AST 上昇		0	—	1	0.001	1	0.001
ALT 上昇		0	—	3	0.003	3	0.003
代謝・栄養障害							
		0	—	1	0.001	1	0.001
LDH 上昇		0	—	1	0.001	1	0.001
内分泌障害							
		0	—	1	0.001	1	0.001
プロラクチン(値)上昇		0	—	1	0.001	1	0.001
呼吸器系障害							
		0	—	1	0.001	1	0.001
喘息発作誘発		0	—	1	0.001	1	0.001
白血球・網内系障害							
		1	0.14	4	0.004	5	0.005
白血球減少(症)		1	0.14	4	0.004	5	0.005
泌尿器系障害							
		0	—	1	0.001	1	0.001
尿閉		0	—	1	0.001	1	0.001
排尿困難		0	—	1	0.001	1	0.001
一般的全身障害							
		1	0.14	7	0.008	8	0.009
顔面浮腫		0	—	2	0.002	2	0.002
胸痛		0	—	1	0.001	1	0.001
胸内苦悶感		0	—	1	0.001	1	0.001
胸部絞扼感		1	0.14	1	0.001	2	0.002
浮腫		0	—	1	0.001	1	0.001
末梢性浮腫		0	—	1	0.001	1	0.001
口臭		0	—	1	0.001	1	0.001

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

再審査終了時における本剤の安全性評価対象例 85722 例について投与中に発現した副作用発現率をカテゴリー別に集計した。

表Ⅷ-2 背景別副作用発現率

項目	カテゴリー	安全性評価対象例数	副作用発現例数	副作用発現率 (%)
罹病期間	15 日未満	68471	77	0.11
	15 日以上 1 ヶ月未満	2973	3	0.10
	1 ヶ月以上 6 ヶ月未満	10345	19	0.18
	6 ヶ月以上 1 年未満	1171	4	0.34
	1 年以上	1306	10	0.77
使用理由	胃潰瘍	8291	34	0.41
	急性胃炎	40115	24	0.06
	慢性胃炎の急性増悪期	13426	25	0.19
	効能・効果外の疾患	23523	37	0.16
	2 種以上の疾患	350	2	0.57
重症度	軽症	37289	26	0.07
	中等症	16765	25	0.15
	重症	549	0	—
	Stage A1	2271	17	0.75
	Stage A2	2971	13	0.44
	Stage H1	1686	2	0.12
	Stage H2	686	3	0.44
	Stage S1	170	1	0.59
	Stage S2	59	2	3.39
既往歴の有無	あり	10217	34	0.33
	なし	73255	83	0.11
平均 1 日投与量	～ 200 mg	260	0	—
	～ 400 mg	8783	10	0.11
	～ 600 mg	37071	25	0.07
	～ 800 mg	37539	83	0.22
	801 mg ～	2052	4	0.19
投与期間	～ 3 日	85705	25	0.03
	～ 7 日	83069	29	0.03
	～ 14 日	58945	16	0.03
	～ 21 日	35583	2	0.01
	～ 28 日	31109	12	0.04
	～ 60 日	22666	18	0.08
	～ 180 日	10605	16	0.15
	～ 365 日	1674	4	0.24
	366 日以上	171	0	—
総投与量	～ 2.4 g	85705	26	0.03
	～ 5.6 g	80981	30	0.04
	～ 11.2 g	56898	14	0.02
	～ 16.8 g	33937	8	0.02
	～ 22.4 g	26153	6	0.02
	～ 48.0 g	20324	21	0.10
	～ 72.0 g	9053	7	0.08
	72.2 g ～	4891	10	0.20
併用薬の有無	あり	69580	116	0.17
	なし	16121	6	0.04

## 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、更には穿孔を起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

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

1) ベネキサート塩酸塩 ベータデクス (TA903)、ベネキサート塩酸塩及び代謝物の一般薬理作用(イヌ等)

TA903、ゲスト分子ベネキサート塩酸塩及び代謝物のサリチル酸(SA)、サリチル酸ベンジル(BSA)、グアニジノメチルシクロヘキサンカルボン酸(GMCHA)は中枢神経系、末梢神経系、自律神経系、呼吸・循環器系及び血液系に対して著しい影響を及ぼさなかった<sup>37)</sup>。

2) ベネキサート塩酸塩、BSA とセトラキサート塩酸塩との一般薬理作用の差異(ウサギ、ラット)

平滑筋系のいくつかの機能、例えば、ウサギ(日本白色種雄)の摘出回腸の自動運動及び生体位での胃運動、ラット(Wistar系)の生体位での非妊娠・妊娠子宮の自動運動に対して、ベネキサート塩酸塩及びBSAは抑制的に作用した。しかし、セトラキサート塩酸塩はこれらの運動に影響を及ぼさず、作用様式を異にすることが明らかにされた<sup>37)</sup>。

#### (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

マウス、ラット、イヌにおける LD<sub>50</sub> 値は下表のとおりである。

TA903 の毒性は極めて弱く、マウスとラットとの種差、ラットにおける系統差、マウス、ラットのそれぞれにおける性差は認められなかった<sup>38)</sup>。

表IX-1 急性毒性試験

(LD<sub>50</sub>, mg/kg)

動物種	性	n	投与経路		
			経口	皮下	腹腔内
マウス (ddY系)	雄	10	> 10000	> 5000	738
	雌	10	> 10000	> 5000	956
ラット	(Wistar系)	雄	> 10000	> 5000	835
		雌	> 10000	> 5000	1025
	[CD (SD)系]	雄	> 10000	> 5000	963
		雌	> 10000	> 5000	1027
イヌ(ビーグル)	雄	2	> 5000	測定せず	測定せず

### (2) 反復投与毒性試験

表IX-2 亜急性毒性試験

動物種	n	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	最大無影響量 (mg/kg/日)	引用文献番号
ラット(SD系)	20 ~ 25	90日	経口	200、600、1800	雌雄：600 <sup>注1)</sup>	39)
イヌ(ビーグル)	5	90日	経口	80、200、500	雌雄：500	40)

注1：1800 mg/kg/日の投与群で、AST、ALT、Al-Pの軽度上昇がみられた。

表IX-3 慢性毒性試験

動物種	n	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	最大無影響量 (mg/kg/日)	引用文献番号
ラット(SD系)	20 ~ 30	12ヵ月	経口	100、300、900	雌雄：300 <sup>注1)</sup>	41)
イヌ(ビーグル)	4 ~ 6	12ヵ月	経口	75、150、300	雌雄：150	42)

注1：肝臓内薬物代謝酵素の軽度誘導が900 mg/kg/日投与群の雄に見られたが、35日間の休薬により回復した。器官重量検査では900 mg/kg/日投与群の雄の心臓及び雌の卵巣の重量減少がみられた。病理組織学的検査では異常は認められなかった。

### (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

### 1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験(ラット)

ラット(Wistar系)にTA903 500、1000、2000 mg/kg/日を雌雄の交配前及び交配期間中、更に雌では着床に至るまでの期間経口投与した。その結果、雌雄共500 mg/kg/日以上の投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少がみられたが、雌雄共生殖能力への影響は認められなかった。生存胎児については、2000 mg/kg/日投与群で雌雄胎児の体重減少がみられたが、胎児発生への影響は認められなかった<sup>43)</sup>。

### 2) 器官形成期投与試験(ラット、ウサギ)

ラット(Wistar系)にTA903 500、1000、2000 mg/kg/日を妊娠7日から妊娠17日まで<sup>34)</sup>、また、ウサギ(New Zealand White種)にTA903 250、500、1000 mg/kgを妊娠6日から妊娠18日まで<sup>35)</sup>経口投与した。その結果、いずれの動物においても胎児発生への影響は認められなかった。

ラット[CD (SD)系]にTA903 2000 mg/kg/日を妊娠7日から妊娠17日まで経口投与したところ、生存胎児にサリチル酸(SA)投与時に出現する外脳症、脊椎裂、膈ヘルニア等の外表異常をはじめ、内臓異常及び骨格異常が発現した。これらの胎児奇形はWistar系ラットでは全く発現していないことから、ラットにおいて本薬物の主代謝物であるSAに対する胎児の感受性に系統差がある可能性が推察された<sup>32)</sup>。

### 3) 周産期及び授乳期投与試験(ラット)

ラット(Wistar系)にTA903 500、1000、2000 mg/kg/日を妊娠17日から分娩後21日まで経口投与した。その結果、母動物では1000 mg/kg/日以上投与群で体重増加抑制、2000 mg/kg/日投与群で摂餌量減少がみられたが、分娩、哺育への影響は認められなかった。出生児ではTA903 1000 mg/kg/日以上投与群で体重増加抑制、2000 mg/kg/日投与群で生存児数の減少、死亡率の増加、離乳率の低下、発育分化の遅延がみられたが、次世代の生殖能力への影響は認められなかった<sup>44)</sup>。

## (6) 局所刺激性試験

ラット(Wistar系)の胃粘膜刺激試験においてTA903 10%で刺激性は認められなかった。ウサギ(New Zealand White種)の眼粘膜刺激試験においてTA903 5%で一時的でごく軽度の刺激性が認められた。モルモット(Hartley系)の角膜反射試験においてTA903 5%で局所麻酔作用は認められなかった<sup>45)</sup>。

## (7) その他の特殊毒性

### 1) 抗原性(マウス、モルモット)

マウス(BALB/c及びC3H/HeN系)において免疫原性を示さなかったが、モルモット(Hartley系)においてTA903の代謝物であるGMCHAに対する免疫応答が認められた。しかしTA903とGMCHAとの感作を成立させたモルモットでは過敏症誘発原性を認めることはできなかった<sup>46)</sup>。

### 2) 遺伝毒性(*in vitro*、*in vivo*)

微生物による復帰変異原性試験<sup>47)</sup>及びヒトリンパ球(*in vitro*)、マウス骨髄細胞(*in vivo*)による染色体異常試験<sup>48)</sup>は陰性であった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：ウルグートカプセル 200mg 該当しない

有効成分：ベネキサート塩酸塩 ベータデクス 該当しない

### 2. 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

設定されていない

### 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：有り

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：セトラキサート塩酸塩、レバミピド、テプレノン等

### 7. 国際誕生年月日

1987年10月2日(国内開発)

### 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

表 X-1 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

履歴	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
旧販売名 <sup>注1</sup> ウルグートカプセル	1987年10月2日	16200AMZ01434	1987年11月25日	1987年12月1日
販売名変更 ウルグートカプセル 200mg	2008年3月13日 (代替新規承認)	22000AMX00897	2008年6月20日	—
製造販売承認承継	〃	〃	〃	2018年4月

注1：経過措置機関終了 2009年3月31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

一部変更承認年月日：1989年12月18日

追加承認された内容

「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」の効能・効果追加

「V. 1. 効能又は効果」の項参照

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：1994年12月7日

11. 再審査期間

再審査期間：1987年10月2日～1993年10月1日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

表X-2 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
ウルグートカプセル 200mg	2329019M1040	2329019M1040	104514702	620006856

14. 保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) 日本薬局方外医薬品規格 2002. じほう. 東京. 2002 : pp. 210-211 (D-000134)
- 2) 日本公定書協会編 : 医療用医薬品 品質情報集 No. 7. 薬事日報社. 東京. 2001 : pp. 88 (D-000135)
- 3) 三好秋馬, 他 : Prog. Med. 1989 ; 9 (2) : 609-620 (D-000136)
- 4) 三好秋馬, 他 : Prog. Med. 1989 ; 9 (3) : 1094-1117 (D-000137)
- 5) 三好秋馬, 他 : Prog. Med. 1986 ; 6 (Supple.1) : 2273-2295 (D-000139)
- 6) 三好秋馬, 他 : Prog. Med. 1986 ; 6 (Supple.1) : 2259-2272 (D-000138)
- 7) 佐藤正伸, 他 : Prog. Med. 1986 ; 6 (Supple.1) : 2296-2305 (D-001279)
- 8) 楮賛発, 他 : Prog. Med. 1986 ; 6 (Supple.1) : 2307-2314 (D-001280)
- 9) 山本義樹, 他 : Prog. Med. 1986 ; 6 (Supple.1) : 2315-2322 (D-001281)
- 10) 田中延善, 他 : Prog. Med. 1986 ; 6 (Supple.1) : 2323-2330 (D-001282)
- 11) 佐藤茂範, 他 : Prog. Med. 1986 ; 6 (Supple.1) : 2331-2339 (D-001283)
- 12) 野村喜重郎, 他 : Prog. Med. 1986 ; 6 (Supple.1) : 2341-2350 (D-001284)
- 13) 宮井満久, 他 : Prog. Med. 1986 ; 6 (Supple.1) : 2352-2360 (D-001285)
- 14) 原澤茂, 他 : Prog. Med. 1993 ; 13 (4) : 811-819 (D-000140)
- 15) 青野充, 他 : Prog. Med. 1986 ; 6 (Supple.1) : 2077-2084 (D-000141)
- 16) 佐藤初夫, 他 : Prog. Med. 1986 ; 6 (Supple.1) : 2085-2091 (D-000142)
- 17) 安海義曜, 他 : Prog. Med. 1986 ; 6 (Supple.1) : 2092-2098 (D-000143)
- 18) 荒川哲男, 他 : 日本消化器病学会雑誌. 1984 ; 81 (7) : 1554-1558 (D-000144)
- 19) 大江慶治, 他 : 臨牀と研究. 1986 ; 63 (5) : 1687-1692 (D-000145)
- 20) 岡部進, 他 : 応用薬理. 1984 ; 27 (5) : 829-836 (D-000146)
- 21) 田中郁夫, 他 : Prog. Med. 1989 ; 9 (2) : 601-607 (D-000147)
- 22) 下山 孝, 他 : PTM. Vol. 6. 1993 ; 3 (10) : 1-3 (D-000148)
- 23) 宇佐美英治, 他 : 日本病院薬剤師会雑誌. 1996 ; 32 (3) : 311-313 (D-000149)
- 24) Iwasaki, T. et al. : Drug Dev. Res. 1995 ; 36 : 13-19 (D-000150)
- 25) 菅野浩一, 他 : Prog. Med. 1986 ; 6 (Supple.1) : 2229-2237 (D-000151)
- 26) 山田秀雄, 他 : Prog. Med. 1986 ; 6 (Supple.1) : 2238-2258 (D-000152)
- 27) 菅野浩一, 他 : Prog. Med. 1986 ; 6 (Supple.1) : 2159-2185 (D-000153)
- 28) 菅野浩一, 他 : Prog. Med. 1986 ; 6 (Supple.1) : 2186-2204 (D-000154)
- 29) 菅野浩一, 他 : Prog. Med. 1986 ; 6 (Supple.1) : 2206-2217 (D-000173)
- 30) 菅野浩一, 他 : Prog. Med. 1986 ; 6 (Supple.1) : 2218-2228 (D-000174)
- 31) 板東隆文 : Prog. Med. 1986 ; 6 (Supple.1) : 641-644 (D-000155)
- 32) 小林文彦, 他 : 社内資料(ラットにおける器官形成期投与試験) . 1986 (D-000156)
- 33) 村松睦, 他 : Prog. Med. 1986 ; 6 (Supple.1) : 2142-2152 (D-000157)
- 34) 古橋忠和, 他 : Prog. Med. 1986 ; 6 (Supple.1) : 1987-2005 (D-000159)
- 35) 古橋忠和, 他 : Prog. Med. 1986 ; 6 (Supple.1) : 2006-2012 (D-000160)
- 36) 厚生省薬務局 : 医薬品研究. 1995 ; 26 (5) : 357-363 (D-000158)

- 37) 山本研一, 他 : Prog. Med. 1986 ; 6 (Supple.1) : 2103-2141 (D-000161)
- 38) 満園東治, 他 : Prog. Med. 1986 ; 6 (Supple.1) : 1815-1828 (D-000162)
- 39) 園東治, 他 : 社内資料(ラットにおける亜急性毒性試験) . 1986 (D-000163)
- 40) 満園東治, 他 : Prog. Med. 1986 ; 6 (Supple.1) : 1862-1900 (D-000164)
- 41) 石村勝正, 他 : Prog. Med. 1986 ; 6 (Supple.1) : 1901-1938 (D-000165)
- 42) 満園東治, 他 : Prog. Med. 1986 ; 6 (Supple.1) : 1939-1970 (D-000166)
- 43) 古橋忠和, 他 : PProg. Med. 1986 ; 6 (Supple.1) : 1971-1986 (D-000167)
- 44) 古橋忠和, 他 : Prog. Med. 1986 ; 6 (Supple.1) : 2013-2031 (D-000168)
- 45) 西森司雄, 他 : Prog. Med. 1986 ; 6 (Supple.1) : 2053-2060 (D-000172)
- 46) 和田 浩, 他 : Prog. Med. 1986 ; 6 (Supple.1) : 2043-2052 (D-000169)
- 47) 脇阪義治, 他 : Prog. Med. 1986 ; 6 (Supple.1) : 2032-2036 (D-000170)
- 48) 白取 治, 他 : Prog. Med. 1986 ; 6 (Supple.1) : 2037-2042 (D-000171)

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

---

## X II. 参考資料

---

### 1. 主な外国での発売状況

外国では発売されていない。(drugs com. 2018年2月検索)

### 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

##### (1) 粉碎

該当しない

##### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

#### 2. その他の関連資料

該当資料なし

®：登録商標

