

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 2013 に準拠して作成

膵機能検査用試薬

膵外分泌機能検査用 **PFD[®]内服液 500mg**

PFD[®] Oral

剤形	内用剤(液剤)
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瓶(10mL)中ベンチロミド 500mg含有
一般名	和名:ベンチロミド(JAN) 洋名:Bentiromide(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:2009年6月19日 薬価基準収載年月日:2009年9月25日 発売年月日:1980年4月1日
開発・製造販売(輸入) ・提携・販売会社名	製造販売元:サンノーバ株式会社 販売元:エーザイ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	エーザイ株式会社 hhcホットライン フリーダイヤル 0120-419-497 FAX 03-5229-0720 http://www.eisai.co.jp

本IFは2012年12月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ
<http://www.pmda.go.jp>にてご確認ください。

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、添付文書で赤枠・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。

- ② IF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〕

- ① IF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。
- ② IF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
 - (1) 和名…………… 2
 - (2) 洋名…………… 2
 - (3) 名称の由来…………… 2
2. 一般名…………… 2
 - (1) 和名 (命名法)…………… 2
 - (2) 洋名 (命名法)…………… 2
 - (3) ステム…………… 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
 - (1) 外観・性状…………… 3
 - (2) 溶解性…………… 3
 - (3) 吸湿性…………… 3
 - (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点…………… 3
 - (5) 酸塩基解離定数…………… 3
 - (6) 分配係数…………… 3
 - (7) その他の主な示性値…………… 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…………… 3
4. 有効成分の定量法…………… 3

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 4
 - (1) 剤形の区別、外観及び性状…………… 4
 - (2) 製剤の物性…………… 4
 - (3) 識別コード…………… 4
 - (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等…………… 4
2. 製剤の組成…………… 4
 - (1) 有効成分 (活性成分) の含量…………… 4
 - (2) 添加物…………… 4
 - (3) その他…………… 4
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意…………… 4
4. 製剤の各種条件下における安定性…………… 4
5. 調製法及び溶解後の安定性…………… 4
6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)…………… 5

7. 溶出性…………… 5
8. 生物学的試験法…………… 5
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 5
10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 5
11. 力価…………… 5
12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 5
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報…………… 5
14. その他…………… 5

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 6
2. 用法及び用量…………… 6
3. 臨床成績…………… 6
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 6
 - (2) 臨床効果…………… 6
 - (3) 臨床薬理試験…………… 6
 - (4) 探索的試験…………… 6
 - (5) 検証的試験…………… 6
 - 1) 無作為化並行用量反応試験…………… 6
 - 2) 比較試験…………… 6
 - 3) 安全性試験…………… 6
 - 4) 患者・病態別試験…………… 7
 - (6) 治療的使用…………… 7
 - 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)…………… 7
 - 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…………… 7

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…………… 8
2. 薬理作用…………… 8
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 8
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 8
 - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 9

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 10
 - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 10
 - (2) 最高血中濃度到達時間…………… 10
 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 10
 - (4) 中毒域…………… 10
 - (5) 食事・併用薬の影響…………… 10
 - (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…………… 10
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 10

(1) 解析方法	10
(2) 吸収速度定数	10
(3) バイオアベイラビリティ	10
(4) 消失速度定数	10
(5) クリアランス	10
(6) 分布容積	10
(7) 血漿蛋白結合率	10
3. 吸収	11
4. 分布	11
(1) 血液－脳関門通過性	11
(2) 血液－胎盤関門通過性	11
(3) 乳汁への移行性	11
(4) 髄液への移行性	11
(5) その他の組織への移行性	11
5. 代謝	11
(1) 代謝部位及び代謝経路	11
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種	12
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	12
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	12
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	12
6. 排泄	12
(1) 排泄部位及び経路	12
(2) 排泄率	12
(3) 排泄速度	12
7. トランスポーターに関する情報	12
8. 透析等による除去率	12

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	13
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	13
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	13
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	13
5. 慎重投与内容とその理由	13
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	13
7. 相互作用	13
(1) 併用禁忌とその理由	13
(2) 併用注意とその理由	13
8. 副作用	14
(1) 副作用の概要	14
(2) 重大な副作用と初期症状	14
(3) その他の副作用	14

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	14
(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	15
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	15
9. 高齢者への投与	15
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	15
11. 小児等への投与	15
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	15
13. 過量投与	15
14. 適用上の注意	15
15. その他の注意	15
16. その他	15

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	16
(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）	16
(2) 副次的薬理試験	16
(3) 安全性薬理試験	16
(4) その他の薬理試験	16
2. 毒性試験	16
(1) 単回投与毒性試験	16
(2) 反復投与毒性試験	16
(3) 生殖発生毒性試験	16
(4) その他の特殊毒性	16

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	17
2. 有効期間又は使用期限	17
3. 貯法・保存条件	17
4. 薬剤取扱い上の注意点	17
(1) 薬局での取扱い上の留意点について	17
(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）	17
(3) 調剤時の留意点について	17
5. 承認条件等	17
6. 包装	17
7. 容器の材質	17
8. 同一成分・同効薬	17
9. 国際誕生年月日	17
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	18
11. 薬価基準収載年月日	18
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	18

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	18
14. 再審査期間	18
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	18
16. 各種コード	18
17. 保険給付上の注意	18
XI. 文献	
1. 引用文献	19
2. その他の参考文献	19
XII. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	20
2. 海外における臨床支援情報	20
XIII. 備考	
その他の関連資料	21

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

慢性膵炎の診断は腹部の諸臓器に囲まれているために診断上に制約があり、日常のルーチン検査となり得る膵機能検査が待望されていた。

本剤開発のきっかけは膵酵素キモトリプシンが芳香族アミンを含むペプチド結合を特異的に水解する事実を利用し、1971年 Imondiらがパラアミノ安息香酸（PABA）とチロジンを結合させた簡単な合成ペプチドを用いた動物実験で、膵外分泌機能検査への応用を検討したのが発端である。

その後、当社は本物質を本物質の特許を有する米国アドリア社から1975年3月に導入し製品化を開始した。

臨床試験は日本膵臓病研究会運営委員及び厚生省特定疾患……慢性膵炎研究班メンバーよりなるPFD臨床研究会（世話人：京都府立医科大学 内科 増田教授）が結成され、PFDテストの標準操作法の確立、多施設による臨床検討とその評価が本研究会を通じて行われ、実施された。

その後、本剤は1979年8月に承認され、1980年4月に「膵外分泌機能検査用PFD内服液」として販売を開始した。

なお、本剤は、医療事故防止のための販売名変更の代替新規承認申請を行い、「膵外分泌機能検査用PFD内服液500mg」として2009年6月に製造販売承認され現在に至る。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

本剤は、膵酵素 α -キモトリプシンの特異的基質である合成ペプチドを応用した経口膵外分泌機能検査薬で、この検査薬を用いたPFDテストは、すぐれた診断能を有し患者に苦痛を与えることなく、しかも簡便に実施できる点で注目されている。

1. 患者に苦痛を与えず簡単に実施できる。

薬剤を経口投与し、採尿するだけですむため患者に苦痛を与えることはない。したがって日常の臨床検査として応用でき、病態の経過観察に適する。 (1)

2. 正常値のバラツキが少なく診断能が高い。

本検査は、きわめて生理的な条件で検査を行うため、正常値のバラツキが少なく診断能に優れている。 (2)(3)

3. 消化器術後の消化吸収能のチェックに応用できる。

特に膵頭十二指腸切除の予後管理に適する。 (4)(5)(6)

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

膵外分泌機能検査用PFD[®]内服液500mg

(2) 洋名

Exocrine Pancreatic Function Diagnostant PFD[®] Oral 500mg

(3) 名称の由来

膵機能 (Pancreatic Function) の検査薬 (Diagnostant) の頭文字をとってPFDと命名した。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ベンチロミド (JAN)

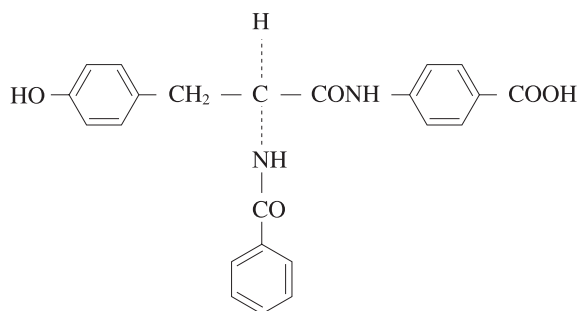
(2) 洋名 (命名法)

Bentiromide (JAN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₃H₂₀N₂O₅

分子量：404.42

5. 化学名 (命名法)

p-[(*N*-benzoyl-L-tyrosin) amido] benzoic acid

(IUPAC 命名法による)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：E-0647

7. CAS登録番号

37106-97-1

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色の結晶性の粉末で、におい及び味はない。

(2) 溶解性

本品は *N, N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノール、エタノール (99.5) 又はテトラヒドロフランにやや溶けにくく、水又は無水ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

本品は水酸化ナトリウム試液に溶ける。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約 245°C (分解)

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度

$[\alpha]_D^{20}$: +85° ~ +93°

(乾燥後、0.5g、*N, N*-ジメチルホルムアミド、25mL、100mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

ベンチロミドの安定性

ベンチロミドは温度、湿度及び光に対し安定である。

3. 有効成分の確認試験法

1. 呈色反応 (チロジン)
2. 紫外可視吸光度測定法
3. 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)

4. 有効成分の定量法

日局紫外可視吸光度測定法 (550nm)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

本剤は、1 瓶（10mL）中ベンチロミド 500mg を含有するアルコールを含む無色澄明の液体である。

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

該当しない

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

pH：6.5～8.0

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

本剤は、1 瓶（10mL）中ベンチロミド 500mg を含有する。

(2) 添加物

添加物として亜硫酸水素ナトリウム、エタノール、塩酸、水酸化ナトリウム、D-ソルビトール液を含有する。

(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

膝外分泌機能検査用 PFD 内服液 500mg

試験方法	保存条件	包装形態	保存期間	測定項目	結果	
長期保存	25℃/60%RH	ガラスバイアル＋紙箱	36 カ月	性状 遊離 4-アミノ安息香酸 pH 含量	いずれの試験項目においても変化なし。	
加速	40℃/75%RH	ガラスバイアル＋紙箱	6 カ月	性状 遊離 4-アミノ安息香酸 pH 含量	いずれの試験項目においても変化なし。	
開封後	光	1000 lx	ガラスアンプル	720 時間*	性状 pH 含量	いずれの試験項目においても変化なし。

※：白色蛍光灯を 720 時間（総照度 72 万 lx・hr）照射

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

IV. 製剤に関する項目

6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

本剤は、診断用の経口薬剤であるため他剤と配合してはならない。

7. 溶出性

該当しない

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

1. 呈色反応 (チロジン)
2. 薄層クロマトグラフィー
3. 紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局紫外可視吸光度測定法 (550nm)

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

パラアミノ安息香酸

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

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

膵外分泌機能検査

2. 用法及び用量

一般に早朝空腹時に採尿後1回1瓶を200mL以上の水とともに服用する。利尿をはかる目的で服用から約1時間後に最低約200mLの水を飲用させるが、それ以後については水分を自由にとらせてかまわない。

検査開始より、3時間以上経過した場合の食事は自由にとらせて良い。

尿は服用から6時間までの全尿を採尿する。

(成績は服用後6時間までの総尿中のパラアミノ安息香酸(PABA)排泄率(%)で表示する。)

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

(2) 臨床効果

	例数	尿中PABA 排泄率%(6時間) Mean ± SD	t 検定
健康成人	367	81.9 ± 8.5	
慢性膵炎疑診(PSテスト正常)	91	81.8 ± 12.9	N.S.
慢性膵炎疑診(PSテスト1因子異常)	54	71.1 ± 17.4	P<0.01
慢性膵炎(PSテスト2~3因子異常)	185	58.6 ± 17.9	P<0.001
膵石症	74	54.5 ± 19.6	P<0.01
膵癌	37	56.6 ± 18.1	P<0.01
肝・胆道疾患	85	78.8 ± 16.8	N.S.
糖尿病	31	77.0 ± 12.6	P<0.05
その他の疾患	87	81.8 ± 11.3	N.S.

正常下限値は、-1SDとした場合、73.4%となる。

(7)

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(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

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

4) 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・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）

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

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

〈原理〉

ベンチロミドは、よく知られた生体内物質の安息香酸、チロジン、パラアミノ安息香酸 (PABA) から成る合成ペプチドである。このペプチドは、経口投与してもほとんど消化管から吸収されないが、膵酵素の一つである α -キモトリプシンによって容易にしかも特異的に加水分解を受け、PABA を遊離する。PABA は小腸で吸収され、肝で抱合 (主にグリシン抱合) をうけて腎より尿中に排泄される。膵疾患で外分泌能が障害されるとベンチロミドは十分に分解されず、PABA 抱合物の尿中排泄が減少する。したがって一定量のベンチロミドを経口投与し、一定時間内の尿中 PABA 量を測定してその排泄率を求めれば、それはとりもなおさず膵外分泌機能を反映していることになり、膵外分泌機能の診断ができる。 (2)(8)

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 実験的膵障害の尿中 PABA 排泄率 (ラット、ブタ、イヌ)

膵管あるいは胆管を結紮した各種実験的膵障害モデルに対してベンチロミドを PABA として 10mg/kg (ラット) または 5mg/kg (イヌ、ブタ) 経口投与し、6 時間後の尿中累積 PABA 排泄率を求め、対照群と比較検討した。その結果、いずれの動物種においても有意差が認められた ($p < 0.01$)。 (2)

実験的膵障害モデルにおける尿中 PABA 排泄率

動物種	尿中 PABA 排泄率 ¹	
	対照群	膵障害モデル群 ²
ラット	56.5 ± 3.4 (6) ³	9.1 ± 2.0 (6)
ブタ	24.5 ± 6.5 (7)	0.8 ± 0.4 (4)
イヌ	63.0 ± 3.5 (27)	3.8 ± 0.6 (19)

¹ 投与 6 時間までの尿中排泄率。ベンチロミドは PABA 当量としてラットでは 10mg/kg、ブタ、イヌでは 5mg/kg を投与した。

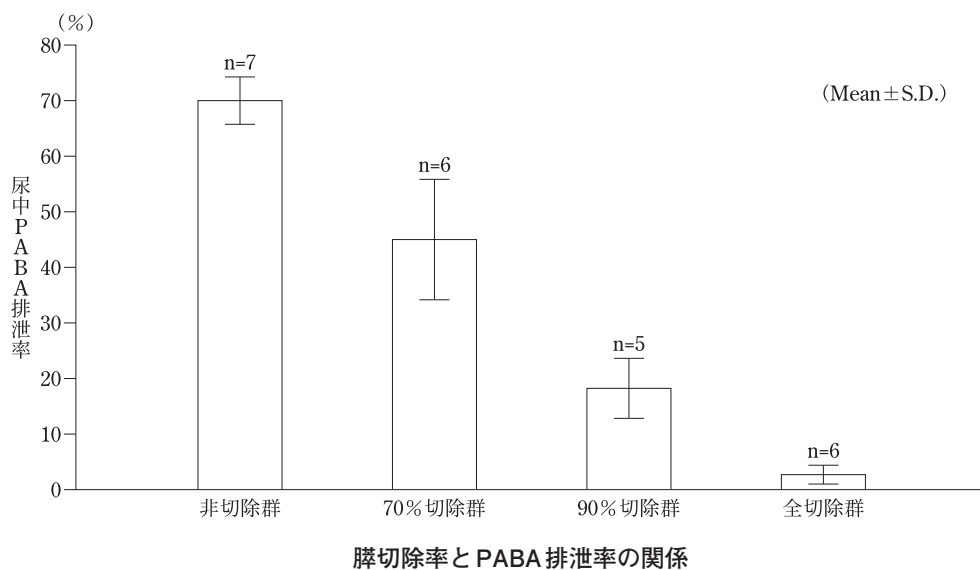
² ラットは総胆管結紮、ブタ、イヌは膵肝結紮によりモデルを作製した。

³ 括弧内は Mean ± S.E. の動物数

VI. 薬効薬理に関する項目

2) 膵機能障害の程度に対する影響 (イヌ)

膵切除モデル犬を用いて膵機能障害の程度と尿中PABA排泄率との関係を検討した。膵切除率の増大とともにPABA排泄率は低下を示し、膵外分泌機能との良好な相関が認められた。 (9)



(3) 作用発現時間・持続時間

該当しない

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

該当資料なし

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(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

健康成人男子5名の血液を用いてベンチロミドとヒト血漿中蛋白との結合率を限外ろ過法で測定したところ、約90%であった。

VII. 薬物動態に関する項目

3. 吸収

〈参考〉

(ラット) ^{14}C -ベンチロミドを $10\text{mg}/\text{kg}$ 経口投与した際の血中濃度-時間曲線は投与後 0.5~1 時間で最高に達し、以後 3 時間後までに急速に減少した。

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

(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

〈参考〉

(ラット、モルモット) PABA を ^{14}C で標識したベンチロミド $10\text{mg}/\text{kg}$ を単回経口投与したところ、組織内濃度は両動物共に腎臓で最も高く、肝臓における濃度は血中とほぼ同じであった。また全身オートラジオグラフィーでも胃と腸内容物に高い放射能が認められ、他の臓器では腎が高い以外、蓄積性のある臓器は認められなかった。 (10)

組織	生体組織中濃度 (Eq./g wet tissue)			
	ラット		モルモット	
	1hr	6hr	3hr	8hr
胃	5.18 ± 0.89	1.28 ± 0.69	1.40 ± 0.53	0.48 ± 0.11
小腸	3.79 ± 1.37	0.47 ± 0.15	0.99 ± 0.17	0.34 ± 0.09
肝臓	1.17 ± 0.21	0.75 ± 0.10	0.62 ± 0.08	0.39 ± 0.01
腎臓	6.39 ± 1.33	1.62 ± 0.56	5.14 ± 0.62	2.40 ± 0.26
血液	1.10 ± 0.16	0.52 ± 0.02	0.89 ± 0.15	0.44 ± 0.09

(Mean \pm S.E., n = 3)

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

〈参考〉

腭液中の α -キモトリプシンにより分解されてできた安息香酸、パラアミノ安息香酸 (PABA) は容易に腸管から吸収され、肝で抱合をうけて、主として馬尿酸、パラアミノ馬尿酸となって尿中に排泄される。

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種

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比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

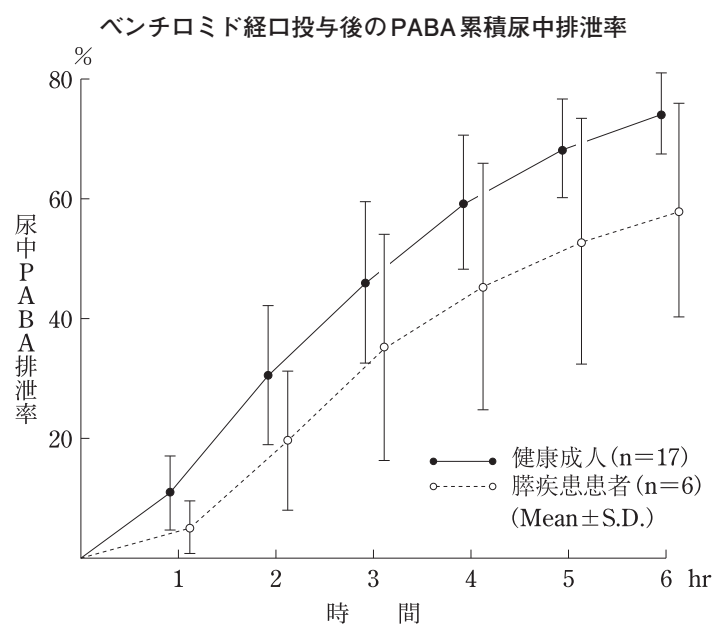
6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

ベンチロミド投与 6 時間後までの累積尿中排泄率は、健康成人男子で $74.8 \pm 6.7\%$ 、腎疾患患者で $58.9 \pm 17.6\%$ と、両者に有意差が認められた。 ($p < 0.01$) (11)



(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）

(1) 腎機能が高度に低下している患者

（解説）

本検査はパラアミノ安息香酸（PABA）抱合体の一定時間内（6時間）における尿中排泄量をもって判定している。従って腎機能の高度低下例では排泄の遅延による検査成績への影響が考えられる。

(2) 急性膵炎の急性期

（解説）

庇護療法が最優先され、本検査の対象でない。

(3) 急性肝炎の急性期

（解説）

庇護療法が最優先され、本検査の対象でない。

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

- (1) 消化酵素含有製剤、消炎酵素剤、利胆剤などの投与を受けている患者では、検査の目的に反するので検査前3日よりこれら薬剤の投与を行わないこと。
- (2) 本剤はアルコールを含有するので、アルコールに過敏な体質の患者では、副作用症状があらわれやすい。

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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

(1) 副作用の概要

総症例 6,764 例中、40 例（0.59%）の副作用が報告されている。（副作用発現頻度調査終了時）

(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

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器	悪心	下痢、胃重感、腹痛	嘔吐
精神神経系	頭痛	ふらつき感	
過敏症			発疹、痒痒感
循環器		心悸亢進	
その他	顔面潮紅		

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

総症例 6,764 例中、副作用が報告されたのは 40 例（0.59%）で、主な副作用は悪心 10 件（0.15%）、頭痛 7 件（0.10%）、顔面潮紅 7 件（0.10%）、ふらつき感 5 件（0.07%）、下痢 5 件（0.07%）、心悸亢進 5 件（0.07%）などである。

対象	時期	承認時迄の調査	承認時以降の調査 (頻度報告) (昭和 58 年 1 月 31 日迄)	計
調査施設数 ①		22	101	123
調査症例数 ②		606	6,158	6,764
副作用発現症例数 ③		4	36	40
副作用発現件数 ④		4	41	45
副作用発現症例率 (%) (③/②×100)		0.66%	0.58%	0.59%
副作用の種類		副作用の発現件数 (%)		
精神神経系			12 (0.19)	12 (0.18)
頭痛			7 (0.11)	7 (0.10)
ふらつき感			5 (0.08)	5 (0.07)
循環器系			6 (0.10)	6 (0.09)
心悸亢進			5 (0.08)	5 (0.07)
胸内苦悶			1 (0.02)	1 (0.01)
消化器系			19 (0.31)	19 (0.28)
悪心			10 (0.16)	10 (0.15)
下痢			5 (0.08)	5 (0.07)
胃重感			2 (0.03)	2 (0.03)
腹痛			1 (0.02)	1 (0.01)
空腹感の増強			1 (0.02)	1 (0.01)
一般の全身障害		4 (0.66)	4 (0.06)	8 (0.12)
顔面潮紅		4 (0.66)	3 (0.05)	7 (0.10)
悪寒			1 (0.02)	1 (0.01)

(1983 年 2 月集計)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

その他の副作用

過敏症：発疹、痒痒感（頻度不明）

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には投与しないことが望ましい。

(解説)

妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

11. 小児等への投与

該当しない

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上の注意

投与経路

本剤は内服剤なので、注射しないこと。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当しない

Ⅹ. 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

中枢神経系、心脈管系、消化器系、腎機能及び血液像に対し、本剤投与により特に影響は認められない。

(4) 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

LD₅₀ (mg/kg)

動物種	性	経口	皮下	筋肉内	腹腔内	静脈内
ラット	雄	>6,000	>4,000	>1,000	2,350	560
	雌	>6,000	>4,000	>1,000	2,000	485
マウス	雄	>6,000	>4,000	>1,000	1,650	1,020
	雌	>6,000	>4,000	>1,000	2,000	1,050

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性

SD系ラット雌雄に本薬 80、200、400、2,000mg/kg/日をアラビアゴムに懸濁して5週間投与及びSD系ラット雌雄に本薬 16、80、400、1,000mg/kgをナトリウム塩溶液として5週間投与したが、一般状態、血液臨床検査、尿検査、形態学的観察で特記すべき変化は認められなかった。

慢性毒性

SD系ラット雌雄に本薬 16、80、400、1,000mg/kg/日をナトリウム塩溶液として13週間投与したが、雄で400mg/kg以上、雌で1,000mg/kgで盲腸の重量が増加した以外に、一般状態、血液臨床検査、尿検査、形態学的観察で特記すべき変化は認められなかった。

(3) 生殖発生毒性試験

妊娠ラット及びウサギの器官形成期に、ラットでは本薬 10、500、1,000mg/kg、ウサギでは本薬 100、500mg/kgをナトリウム塩溶液として投与したが妊娠動物をはじめ胎児に対する致死、発育抑制、催奇形作用及び新生児の形態的・機能的分化に及ぼす影響は認められなかった。

さらにラットを用いた妊娠前初期並びに周産授乳期投与試験においても影響は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

抗原性

ウサギ、モルモットを用いた抗原性試験（PCA試験）において抗原性は認められない。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：膵外分泌機能検査用 PFD 内服液 500mg 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ベンチロミド 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3 年

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

(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）

該当しない

(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

膵外分泌機能検査用 PFD 内服液500mg (10mL) …… 10 瓶

7. 容器の材質

ガラスバイアル

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬

なし

同効薬

なし

9. 国際誕生年月日

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2009年6月19日

承認番号：22100AMX00985000

(旧販売名) 腓外分泌機能検査用PFD内服液 製造販売承認年月日：1979年8月27日

11. 薬価基準収載年月日

2009年9月25日

(旧販売名：腓外分泌機能検査用PFD内服液 薬価基準収載年月日：1980年2月1日、経過措置期間満了：2010年6月30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

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

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

包装	HOT(13桁)番号	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算処理 システムコード
10瓶(10mL)	1119671030102	7229001S1038	621196701

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

			文献請求番号
① 細田四郎ら：治療,	58,	1563 (1976)	PFD-0020
② Imondi, A.R. et al. : Gut,	13,	726 (1972)	PFD-0001
③ Miwa, M. et al. : Tokai J. Exp. Clin. Med.,	3,	127 (1978)	PFD-0045
④ 松山敏哉ら：広島医学,	30,	906 (1977)	PFD-0035
⑤ Miwa, M. et al. : Tokai J. Exp. Clin. Med.,	2,	219 (1977)	PFD-0043
⑥ Miwa, M. et al. : Tokai J. Exp. Clin. Med.,	3,	83 (1978)	PFD-0044
⑦ Hosoda, S. et al. : Pancreatic Function Diagnostant, IGAKU-SHOIN,		27 (1980)	PFD-0148
⑧ Imondi, A.R. et al. : Pharmacologist,	13,	290 (1971)	PFD-0151
⑨ 小西孝司ら：外科診療,	23,	1194 (1981)	PFD-0112
⑩ Yamato, C. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther.,	206,	468 (1978)	PFD-0024
⑪ Hosoda, S. et al. : 京都府立医科大学雑誌,	88,	729 (1979)	PFD-0052

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし



サンノーバ株式会社

群馬県太田市世良田町3038-2



エーザイ株式会社

東京都文京区小石川4-6-10