

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

胃粘膜防御機構増強 胃炎・胃潰瘍治療剤

ウルグート[®]カプセル200mg

Ulgut[®]

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 洋名：Benexate Hydrochloride Betadex
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：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） 発売年月日：1987年12月1日
開発・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 営業本部 営業推進部 学術情報課 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 http://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/

本IFは2018年4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
<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。この変更に合わせて、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。
- 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		V. 治療に関する項目	
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	14
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 用法及び用量	14
		3. 臨床成績	14
II. 名称に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名	2	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	16
2. 一般名	2	2. 薬理作用	16
3. 構造式又は示性式	2	VII. 薬物動態に関する項目	
4. 分子式及び分子量	2	1. 血中濃度の推移・測定法	18
5. 化学名（命名法）	3	2. 薬物速度論的パラメータ	19
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	3	3. 吸収	20
7. CAS 登録番号	3	4. 分布	20
		5. 代謝	23
III. 有効成分に関する項目		6. 排泄	24
1. 物理化学的性質	4	7. トランスポーターに関する情報	24
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	8. 透析等による除去率	24
3. 有効成分の確認試験法	6	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
4. 有効成分の定量法	6	1. 警告内容とその理由	25
		2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	25
IV. 製剤に関する項目		3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	25
1. 剤形	7	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	25
2. 製剤の組成	8	5. 慎重投与内容とその理由	25
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	8	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	25
4. 製剤の各種条件下における安定性	9	7. 相互作用	26
5. 調製法及び溶解後の安定性	11	8. 副作用	26
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	11	9. 高齢者への投与	30
7. 溶出性	12	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	30
8. 生物学的試験法	12	11. 小児等への投与	30
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	12	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	31
10. 製剤中の有効成分の定量法	12	13. 過量投与	31
11. 力価	12	14. 適用上の注意	31
12. 混入する可能性のある夾雑物	13		
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	13		
14. その他	13		

15. その他の注意	31
16. その他	31

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	32
2. 毒性試験	33

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	36
2. 有効期間又は使用期限	36
3. 貯法・保存条件	36
4. 薬剤取扱い上の注意点	36
5. 承認条件等	36
6. 包装	36
7. 容器の材質	37
8. 同一成分・同効薬	37
9. 国際誕生年月日	37
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	37
11. 薬価基準収載年月日	37
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	37
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	37
14. 再審査期間	37
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	38
16. 各種コード	38
17. 保険給付上の注意	38

X I. 文献

1. 引用文献	39
2. その他の参考文献	40

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	41
2. 海外における臨床支援情報	41

X III. 備考

その他の関連資料	42
----------	----

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・製剤学的特性

- (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)

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®

(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):

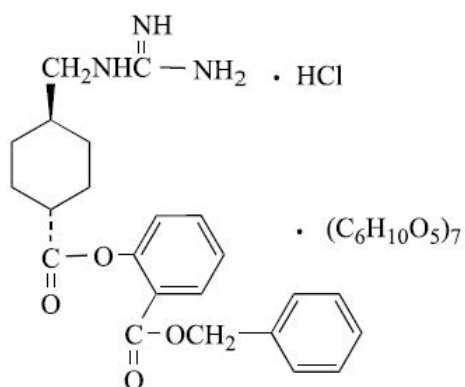
Benexate Hydrochloride Betadex (JAN)

Benexate Hydrochloride β -Cyclodextrin Clathrate; Benexate (INN)

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

分子量: 1580.92

5. 化学名(命名法)

Benzyl 2-[*trans*-4-(guanidinomethyl) cyclohexylcarbonyloxy]benzoate
monohydrochloride β -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

7. CAS 登録番号

91574-91-3

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¹⁾。

(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)¹⁾

(5) 酸塩基解離定数：

グアニジル基の pK_a 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 pK_a 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 pK_a 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) ¹⁾

モル吸光係数 ϵ (229 nm) : 9.97×10^3

ϵ (276 nm) : 1.25×10^3

(水溶液, 0.5mg/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 β -シクロデキストリンに分離)を認め、特に90%RHでは1ヵ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℃、6ヵ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ヵ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℃)、室内散光下(蛍光灯による照明・約800 lx)で36ヵ月保存後、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 ^{注1}			
			性状	含量 ^{注2} (%)	非包接体量(%)	水分量(%)
苛酷試験	25℃, 57%RH, 遮光, 開栓	3	変化なし	99.4	0.47	7.54
	25℃, 75%RH, 遮光, 開栓	3	凝集 (2ヵ月は変化なし)	98.9	1.80	12.00
	25℃, 90%RH, 遮光, 開栓	1	凝集固化	99.3	22.97	12.43
	40℃, 遮光, 密栓	6	変化なし	99.2	0.53	2.80
	60℃, 遮光, 密栓	6	変化なし	98.1	0.35	2.61
	40℃, 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。

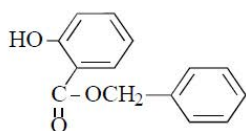
注2：表示含量に対する含量(%), 測定法；HPLC (High Performance Liquid Chromatography；液体クロマトグラフィー)

2) 溶液状態

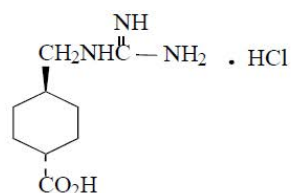
水系溶媒中では包接が外れやすいが、ベネキサート塩酸塩としての安定 pH 領域は pH 2.0 ~ 6.0 であり、これより pH が上昇するに従い加水分解を受けやすく、特にアルカリ性では分解が速い。

(2) 強制分解による生成物

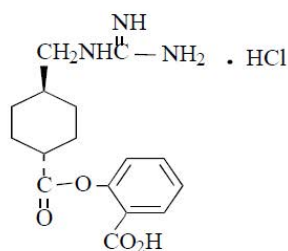
加湿条件下で包接の離脱による非包接のベネキサート塩酸塩が認められた。190℃加熱条件下で分解生成物として、サリチル酸ベンジル(BSA), 塩酸トランス-4-グアニジノメチルシクロヘキサンカルボン酸(GMCHA), GMCHA のサリチル酸エステル(GMCHA・SA)及びサリチル酸(SA)が認められた。



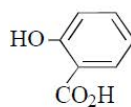
サリチル酸ベンジル (BSA)



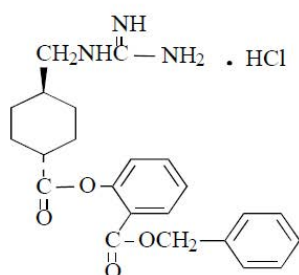
塩酸トランス-4-グアニジノメチルシクロヘキサンカルボン酸(GMCHA)



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

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。

4. 有効成分の定量法

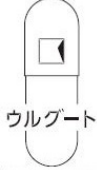
日本薬局方外医薬品規格 2002 「塩酸ベネキサート ベータデクス」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状 :

表IV-1 組成・性状

販売名	ウルグートカプセル 200mg
成分・含量 (1 カプセル中)	ベネキサート塩酸塩 ベータデクス 200mg
添加物	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 カプセル本体中: 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
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	 ウルグート
大きさ	2号カプセル
重量	約 0.33g
識別コード	☐ ウルグート

(2) 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

(3) 識別コード：

「表IV-1 組成・性状」参照

(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：

「表IV-1 組成・性状」参照

(2) 添加物：

「表IV-1 組成・性状」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

(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ヵ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ヵ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 ^{注1}	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 ^{注2} (%)	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 ^{注4}	変化なし	変化なし	変化なし
	含量 ^{注2} (%)	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 ^{注3}	21.79～23.59 ^{注5}	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 ^{注1}	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 ^{注2} (%)	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 ^{注2} (%)	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 ^{注1}	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 ^{注2} (%)	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 ^{注3}	変化 なし ^{注3}
	含量 ^{注2} (%)	101.3～102.8	98.2～98.7	99.6～100.4 ^{注3}	99.5～100.2 ^{注3}
	非包接体量(%)	0.50～0.53	0.36～0.38	0.63～0.78 ^{注3}	0.40～0.51 ^{注3}
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 ^{注2} (%)	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。

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(物理化学的変化)

該当しない

7. 溶出性²⁾

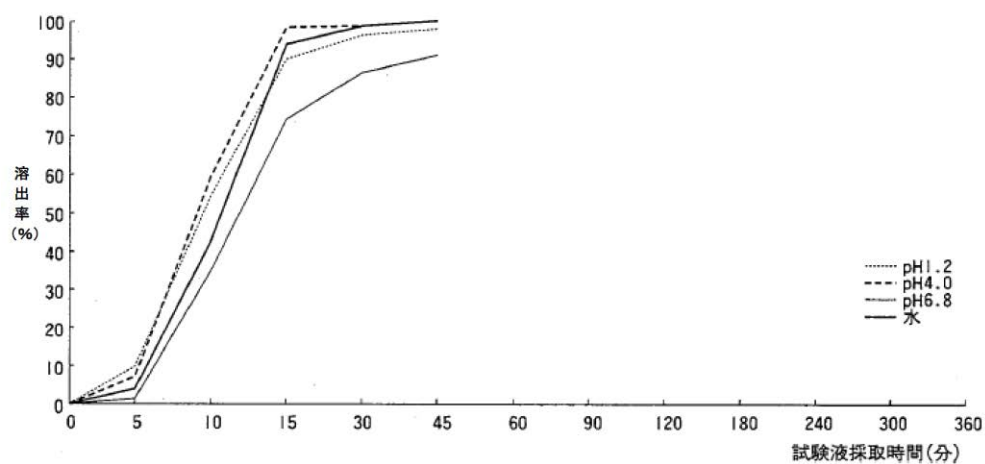
局外規第三部「塩酸ベネキサート ベータデクスカプセル」の溶出試験法により試験を行うとき、これに適合する(本品の20分間の溶出率は85%以上である)。

[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

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)水酸化ナトリウム試液による呈色反応
- (2)ヨウ素試液による呈色沈殿反応
- (3)紫外可視吸収スペクトル
- (4)薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィーにより定量する。

11. 力 価

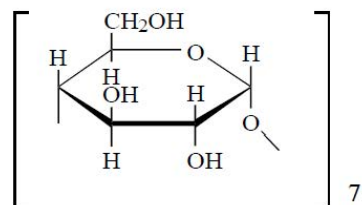
本剤は力価表示に該当しない。

12. 混入する可能性のある夾雑物

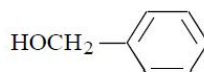
混在が予想される類縁物質として、合成工程中では非包接のベネキサート塩酸塩及びサリチル酸ベンジル(BSA)が挙げられる。

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、 β -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



β -シクロデキストリン



ベンジルアルコール (BA)

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

- 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. 用法及び用量

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。

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 :

1) 急性胃炎, 慢性胃炎の急性増悪期

承認時における 4 週投与後の有効性評価対象例は 158 例であり, 有効率は全般改善度判定では 81.0% (128 例), 内視鏡総合改善度判定では 79.7% (126 例)であった^{3,4)}。

三好秋馬ほか : Prog.Med., 1989, 9 (2), 609

三好秋馬ほか : Prog.Med., 1989, 9 (3), 1094

2) 承認時における 8 週投与後の有効性評価対象例のうち, 全般改善度判定は 368 例であり, 有効率は 80.2% (295 例), 内視鏡治癒判定は 290 例であり, 有効率は 64.8% (188 例)であった⁵⁾。

塩野義製薬集計 ; 三好秋馬ほか : Prog.Med., 1986, 6 (S-1), 2273 を含む計 9 文献

(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

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)：

該当しない

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

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

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

ベネキサート塩酸塩 ベータデクスは未変化体として血中に認められず, 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	200mg	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; $p = \text{near } 0$)	7)
ラット (Wistar 系雄)	経口	100mg/kg 300mg/kg	投与5分後の胃粘膜血流量は用量反動的に増加した。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)	8)
モルモット 摘出血管 (Hartley 系雄)	<i>ex vivo</i>	$10^{-6} \sim 10^{-4} \text{mol}$	$10^{-6} \sim 10^{-5} \text{mol}$ で門脈の K^+ 及びノルアドレナリン拘縮, 胸部大動脈の K^+ 拘縮を抑制した。 10^{-4}mol では非特異的にすべての拘縮を抑制した。	9)

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。また, アスピリン 300 mg/kg 併用時, アスピリン単独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。	10)

3) 胃粘膜内因性プロスタグランジン E_2 及び I_2 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_2 及び I_2 を, ほぼ用量依存的に増加させた。	11)

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(胃粘膜関門障害物質)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, $p \leq 0.05$)。	12)

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。	13, 14)

(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 μ g/mL であった¹⁵⁾。
- (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¹⁶⁾。
[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¹⁷⁾。
- (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⁺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 10⁻⁶ ~ 10⁻⁵mol で門脈の K⁺及び NA 拘縮, 胸部大動脈の K⁺拘縮を抑制した。また, TA903 は 10⁻⁴mol 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 10⁻³mol 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⁹⁾。
- (5) TA903 はラットにおいて, 胃粘膜血流量増加作用 (Wistar 系)⁸⁾, 各種実験潰瘍に対する抗潰瘍作用 (SD 系)¹³⁾ 及び各種実験胃粘膜病変発生抑制作用 (SD 系)¹⁴⁾ 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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

(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：

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*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¹⁸⁾。

*：承認外用法・用量(「V. 2. 用法及び用量」の項参照)
(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Cmax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¹⁸⁾。

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	Cmax (nmol/mL)	Tmax (hr)	AUC ₀₋₂₄ (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.)

(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

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¹⁸⁾。

(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¹⁹⁾

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	<i>n</i>	Cmax (nmol/mL)	Tmax (hr)	AUC ₀₋₂₄ (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	<i>n</i>	吸収速度定数 (hr ⁻¹)	消失速度定数 (hr ⁻¹)	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) バイオアベイラビリティ：

「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) 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

(5) クリアランス：

該当資料なし

(6) 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

(7) 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¹⁹⁾

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.)

3. 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^{20, 21)}。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^{40, 41)}。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²⁰⁾。

4. 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¹⁴C-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^{20, 21)}。

(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¹⁴C-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)²¹⁾。

(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 ^{14}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) ²¹⁾。

(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, 液体クロマトグラフィー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 ²²⁾。

2) その他の組織内濃度

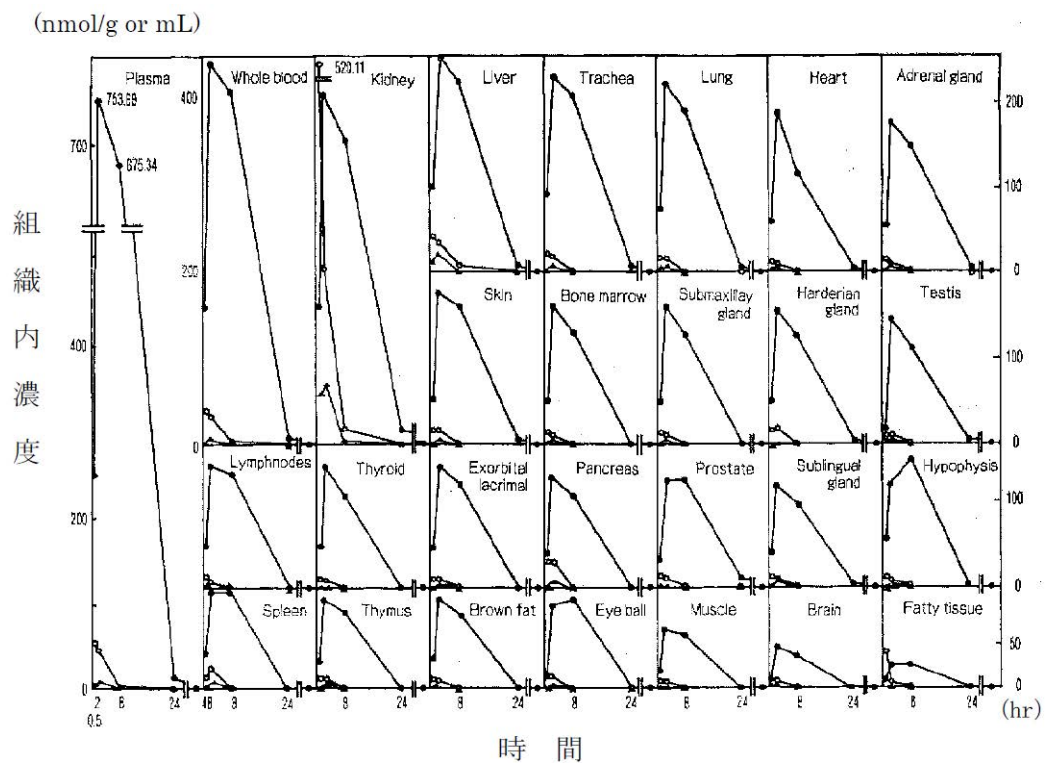
該当資料なし

[参考]

ラット(SD系)に¹⁴C-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^{20, 21)}。

24時間絶食ラットにおける¹⁴C-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*)²⁰⁾。

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



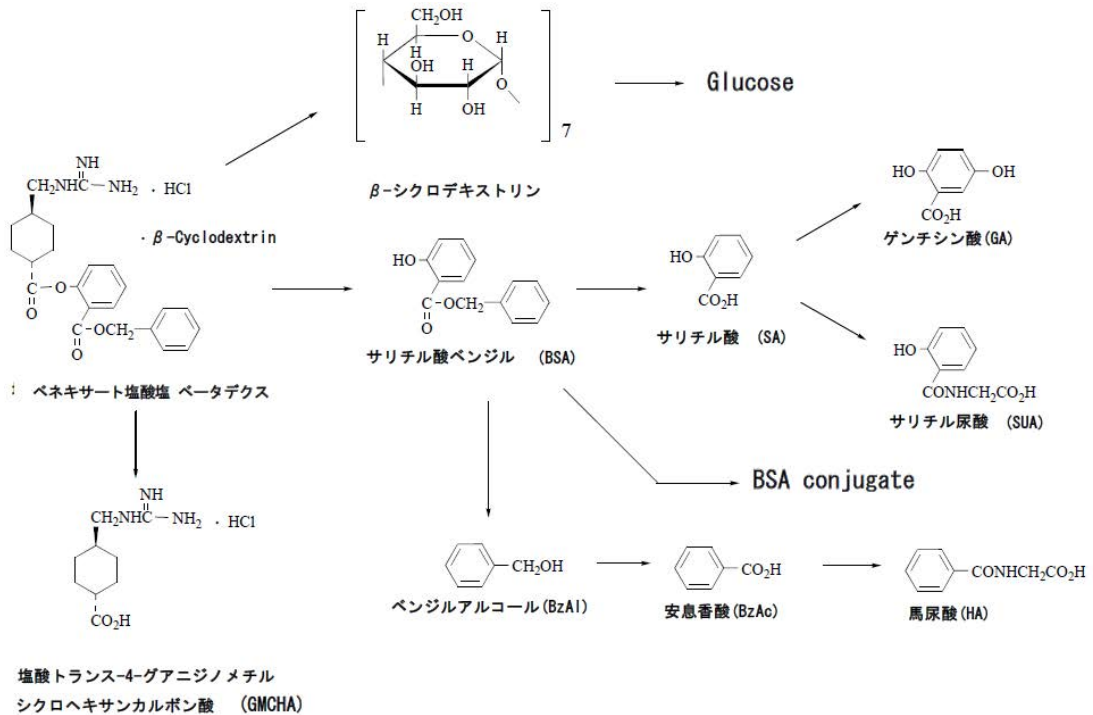
図VII-1 組織内放射能濃度分布

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

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, 血漿中及び尿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。検出された代謝物は血漿中では大部分がサリチル酸 (SA) であり, その他に少量のサリチル酸ベンジル抱合体 (BSA conj) 及び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。尿中代謝物としてはこれらの代謝物のほかにサリチル尿酸 (SUA) が検出された。

TA903 の代謝経路は下図のように推定される^{18, 19)}。



図VII-1 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 (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：

腎臓^{18, 19)}

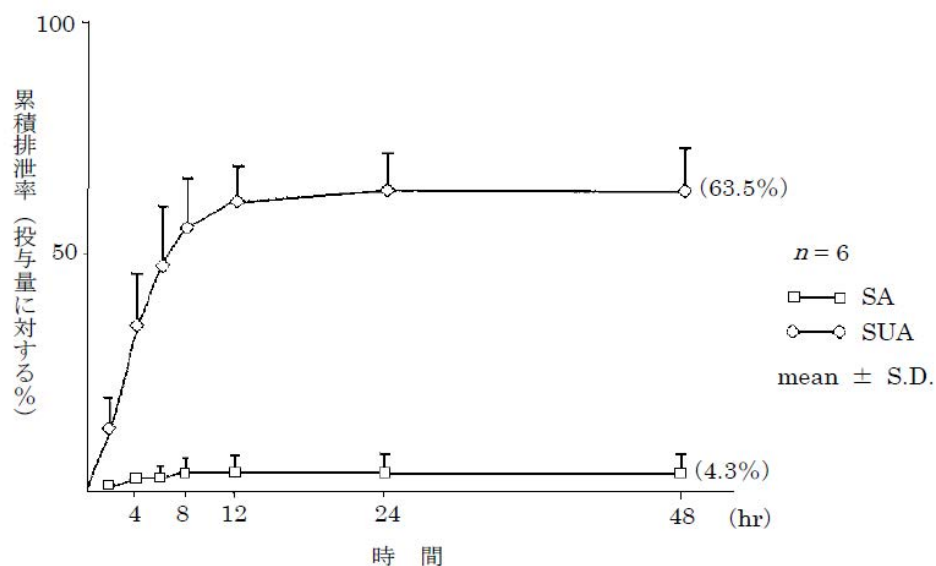
(2) 排泄率：

(3) 排泄速度：

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^{18, 19)}。

(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¹⁹⁾。



図VII-2 代謝物の尿中累積排泄率

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)

【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婦人(「10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照)

(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²³⁾。

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

(1) 血栓のある患者(脳血栓, 心筋梗塞, 血栓性静脈炎等) [*in vitro* で抗プラスミン作用が報告されている。]

(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。]

(解説)

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²⁴⁾。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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。

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：

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²⁵⁾。

(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：

種類 \ 頻度	0.1～5%未満	0.1%未満
皮膚 ^{注1}	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 (GOT) の軽度上昇, ALT (GPT) 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

注1：症状があらわれた場合には投与を中止すること。

(4) 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^{注1} 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²⁵⁾。

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	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	
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	
	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 (%)
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							
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 (GOT) 上昇	0	—	1	0.001	1	0.001	
ALT (GPT) 上昇	0	—	3	0.003	3	0.003	
代謝・栄養障害							
LDH上昇	0	—	1	0.001	1	0.001	
内分泌障害							
プロラクチン (値) 上昇	0	—	1	0.001	1	0.001	
呼吸器系障害							
喘息発作誘発	0	—	1	0.001	1	0.001	
白血球・網内系障害							
白血球減少 (症)	1	0.14	4	0.004	5	0.005	
泌尿器系障害							
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							
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	

(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 :

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
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

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

副作用

(3)その他の副作用		
種類 \ 頻度	0.1～5%未満	0.1%未満
皮膚 ^{注1}	そう痒感, 発疹	

注1：症状があらわれた場合には投与を中止すること。

9. 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慎重に投与すること。

(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。

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。[動物試験(ラット)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²³⁾。]

(解説)

ラット(Wistar 系)²⁶⁾, ウサギ(New Zealand White 種)²⁷⁾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²³⁾。

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 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった²³⁾。

「IX. 2. (3) 2) 器官形成期投与試験」の項参照

11. 小児等への投与

小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

(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、プレドニゾロン)、2日後に軽度な紅斑が発現、投与中止により回復した。

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

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、更には穿孔を起こ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。)

15. その他の注意

該当しない

16. その他

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 :

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²⁸⁾。

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²⁸⁾。

(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：

マウス, ラット, イヌにおける LD_{50} 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²⁹⁾。

表IX-1 急性毒性試験

(LD₅₀, 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 ^{注1}	30)
イヌ(ビーグル)	5	90日	経口	80, 200, 500	雌雄 : 500	31)

注1 : 1800 mg/kg/日の投与群で, AST (GOT), ALT (GPT), 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 ^{注1}	32)
イヌ(ビーグル)	4 ~ 6	12ヵ月	経口	75, 150, 300	雌雄 : 150	33)

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) 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³⁴⁾。

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²⁶⁾, 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²⁷⁾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, 臍ヘルニ

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²³⁾。

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 of 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 of 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³⁵⁾。

(4) 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³⁶⁾。

2) 遺伝毒性(*in vitro*, *in vivo*)

微生物による復帰変異原性試験³⁷⁾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³⁸⁾は陰性であった。

3) 局所刺激性(ラット等)

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³⁹⁾。

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. 有効期間又は使用期限

使用期限：外箱等に表示(使用期間 3 年)

(「IV. 4. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

3. 貯法・保存条件

気密容器・室温保存

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：

該当資料なし

(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)：

くすりのしおり：有り

「VIII. 2. 禁忌」、「VIII.6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「VIII.14. 適用上の注意」の項参照

(3) 調剤時の留意点について：

該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包 装

ウルグートカプセル 200mg：PTP 100 カプセル (10 カプセル× 10)

7. 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

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ロンミールカプセル

同 効 薬：セトラキサート塩酸塩, レバミピド, テプレノン等

9. 国際誕生年月日

1987 年 10 月 2 日 (国内開発)

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

表 X-1 承認年月日及び承認番号

承認年月日	2008 年 3 月 13 日 (販売名変更による)
承認番号	22000AMX00897000

注：旧販売名：ウルグートカプセル 承認年月日：1987 年 10 月 2 日

11. 薬価基準収載年月日

ウルグートカプセル 200mg：2008 年 6 月 20 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

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

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

14. 再審査期間

再審査期間：1987 年 10 月 2 日～1993 年 10 月 1 日

再審査結果公表年月日：1994 年 12 月 7 日

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

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

17. 保険給付上の注意

1. 引用文献

- 1) 日本薬局方外医薬品規格 2002, 2002, pp. 210-211, じほう, 東京
- 2) 日本公定書協会編：医療用医薬品 品質情報集 No. 7, 2001, p. 88, 薬事日報社, 東京
- 3) 三好秋馬ほか：Prog. Med., 1989, 9 (2), 609
- 4) 三好秋馬ほか：Prog. Med., 1989, 9 (3), 1094
- 5) 塩野義製薬集計；三好秋馬ほか：Prog. Med., 1986, 6 (S-1), 2273 を含む計 9 文献
- 6) 三好秋馬ほか：Prog. Med., 1986, 6 (S-1), 2259
- 7) 原澤 茂ほか：Prog. Med., 1993, 13 (4), 811
- 8) 青野 充ほか：Prog. Med., 1986, 6 (S-1), 2077
- 9) 佐藤初夫ほか：Prog. Med., 1986, 6 (S-1), 2085
- 10) 安海義曜ほか：Prog. Med., 1986, 6 (S-1), 2092
- 11) 荒川哲男ほか：日本消化器病学会雑誌, 1984, 81 (7), 1554
- 12) 大江慶治ほか：臨床と研究, 1986, 63 (5), 1687
- 13) 岡部 進ほか：応用薬理, 1984, 27 (5), 829
- 14) 田中郁夫ほか：Prog. Med., 1989, 9 (2), 601
- 15) 下山 孝ほか：PTM, Vol. 6, 1993, 3 (10), DEC.
- 16) 宇佐美英治ほか：日本病院薬剤師会雑誌, 1996, 32 (3), 311
- 17) Iwasaki, T. et al. : Drug Dev. Res., 1995, 36, 13
- 18) 菅野浩一ほか：Prog. Med., 1986, 6 (S-1), 2229
- 19) 山田秀雄ほか：Prog. Med., 1986, 6 (S-1), 2238
- 20) 菅野浩一ほか：Prog. Med., 1986, 6 (S-1), 2159
- 21) 菅野浩一ほか：Prog. Med., 1986, 6 (S-1), 2186
- 22) 板東隆文：Prog. Med., 1995, 15 (5), 641
- 23) 小林文彦ほか：社内資料(ラットにおける器官形成期投与試験, 1986)
- 24) 村松 睦ほか：Prog. Med., 1986, 6 (S-1), 2142
- 25) 厚生省薬務局：医薬品研究, 1995, 26 (5), 357
- 26) 古橋忠和ほか：Prog. Med., 1986, 6 (S-1), 1987
- 27) 古橋忠和ほか：Prog. Med., 1986, 6 (S-1), 2006
- 28) 山本研一ほか：Prog. Med., 1986, 6 (S-1), 21039
- 29) 満園東治ほか：Prog. Med., 1986, 6 (S-1), 1815
- 30) 満園東治ほか：社内資料(ラットにおける亜急性毒性試験, 1986)
- 31) 満園東治ほか：Prog. Med., 1986, 6 (S-1), 1862
- 32) 石村勝正ほか：Prog. Med., 1986, 6 (S-1), 1901
- 33) 満園東治ほか：Prog. Med., 1986, 6 (S-1), 1939
- 34) 古橋忠和ほか：Prog. Med., 1986, 6 (S-1), 1971
- 35) 古橋忠和ほか：Prog. Med., 1986, 6 (S-1), 2013
- 36) 和田 浩ほか：Prog. Med., 1986, 6 (S-1), 2043
- 37) 脇阪義治ほか：Prog. Med., 1986, 6 (S-1), 2032

- 38) 白取 治ほか : Prog. Med., 1986, 6 (S-1), 2037
- 39) 西森司雄ほか : Prog. Med., 1986, 6 (S-1), 2053
- 40) 菅野浩一ほか : Prog. Med., 1986, 6 (S-1), 2206
- 41) 菅野浩一ほか : Prog. Med., 1986, 6 (S-1), 2218

2. その他の参考文献

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

その他の関連資料

®：登録商標