

## 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2008に準拠して作成

防御機構増強胃炎・胃潰瘍治療剤

**ロンミール<sup>®</sup>カプセル200mg****LONMIEL Capsules 200mg**

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	該当しない
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 含有
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・発売年月日	製造販売承認年月日：2008年9月4日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2008年12月19日（販売名変更による） 発売年月日：2001年10月1日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	販売：ファイザー株式会社 提携：マイラン製薬株式会社 製造販売元：ナガセ医薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ファイザー株式会社 製品情報センター 学術情報ダイヤル 0120-664-467 Fax 03-3379-3053 医療用製品情報 <a href="http://pfizerpro.jp/cs/sv/pfizerpro/di/Page/1259675500452">http://pfizerpro.jp/cs/sv/pfizerpro/di/Page/1259675500452</a>

本IFは2013年1月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.info.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小委員会によってIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、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新たなIF記載要領が策定された。

## 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判、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2008」（以下、「IF記載要領2008」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2008」は、平成21年4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2008」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異なる場合にはIFが改訂・発行される。

### 3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、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、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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、今後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。

# 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 ..... 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 ... 4
3. 有効成分の確認試験法 ..... 4
4. 有効成分の定量法 ..... 4

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形 ..... 5
  - (1) 剤形の区別、規格及び性状 ..... 5
  - (2) 製剤の物性 ..... 5
  - (3) 識別コード ..... 5
  - (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等 ..... 5
2. 製剤の組成 ..... 5
  - (1) 有効成分 (活性成分) の含量 ..... 5
  - (2) 添加物 ..... 5
  - (3) その他 ..... 5
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 ..... 5
4. 製剤の各種条件下における安定性 ..... 6
5. 調製法及び溶解後の安定性 ..... 6
6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化) ... 6
7. 溶出性 ..... 6
8. 生物学的試験法 ..... 7

9. 製剤中の有効成分の確認試験法 ..... 7
10. 製剤中の有効成分の定量法 ..... 7
11. 力価 ..... 7
12. 混入する可能性のある夾雑物 ..... 7
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報 ... 7
14. その他 ..... 7

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 ..... 8
2. 用法及び用量 ..... 8
3. 臨床成績 ..... 8
  - (1) 臨床データパッケージ ..... 8
  - (2) 臨床効果 ..... 8
  - (3) 臨床薬理試験：忍容性試験 ..... 8
  - (4) 探索的試験：用量反応探索試験 ..... 9
  - (5) 検証的試験 ..... 9
  - (6) 治療的使用 ..... 10

## 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 ..... 11
2. 薬理作用 ..... 11
  - (1) 作用部位・作用機序 ..... 11
  - (2) 薬効を裏付ける試験成績 ..... 11
  - (3) 作用発現時間・持続時間 ..... 12

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 ..... 13
  - (1) 治療上有効な血中濃度 ..... 13
  - (2) 最高血中濃度到達時間 ..... 13
  - (3) 臨床試験で確認された血中濃度 ..... 13
  - (4) 中毒域 ..... 14
  - (5) 食事・併用薬の影響 ..... 14
  - (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 ..... 14
2. 薬物速度論的パラメータ ..... 14
  - (1) コンパートメントモデル ..... 14
  - (2) 吸収速度定数 ..... 14
  - (3) バイオアベイラビリティ ..... 15
  - (4) 消失速度定数 ..... 15
  - (5) クリアランス ..... 15
  - (6) 分布容積 ..... 15
  - (7) 血漿蛋白結合率 ..... 15
3. 吸 収 ..... 15
4. 分 布 ..... 16
  - (1) 血液-脳関門通過性 ..... 16
  - (2) 血液-胎盤関門通過性 ..... 16
  - (3) 乳汁への移行性 ..... 16
  - (4) 髄液への移行性 ..... 16

(5) その他の組織への移行性 .....	16	(4) その他の薬理試験 .....	25
5. 代謝 .....	16	2. 毒性試験 .....	25
(1) 代謝部位及び代謝経路 .....	16	(1) 単回投与毒性試験 .....	25
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種 .....	17	(2) 反復投与毒性試験 .....	25
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 .....	17	(3) 生殖発生毒性試験 .....	26
(4) 代謝物の活性の有無及び比率 .....	17	(4) その他の特殊毒性 .....	26
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ .....	17		
6. 排泄 .....	18	<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	
(1) 排泄部位及び経路 .....	18	1. 規制区分 .....	27
(2) 排泄率 .....	18	2. 有効期間又は使用期限 .....	27
(3) 排泄速度 .....	18	3. 貯法・保存条件 .....	27
7. 透析等による除去率 .....	18	4. 薬剤取扱い上の注意点 .....	27
		(1) 薬局での取り扱いについて .....	27
<b>VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目</b>		(2) 薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等) ..	27
1. 警告内容とその理由 .....	19	5. 承認条件等 .....	27
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む) .....	19	6. 包装 .....	27
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と その理由 .....	19	7. 容器の材質 .....	27
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と その理由 .....	19	8. 同一成分・同効薬 .....	27
5. 慎重投与内容とその理由 .....	19	9. 国際誕生年月日 .....	27
6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法 .....	19	10. 製造販売承認年月日及び承認番号 .....	28
7. 相互作用 .....	19	11. 薬価基準収載年月日 .....	28
(1) 併用禁忌とその理由 .....	19	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 .....	28
(2) 併用注意とその理由 .....	19	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容 .....	28
8. 副作用 .....	20	14. 再審査期間 .....	28
(1) 副作用の概要 .....	20	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 .....	28
(2) 重大な副作用と初期症状 .....	20	16. 各種コード .....	28
(3) その他の副作用 .....	20	17. 保険給付上の注意 .....	28
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧 .....	21	<b>XI. 文 献</b>	
(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 .....	23	1. 引用文献 .....	29
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法 .....	23	2. その他の参考文献 .....	30
9. 高齢者への投与 .....	23	<b>XII. 参考資料</b>	
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 .....	23	1. 主な外国での発売状況 .....	31
11. 小児等への投与 .....	24	2. 海外における臨床支援情報 .....	31
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	24	<b>XIII. 備 考</b>	
13. 過量投与 .....	24	1. その他の関連資料 .....	32
14. 適用上の注意 .....	24	(1) JANコード .....	32
15. その他の注意 .....	24		
16. その他 .....	24		
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>			
1. 薬理試験 .....	25		
(1) 薬効薬理試験 .....	25		
(2) 副次的薬理試験 .....	25		
(3) 安全性薬理試験 .....	25		

# I. 概要に関する項目

---

## 1. 開発の経緯

ロンミールカプセル 200mg はベネキサート塩酸塩 ベータデクスを主成分とする防御機構増強胃炎・胃潰瘍治療剤である。

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）により、セトラキサート塩酸塩を基本に化学合成された胃粘膜血流の増加を主作用とする薬剤である。ベネキサート塩酸塩は水に難溶性であるため、 $\beta$ -シクロデキストリンとの包接化合物とすることで溶解性を改善し、1982年から帝国化学産業株式会社と塩野義製薬株式会社が共同で基礎的検討を開始、1987年10月に胃潰瘍に対する有用性が認められ承認を取得した。

その後胃炎に対する臨床試験を開始し、1989年12月に胃炎に対する効能・効果の一部変更承認を取得した。

また、5950例の使用成績調査を実施し、1993年12月に再審査申請を行った結果、1994年12月に薬事法第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結果を得た。

その後、医療事故防止対策のため、「ロンミールカプセル」は2008年9月に販売名を「ロンミールカプセル 200mg」に変更した。

## 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。（「VI—2. 薬理作用」の項参照）
- (2) 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週投与後の有効率は81.0%（128/158）、胃潰瘍に対する8週投与後の有効率は80.2%（295/368）であった。（「V—3. 臨床成績」の項参照）
- (3) 承認時における副作用は708例中25例（3.53%）に認められ、主なものは悪心、便秘等の消化管障害10例（1.41%）、肝機能異常等の肝臓・胆管系障害8例（1.13%）であった。

また、再審査終了時における副作用は91660例中135例（0.15%）に認められ、主なものは悪心、嘔気、下痢等の消化管障害74例（0.08%）、肝機能異常等の肝臓・胆管系障害27例（0.03%）であった。（「VIII—8. 副作用」の項参照）

## II. 名称に関する項目

---

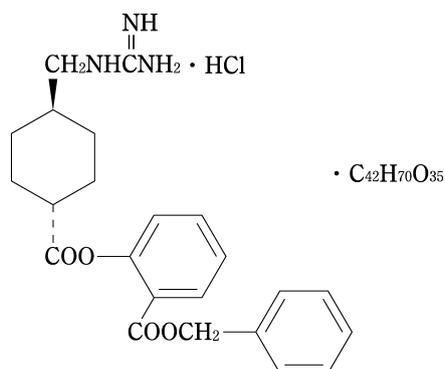
### 1. 販売名

- (1) 和 名 : ロンミールカプセル 200mg
- (2) 洋 名 : LONMIEL Capsules 200mg
- (3) 名称の由来 : 不明

### 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)
- (2) 洋 名 (命名法) : Benexate Hydrochloride Betadex (JAN)  
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  $\beta$ -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  
治験番号 : 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。

##### (2) 溶解性

溶 媒	1gを溶かすのに要する 溶媒量 (mL)	日本薬局方の 溶解性表記
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
n-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

11%RHから90%RHで保存した時、吸湿量は経時的に増加し、96時間を超えた付近でほぼ平衡に達した。また、平衡水分量は相対湿度の上昇とともに増大した。

##### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約221℃ (分解)

##### (5) 酸塩基解離定数

グアニジル基のpKa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

有 機 層	水 層						
	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=有機層/水層

## (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、0.5g、水50mL、100mm)

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

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

(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

湿度に対しては不安定で、相対湿度の上昇に伴い水分の増加がみられ、包接の脱離も認められた。ただし、非包接ベネキサート塩酸塩以外の分解生成物としては、サリチル酸ベンジルがごくわずかに増加したのみであった。熱に対しては比較的安定であり、60℃、6ヵ月経過後の劣化はごく軽度であった。また、光に対しては安定であり、劣化はほとんど認められなかった。

### (2) 長期保存試験

気密容器に入れ、室温・室内散光で保存するとき、36ヵ月間安定であった。

試験	保存条件	保存形態	保存期間 (月)	試験項目 <sup>注1)</sup>				
				性状	含量 (%)	非包接体 量 (%)	水分量 (%)	
苛酷 試験	加湿	25℃、57%RH 遮光	褐色ガラス瓶 (開栓)	3	変化なし	98.8~ 100.2	0.42~ 0.53	7.49~ 7.58
		25℃、75%RH 遮光		3	凝集	98.6~ 99.4	1.66~ 1.93	11.85~ 12.13
		25℃、90%RH 遮光		3	凝集固化 (1ヵ月)	98.5~ 99.4	23.8~ 25.0	11.92~ 12.44
	加温	40℃、遮光	褐色ガラス瓶 (密栓)	6	変化なし	98.4~ 99.8	0.37~ 0.66	2.70~ 2.96
				6	変化なし	97.4~ 98.5	0.26~ 0.45	2.44~ 2.87
	加温 加湿	40℃、75%RH 遮光	褐色ガラス瓶 (開栓)	3	凝集固化 (1ヵ月)	98.2~ 99.2	21.7~ 24.0	11.29~ 11.40
	曝光	室温 直射日光	無色ガラス瓶 (密栓)	3	変化なし	98.3~ 99.3	0.34~ 0.50	2.83~ 3.18
長期保存 試験	室温(8~35℃) 室内散光 (約 800 lx)	無色ガラス瓶 (密栓)	36	変化なし	98.3~ 100.1	0.23~ 0.41	3.19~ 3.83	

注1) 規格値：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

## 3. 有効成分の確認試験法

局外規「塩酸ベネキサート ベータデクス」の確認試験法による。

## 4. 有効成分の定量法

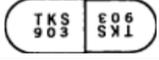
局外規「塩酸ベネキサート ベータデクス」の定量法による。

## IV. 製剤に関する項目

---

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、規格及び性状

外形	号数	全長 (mm)	重量 (mg)	色調・剤形
	2号	約18	約330	白色不透明硬カプセル剤

#### (2) 製剤の物性

内容物は白色の粉末又は粒で、においはなく、味は苦い。

#### (3) 識別コード

TKS903 (カプセル表面)

#### (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

1カプセル中 ベネキサート塩酸塩 ベータデクス200mg含有

#### (2) 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  
カプセル本体にラウリル硫酸ナトリウム、ゼラチン、酸化チタン

#### (3) その他

特になし

### 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<sup>1)2)</sup>

保存条件	包装形態	保存期間	結果
40℃ 75%RH	バラ包装 (プラスチック容器)	6ヵ月	いずれの試験項目も変化を認めなかった 注1)。
室温	PTP、ピロー 紙箱	3年	いずれの試験項目も規格に適合した注2)。
	バラ包装 (プラスチック容器)		

注1) 試験項目：性状、非包接ベネキサート塩酸塩量、水分、含量、公的溶出試験

注2) 試験項目：性状、含量、非包接ベネキサート塩酸塩量、公的溶出試験

#### 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

#### 6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

#### 7. 溶出性

##### (1) 公的溶出試験への適合性<sup>3)</sup>

ロンミールカプセル 200mg は、日局溶出試験法第2法（パドル法）により試験を行うとき、日本薬局方外医薬品規格第三部に定められた「ベネキサート塩酸塩 ベータデクスカプセル」の溶出規格に適合する。

試験法：日局溶出試験法第2法（パドル法）

条件：50回転/分

試験液：水

溶出規格：20分、85%以上

##### (2) 溶出挙動<sup>4)</sup>

「医療用医薬品の品質に係る再評価の実施等について（1998年7月15日付医薬発第634号）」に準拠し実施

試験法

装置：日局溶出試験法第2法（パドル法）に準じた溶出試験システム

試験液：1) pH=1.2；日局崩壊試験法第1液

2) pH=4.0；0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液

3) pH=6.8；日局試薬・試液の pH=6.8 のリン酸塩緩衝液（1→2）

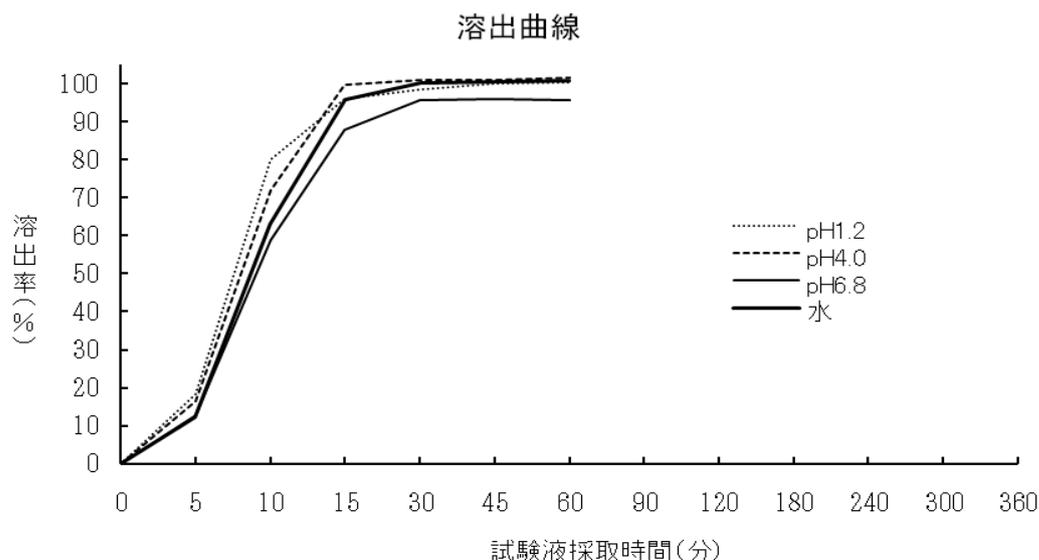
4) 水；日局精製水

液量：900mL

回転数：毎分50回転

液温：37℃

測定方法：紫外可視吸光度測定法（測定波長229nm）



## 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

## 11. 力価

該当しない

## 12. 混入する可能性のある夾雑物

合成工程中：非包接ベネキサート塩酸塩、サリチル酸ベンジル  
 保存中の分解生成物：非包接ベネキサート塩酸塩、 $\beta$ -シクロデキストリン、サリチル酸ベンジル、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、サリチル酸、ベンジルアルコール

## 13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当資料なし

## 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400mg（本剤2カプセル）を1日2回朝食後およ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  
承認時における本剤400mg/回、1日2回、4週投与後の有効性評価対象例での有効率は、下表のとおりであった<sup>5)6)</sup>。
- 2) 胃潰瘍  
承認時における本剤400mg/回、1日2回、8週投与後の有効性評価対象例での有効率は、下表のとおりであった<sup>7)~15)</sup>。

臨床試験成績

疾患名	有効率(%)	
	全般改善度判定 <sup>注1)</sup>	内視鏡治癒判定
胃 炎	81.0 (128/158)	79.7 (126/158) <sup>注1)</sup>
胃潰瘍	80.2 (295/368)	64.8 (188/290) <sup>注2)</sup>

注1) 中等度改善以上の例数/有効性評価対象例数

注2) 治癒（S1を持って治癒と判定）/有効性評価対象例数

#### (3) 臨床薬理試験：忍容性試験

健康成人男子23名を対象として、本剤1回50～1800mgの単回投与、または1回400mg、1日4回、10日間連続投与した試験では、いずれも自・他覚症状、副作用および臨床検査値に異常は認められなかった。

ナガセ医薬品株式会社 社内資料

注) 本剤の承認されている用法・用量は1回400mg、1日2回である。

#### (4) 探索的試験：用量反応探索試験

##### 1) 急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期

内視鏡検査により診断された急性胃炎または急性病変を伴う慢性胃炎患者を対象として、本剤 1 日 400mg あるいは 800mg 4 週間投与の群間比較を多施設二重盲検法により実施した。その結果、内視鏡の総合判定、全般改善度判定および有用度判定において 2 群間に有意差は認められなかったが、最も優れているグレード（著明改善、極めて有用）と判定された症例が 1 日 800mg 投与群に多く、1 日 400mg 投与に比し率にして 20%高かった。以上より、1 日 800mg 投与は 400mg 投与より胃炎に対してより早く、より完全に治癒させると推察され、至適用量は 1 日 800mg（1 回 400mg、1 日 2 回、朝食後、就寝前）であると考えられた<sup>5)</sup>。

三好秋馬 他：Prog. Med. 9 (2) 609, 1989

注) 本剤の承認されている用法・用量は1回400mg、1日2回である。

##### 2) 胃潰瘍

成人胃潰瘍患者を対象として、本剤 1 回 100mg、200mg あるいは 400mg 1 日 4 回（1 日量 400mg、800mg、1600mg）8 週間投与の 3 群間比較試験を実施し、並行して 1 回 400mg 1 日 2 回投与（1 日量 800mg）による試験を実施した。その結果、1 日量 800mg および 1600mg 投与群の 8 週後治癒率は各々 54.2%、56.5% と自然治癒率を上回る治癒率が得られたが、安全性の面からは投与量の少ない 1 日 800mg が妥当と考えられた。また、投与回数については 1 日 2 回投与群が 1 日 4 回投与群と比較して治癒率、改善率、有用率においていずれも優れており、副作用発現率は両群間に差が認められなかった。以上より、標準臨床用量としてはコンプライアンスの向上が期待できる 1 回 400mg、1 日 2 回投与（1 日量 800mg）が最適であるとの結果が得られた<sup>7)</sup>。

三好秋馬 他：Prog. Med. 6 (Supple. 1) 2259, 1986

注) 本剤の承認されている用法・用量は1回400mg、1日2回である。

#### (5) 検証的試験

##### 1) 無作為化並行用量反応試験

「(4) 探索的試験：用量反応探索試験」の項参照

##### 2) 比較試験

###### ① 急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期

急性胃炎および慢性胃炎に伴う胃粘膜の急性変化を有する患者 278 例を対象として、本剤 1 回 400mg、1 日 2 回、4 週間投与の有効性および安全性を、防御因子増強剤であるセトラキサート塩酸塩製剤（1 日 4 回、800mg 投与）を対照薬とした二重盲検試験にて検討した。その結果、自・他覚症状総合改善度、内視鏡総合改善度、全般改善度、概括安全度のいずれにおいても両群間に有意差はみられず、臨床上有用であることが示された<sup>6)</sup>。

三好秋馬 他：Prog. Med. 9 (3), 1094, 1989

② 胃潰瘍

胃潰瘍患者 416 例を対象として、本剤 1 日 800mg、1 日 2 回、8 週間投与の有効性および安全性を、防御因子増強剤であるセトラキサート塩酸塩製剤（1 日 4 回、800mg 投与）を対照薬とした二重盲検試験にて検討した。その結果、自・他覚症状については 2、4 週後の改善率で対照薬より有意に優れており、内視鏡による 8 週間後治癒率、全般改善度判定においては両群間で有意差は認められなかった<sup>8)</sup>。

三好秋馬 他：Prog. Med. 6 (Supple. 1) 2273, 1986

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

セトラキサート塩酸塩、ゲファルナート、テプレノン

### 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) 胃粘膜血流増加作用

①急性胃炎患者にベネキサート塩酸塩 ベータデクス 200mg を生理食塩液に溶解し胃体部 (n=29) および前庭部 (n=23) に注入し、内視鏡的レーザードップラ法にて胃粘膜血流量を測定した。その結果、両部位の粘膜血流量は、注入直後 (1分後) から測定終了 (5分後) まで注入前に比べ有意に増加した<sup>16)</sup>。

②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 K<sup>+</sup>、ノルエピネフリンによる血管収縮を抑制した<sup>17)</sup>。

③ラットにベネキサート塩酸塩 ベータデクス 100mg/kg、300mg/kg を経口投与したとき、水素ガスクリアランス法にて測定した投与 5 分後の胃粘膜血流量は、用量反応性に増加した。また、300mg/kg 投与において 1 時間以上血流量増加の持続が認められた<sup>18)</sup>。

##### 2) 胃粘膜内高分子糖蛋白質の生合成促進作用および減少抑制作用<sup>19)</sup>

①ラットにベネキサート塩酸塩 ベータデクス 300mg/kg 単独経口投与したとき、胃粘膜内高分子糖蛋白質量を約 1.5 倍増加させた。

②ラットにベネキサート塩酸塩 ベータデクス 300mg/kg をアスピリン 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量の減少を抑制した。

##### 3) 胃粘膜の内因性プロスタグランジン E<sub>2</sub>および I<sub>2</sub>増加作用<sup>20)21)</sup>

ラットにベネキサート塩酸塩 ベータデクス 300mg/kg、1,000mg/kg を胃内に注入したとき、インドメタシンあるい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>および I<sub>2</sub>をほぼ用量依存性に増加させた。

##### 4) 酸 (水素イオン) の胃粘膜への逆拡散防止作用<sup>22)</sup>

ラットにベネキサート塩酸塩 ベータデクス 300mg/kg をアスピリン (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への水素イオンの逆拡散を有意に抑制した。

##### 5) 各種実験潰瘍、実験胃粘膜病変に対する抑制作用<sup>23)~26)</sup>

ベネキサート塩酸塩 ベータデクスはラットを用いた各種実験潰瘍、実験胃粘膜病変において幅広い抗潰瘍作用、病変発生抑制作用を示し、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、エタノール潰瘍およ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。

(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」の項参照。

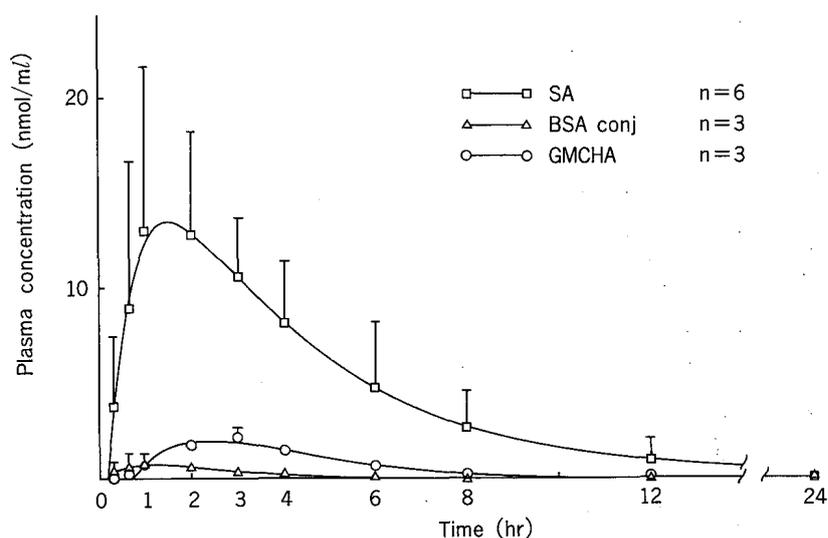
#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 健康成人における単回投与時の血中濃度

本剤は経口投与後極めて速やかに代謝され、血漿中に未変化体およ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>27)</sup>。

<参考>

健康成人男子に本剤 400mg を空腹時経口投与したとき、血漿中にサリチル酸 (SA) が最も高濃度で検出され、ベンジルサリチル酸の包合体 (BSA conj) およびグアニジノメチルシクロヘキサンカルボン酸 (GMCHA) の最高血漿中濃度 (Cmax) は SA の 1/10 程度かそれ以下であった<sup>28)</sup>。



● ロンミール 400mg単回投与における血漿中濃度の時間的推移 (平均値±S.D.)

代謝物	n	AUC <sub>0-24hr</sub> (nmol·hr/mL)	Cmax (nmol/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
SA	6	75.6±37.8	15.8±6.7	2.5±1.8	1.80±0.87
BSAconj	3	2.3±1.2	0.8±0.5	1.6±0.8	1.25±0.57
GMCHA	3	10.0±1.3	2.3±0.4	2.7±0.6	1.63±0.34

(mean±S.D)

## 2) 健康成人における反復投与時の血中濃度

### <参考>

健康成人男子に本剤 400mg を 1 日 2 回、8 日間（計 15 回）反復経口投与し、血漿中 SA、BSA conj、GMCHA を測定した<sup>28)</sup>。

初回投与後の測定値から求めた薬物速度論的パラメータを用いたシミュレーション曲線と、第 9 回、第 15 回（最終回）投与後の平均血漿中濃度はほぼ一致し、特に蓄積性を示す様子は認められなかった。

## 3) 食事の影響

### <参考>

健康成人男子に本剤 400mg を食後 30 分に経口投与した時の血漿中 SA 濃度は、空腹時投与に比し Tmax がやや遅れ、Cmax および AUC は有意な差（危険度 1%）で低下したが、その差は大きいものではなかった<sup>28)</sup>。

## (4) 中毒域

該当資料なし

## (5) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ—1. (3) 通常用量での血中濃度」の項参照

## (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) コンパートメントモデル

本剤は経口投与後極めて速やかに代謝され、血漿中に未変化体およ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ため、血漿中に認められた代謝物について 1 コンパートメントモデルを仮定し、NONLIN プログラムにより解析した<sup>28)</sup>。

### (2) 吸収速度定数

#### <参考>

健康成人男子に本剤 400mg 空腹時経口投与した時、血漿代謝物の吸収速度定数 (K<sub>incr</sub>)、消失速度定数 (K<sub>el</sub>)、分布容積 (V/F) は以下のとおりであった<sup>28)</sup>。

代謝物	n	K <sub>incr</sub> (hr <sup>-1</sup> )	K <sub>el</sub> (hr <sup>-1</sup> )	V/F (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

(mean ± S.D)

### (3) バイオアベイラビリティ

<参考>

健康成人男子に本剤400mg空腹時経口投与した時、血漿代謝物の薬物速度論的パラメータは以下のとおりであった<sup>28)</sup>。

代謝物	n	AUC <sub>0-24hr</sub> (nmol・hr/mL)	Cmax (nmol/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
SA	6	75.6±37.8	15.8±6.7	2.5±1.8	1.80±0.87
BSA conj	3	2.3±1.2	0.8±0.5	1.6±0.8	1.25±0.57
GMCHA	3	10.0±1.3	2.3±0.4	2.7±0.6	1.63±0.34

(mean±S.D)

### (4) 消失速度定数

「Ⅷ—2. (2) 吸収速度定数」の項参照

### (5) クリアランス

該当資料なし

### (6) 分布容積

「Ⅷ—2. (2) 吸収速度定数」の項参照

### (7) 血漿蛋白結合率

<参考>

健康成人男子に本剤400mgを空腹時経口投与したとき、血漿中主代謝物であるSAの蛋白結合率は90%前後であった<sup>28)</sup>。

## 3. 吸 収

該当資料なし

<参考>

ラットに<sup>14</sup>C-標識ベネキサート塩酸塩 ベータデクスを経口投与後、胃内では代謝されずほとんどがベネキサート塩酸塩として比較的長く検出され、また胃組織においてベネキサート塩酸塩が2時間後においても1000nmol/g(投与直後:3600nmol/g)の高濃度を維持していた<sup>29)</sup>。

イヌに<sup>14</sup>C-標識ベネキサート塩酸塩 ベータデクスを経口投与した場合も胃内では代謝されず、胃組織内においても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>30)31)</sup>。

また、ラットにおいて小腸に移行したベネキサート塩酸塩は速やかにグアニジノメチルシクロヘキサンカルボン酸(GMCHA)、ベンジルサリチル酸(BSA)、サリチル酸(SA)、安息香酸に代謝され、ベネキサート塩酸塩はわずかしか存在しなかった。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>29)</sup>。

## 4. 分 布

### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

ラットに<sup>14</sup>C-標識ベネキサート塩酸塩 ベータデクスを経口投与したとき、脳内放射能濃度は2時間で最高濃度を示し（血漿中濃度の1/20以下）、24時間後には消失した<sup>29)32)</sup>。

### (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

妊娠19日目のラットに<sup>14</sup>C-標識ベネキサート塩酸塩 ベータデクスを経口投与したとき、放射能の一部は胎児に移行するが、母親同様に8時間が最高濃度で、48時間後には消失し蓄積傾向は認められなかった<sup>32)</sup>。

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

妊娠19日目のラットに<sup>14</sup>C-標識ベネキサート塩酸塩 ベータデクスを経口投与したとき、乳汁中への移行が認められたが、濃度も低く残留傾向は認められなかった<sup>32)</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

胃切除患者6例に本剤2カプセル（ベネキサート塩酸塩 ベータデクスとして400mg）を経口投与したとき、HPLC法にて測定した投与30分後の摘出胃の胃体正常部位におけるベネキサート濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）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>33)</sup>。

<参考>

ラットに<sup>14</sup>C-標識ベネキサート塩酸塩 ベータデクスを経口投与したとき、組織内放射能濃度は2時間あるいは8時間に最高濃度を示し、血漿、腎臓、肝臓の順に比較的多く分布したが、24時間にはかなり減少し、72時間ではほとんど消失していた<sup>29)32)</sup>。

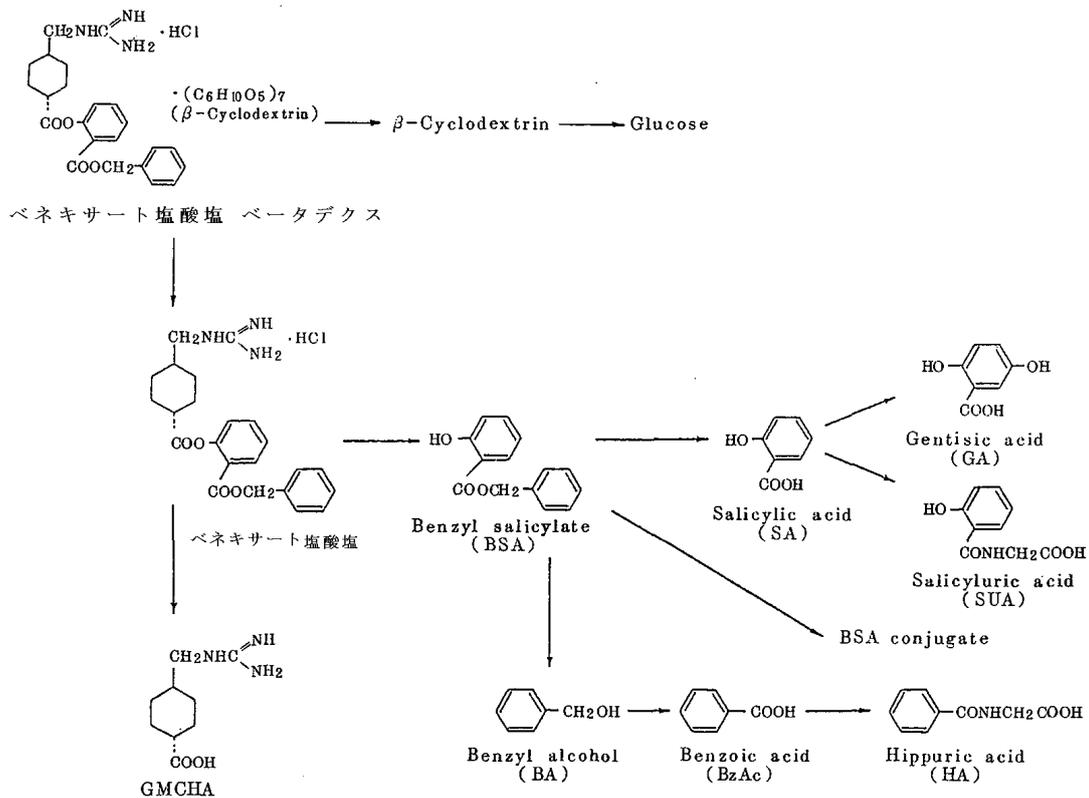
## 5. 代 謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

健康成人男子に本剤を経口投与したとき、血漿中および尿中にベネキサート塩酸塩は検出されなかった。血漿中では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) およびグアニジノメチルシクロヘキサンカルボン酸 (GMCHA) が認められたが、SAが最も高濃度で検出され主要な血漿代謝物であった。また、尿中ではSA、BSA conj、GMCHAに加えてサリチル尿酸 (SAU) も検出され、SAU、GMCHAは投与量の約50%以上排泄されたが、SA、BSA conjは数%以下であった<sup>27)28)</sup>。

なお、ヒトにおける本剤の代謝経路は下図のように推定される。



(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

### (2) 排泄率

本剤は経口投与後極めて速やかに代謝され、尿中に未変化体およ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>27)</sup>。

<参考>

健康成人男子に本剤400mgを空腹時経口投与後48時間までの各代謝物の尿中排泄率（投与量に対する%）は下表のとおりであった<sup>28)</sup>。

代謝物	SA	SUA	BSAconj	GMCHA
尿中排泄率 (%)	4.5±3.9	58.9±10.6	1.5±1.2	66.3±16.2

(mean±S.D.)

SA：サリチル酸

SUA：サリチル尿酸

BSA conj：サリチル酸ベンジル抱合体

GMCHA：グアニジノメチルシクロヘキサンカルボン酸

### (3) 排泄速度

該当資料なし

## 7. 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（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

### 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

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(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<sup>34)</sup>。]

(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>34)</sup>。]

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

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 (3.53%) に認められた。

再審査終了時における安全性評価対象例 91,660 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>35)</sup>。

### (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

副作用		
	0.1%～5%未満	0.1%未満
1) 皮膚 <sup>注)</sup>	そう痒感、発疹	
2) 消化器	便秘、下痢	口渇、悪心・嘔吐、腹部不快感・膨満感
3) 肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)の軽度上昇	
4) 精神 神経系	頭痛、頭重感	
5) その他	胸部絞扼感、浮遊感、歯がうく感じ	浮腫

注) 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

対象	時期	使用成績の		
		承認時までの調査	調査の累計 (S62.10.2-H5.10.1)	計
調査施設数		167	2,720	2,844
調査症例数		708	91,660 <sup>注1)</sup>	92,368
副作用発現症例数		25	135	160
副作用発現件数		30	168	198
副作用発現症例率(%)		3.53	0.15	0.17
副作用の種類		副作用発現件数 (%) <sup>注2)</sup>		
皮膚・皮膚付属器障害		2(0.28)	23(0.03)	25(0.03)
紅	斑	—	2(0.00)	2(0.00)
ざ	瘡	—	1(0.00)	1(0.00)
湿	疹	—	2(0.00)	2(0.00)
蕁	麻 疹	—	2(0.00)	2(0.00)
癢	痒 疹	—	1(0.00)	1(0.00)
癢	痒 感	1(0.14)	5(0.01)	6(0.01)
発	疹	1(0.14)	6(0.01)	7(0.01)
皮	疹	—	2(0.00)	2(0.00)
薬	疹	—	3(0.00)	3(0.00)
中枢・末梢神経系障害		3(0.42)	4(0.00)	7(0.01)
頭	痛	2(0.28)	4(0.00)	6(0.01)
頭	重 (感)	1(0.14)	—	1(0.00)
顔面	しびれ (感)	1(0.14)	—	1(0.00)
自律神経系障害		—	2(0.00)	2(0.00)
心	悸 亢 進	—	1(0.00)	1(0.00)
動	悸	—	1(0.00)	1(0.00)
精神障害		2(0.28)	—	2(0.00)
眠	気	1(0.14)	—	1(0.00)
浮	遊 感	1(0.14)	—	1(0.00)
消化管障害		10(1.41)	74(0.08)	84(0.09)
嚥	下 困 難	—	2(0.00)	2(0.00)
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	—	3(0.00)	3(0.00)
嘔	吐	1(0.14)	3(0.00)	4(0.00)
お	く び	—	1(0.00)	1(0.00)
ゲ	ッ プ	—	2(0.00)	2(0.00)
下	痢	1(0.14)	10(0.01)	11(0.01)
軟	便	1(0.14)	2(0.00)	3(0.00)
口	内 炎	—	3(0.00)	3(0.00)
口	渴	—	3(0.00)	3(0.00)
歯	肉 腫 脹	1(0.14)	—	1(0.00)
胃	膨 満	—	1(0.00)	1(0.00)
胃	も た れ 感	—	5(0.01)	5(0.01)
胸	や け	—	1(0.00)	1(0.00)
食	道 炎	—	4(0.00)	4(0.00)
食	欲 不 振	—	2(0.00)	2(0.00)
食	思 不 振	—	1(0.00)	1(0.00)
舌	炎	—	1(0.00)	1(0.00)
唾	液 分 泌 亢 進	—	1(0.00)	1(0.00)
胃	不 快 感	—	2(0.00)	2(0.00)
		—	1(0.00)	1(0.00)

対象	時期	使用成績の調査の累計 (S62.10.2-H5.10.1)	
		承認時までの調査	計
胃痛		—	2(0.00)
心窩部不快感		—	1(0.00)
腹部不快感		—	1(0.00)
心窩部痛 (心窩部の疼痛)		1(0.14)	3(0.00)
便秘		4(0.56)	10(0.01)
腹部膨満		—	1(0.00)
膨満		—	4(0.00)
口唇浮腫		—	1(0.00)
食道痛		—	1(0.00)
肝臓・胆管系障害		8(1.13)	27(0.03)
肝機能異常		5(0.71)	5(0.01)
肝機能障害		2(0.28)	13(0.01)
肝障害		1(0.14)	6(0.01)
GOT上昇		—	1(0.00)
GPT上昇		—	3(0.00)
代謝・栄養障害		—	1(0.00)
LDH上昇		—	1(0.00)
内分泌障害		—	1(0.00)
プロラクチン(値) 上昇		—	1(0.00)
呼吸器系障害		—	1(0.00)
喘息発作誘発		—	1(0.00)
白血球・網内系障害		1(0.14)	4(0.00)
白血球減少(症)		1(0.14)	4(0.00)
泌尿器系障害		—	1(0.00)
尿閉		—	1(0.00)
排尿困難		—	1(0.00)
一般的全身障害		1(0.14)	7(0.01)
顔面浮腫		—	2(0.00)
胸痛		—	1(0.00)
胸内苦悶感		—	1(0.00)
胸部絞扼感		1(0.14)	1(0.00)
浮腫		—	1(0.00)
末梢性浮腫		—	1(0.00)
口臭		—	1(0.00)

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

注2：1(0.00)は1(0.001)、2(0.00)は2(0.002)、3(0.00)は3(0.003)、4(0.00)は4(0.004)

(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ロンミールカプセル200mgの安全性評価対象例5938例の背景別副作用発現頻度は以下のとおりである。

項目		調査例数	副作用発現例数 (%)
性別	男	3,959	6(0.15)
	女	1,965	7(0.36)
年齢 (歳)	～29	745	0(0.00)
	30～39	1,127	3(0.27)
	40～49	1,351	3(0.22)
	50～59	1,249	2(0.16)
	60～69	861	3(0.35)
	70～	605	2(0.33)
重症度	軽症	2,405	2(0.08)
	中等症	2,223	3(0.13)
	重症	93	1(1.08)
	StageA1	391	0(0.00)
	StageA2	515	6(1.17)
	StageH1	140	0(0.00)
	StageH2	62	0(0.00)
	StageS1	16	1(6.25)
	StageS2	2	0(0.00)
	不明	91	0(0.00)
合併症	なし	5,147	7(0.14)
	あり	787	6(0.76)
	不明	4	0(0.00)
併用薬	なし	1,361	1(0.07)
	あり	4,577	12(0.26)

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当しない

9. 高齢者への投与

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。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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。[動物実験(ラット)で臨床用量の150倍(2,000mg/kg)投与により催奇形作用が報告されている<sup>36)</sup>。]

11. 小児等への投与

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。]

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

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

該当しない

## 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」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

ベネキサート塩酸塩 ベータデクス、ベネキサート塩酸塩および代謝物のサリチル酸、サリチル酸ベンジル、グアニジノメチルシクロヘキササンカルボン酸は中枢神経系、末梢神経系、自律神経系、呼吸・循環器系および血液系に対して著しい影響を及ぼさないことが確認された<sup>37)</sup>。

(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<sup>38)</sup>

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

動物種 投与経路	マウス (ddY系)		ラット (Wistar系)		ラット (SD系)		イヌ (ビーグル)
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂
経口	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	> 5000
皮下	> 5000	> 5000	> 5000	> 5000	> 5000	> 5000	—
腹腔内	738	956	835	1025	963	1027	—

(2) 反復投与毒性試験

ラット (SD系) にベネキサート塩酸塩 ベータデクス200、600、1800mg/kg/日を90日間経口投与した結果、1,800mg/kg/日投与例でGOT、GPT、Al-Pの軽度上昇がみられ、最大無影響量は600mg/kg/日と推定された<sup>39)</sup>。また、イヌ (ビーグル) にベネキサート塩酸塩 ベータデクス80、200、500mg/kg/日を90日間経口投与した結果、本剤による影響は何ら認められず、最大無影響量は500mg/kg/日と推定された<sup>40)</sup>。  
ラット (SD系) にベネキサート塩酸塩 ベータデクス100、300、900mg/kg/日を12カ月間経口投与した結果、900mg/kg/日投与群の雄において肝臓内薬物代謝酵素の軽度誘導が認められたが、35日間の休薬により回復した。また900mg/kg/日投与群の雄に心臓、雌に卵巣の重量減少がみられたが、病理組織学的検査では異常は認められなかった。以上より、ラット (SD系) の最大無影響量は300mg/kg/日と推定された<sup>41)</sup>。

イヌ（ビーグル）にベネキサート塩酸塩 ベータデクス75、150、300mg/kg/日を12カ月間経口投与した結果、300mg/kg/日投与群の雌で肝薬物代謝系の軽度、可逆性の誘導作用が認められたが、病理組織学的所見では異常は認められなかった。したがって、イヌ（ビーグル）の最大無影響量は150mg/kg/日と推定された<sup>42)</sup>。

### （3）生殖発生毒性試験

ラット（Wistar系）の妊娠前・妊娠初期投与試験<sup>43)</sup>、器官形成期投与試験<sup>44)</sup>および周産期・授乳期投与試験<sup>45)</sup>（いずれもベネキサート塩酸塩 ベータデクス500、1000、2000mg/kg/日経口投与）、ウサギ（New Zealand White種）の器官形成期投与試験<sup>46)</sup>（ベネキサート塩酸塩 ベータデクス250、500、1000mg/kg/日経口投与）のいずれにおいても、生殖に及ぼす影響は認められなかった。しかし、ラット（SD系）の器官形成期投与試験（ベネキサート塩酸塩 ベータデクス2000mg/kg/日経口投与）において、サリチル酸で報告されている外形異常が認められた。Wistar系ラットではこのような外形異常がみられていないことから、本剤の主代謝物であるサリチル酸に対する胎児感受性の系統差が推察された<sup>36)</sup>。

### （4）その他の特殊毒性

#### 1) 抗原性<sup>47)</sup>

マウスにおけるIgE抗体産生を検討したところIgE産生は認められず、免疫原性を示さなかった。モルモットでは、ベネキサート塩酸塩 ベータデクスの抗原性を能動アナフィラキシー試験、同種PCA反応および遅延型過敏反応により検討したところ、代謝物であるGMCHAに対する免疫応答が認められた。しかし、ベネキサート塩酸塩 ベータデクスおよび代謝物で感作したモルモットでそれぞれを投与してもショック症状は誘発されず、過敏症誘発原性は認められなかった。

#### 2) 変異原性<sup>48)49)</sup>

変異原性試験（Ames法）およびヒトリンパ球（in vitro）、マウス骨髄細胞（in vivo）での染色体異常試験のいずれにおいても変異原性は認められなかった。

#### 3) 局所刺激性<sup>50)</sup>

ラット（Wistar系）の胃粘膜刺激試験（ベネキサート塩酸塩 ベータデクス1%、3%、10%経口投与）、モルモットの角膜反射試験（ベネキサート塩酸塩 ベータデクス1%、5%点眼）で刺激性は認められなかった。また、ウサギの眼粘膜刺激試験（ベネキサート塩酸塩 ベータデクス1%、5%点眼）では、5%投与群で一過性のごく軽度の刺激性が認められた。

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤：ロンミールカプセル 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：3年（安定性試験結果に基づく）

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### （1）薬局での取り扱いについて

該当しない

#### （2）薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ—14. 適用上の注意」の項参照

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包 装

バラ：500カプセル（10カプセル×50）  
PTP：100カプセル（10カプセル×10） 1000カプセル（10カプセル×100）

### 7. 容器の材質

バラ包装：プラスチック容器：ポリプロピレン（本体）、金属（キャップ）  
PTP包装品：P T P：ポリプロピレン、アルミ箔  
ピ ロ ー：ポリエチレン、ポリプロピレン

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ウルグートカプセル 200mg  
同 効 薬：セトラキサート塩酸塩、レバミピド、テプレノン

### 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**

承認年月日：2008年9月4日（販売名変更による）

旧販売名：ロンミールカプセル（承認年月日：1987年10月2日）

承認番号：22000AMX01903000

**11. 薬価基準収載年月日**

2008年12月19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**

1989年12月18日：効能・効果として以下を追加

○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

**13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容**

再審査結果公表年月日：1994年12月7日（薬発第1053号）

薬事法第14条第2項各号（拒否事由）のいずれにも該当しない。

**14. 再審査期間**

6年：1987年10月2日～1993年10月1日

**15. 投薬期間制限医薬品に関する情報**

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

**16. 各種コード**

HOT（9桁）番号：104515403

厚生労働省薬価基準収載医薬品コード：2329019M1058

レセプト電算コード：620008783

**17. 保険給付上の注意**

該当しない。

# XI. 文 献

---

## 1. 引用文献

- 1) ナガセ医薬品 (株) : ロンミールカプセル 200mg の安定性試験 (NM0241)
- 2) ナガセ医薬品 (株) : ロンミールカプセル 200mg の長期保存試験 (NM0265)
- 3) ナガセ医薬品 (株) : ロンミールカプセルの溶出試験 (NM0273)
- 4) ナガセ医薬品 (株) : ロンミールカプセルの溶出挙動 (NM0270)
- 5) 三好秋馬 他 : Prog. Med. 9 (2) 609, 1989 (NM10053)
- 6) 三好秋馬 他 : Prog. Med. 9 (3) 1094, 1989 (NM10054)
- 7) 三好秋馬 他 : Prog. Med. 6 (Supple. 1) 2259, 1986 (NM10055)
- 8) 三好秋馬 他 : Prog. Med. 6 (Supple. 1) 2273, 1986 (NM10056)
- 9) 佐藤正伸 他 : Prog. Med. 6 (Supple. 1) 2296, 1986 (NM10057)
- 10) 褚 賛発 : Prog. Med. 6 (Supple. 1) 2307, 1986 (NM10058)
- 11) 山本義樹 他 : Prog. Med. 6 (Supple. 1) 2315, 1986 (NM10059)
- 12) 田中延善 他 : Prog. Med. 6 (Supple. 1) 2323, 1986 (NM10060)
- 13) 佐藤茂範 他 : Prog. Med. 6 (Supple. 1) 2331, 1986 (NM10061)
- 14) 野村喜重郎 他 : Prog. Med. 6 (Supple. 1) 2341, 1986 (NM10062)
- 15) 宮井満久 他 : Prog. Med. 6 (Supple. 1) 2352, 1986 (NM10063)
- 16) 原澤 茂 他 : Prog. Med. 13 (4) 811, 1993 (NM10064)
- 17) 佐藤初夫 他 : Prog. Med. 6 (Supple. 1) 2085, 1986 (NM10066)
- 18) 青野 充 他 : Prog. Med. 6 (Supple. 1) 2077, 1986 (NM10065)
- 19) 安海義曜 他 : Prog. Med. 6 (Supple.1) 2092, 1986 (NM10067)
- 20) 荒川哲男 他 : 日消誌 81 (7) 1554, 1984 (NM10068)
- 21) Hori, Y. et al. : Jpn. J. Pharmacol. 72 (2) 183, 1996 (NM10069)
- 22) 大江慶治 他 : 臨床と研究 63 (5) 1687, 1986 (NM10070)
- 23) 田中郁夫 他 : 日薬理誌 85, 167, 1985 (NM10071)
- 24) 岡部 進 他 : 応用薬理 27 (5) 829, 1984 (NM10072)
- 25) 水井卓司 他 : Prog. Med. 6 (Supple. 1) 2068, 1986 (NM10073)
- 26) 田中郁夫 他 : Prog. Med. 9 (2) 601, 1989 (NM10074)
- 27) 菅野浩一 他 : Prog. Med. 6 (Supple. 1) 2229, 1986 (NM10052)
- 28) 山田秀雄 他 : Prog. Med. 6 (Supple. 1) 2238, 1986 (NM10308)
- 29) 菅野浩一 他 : Prog. Med. 6 (Supple. 1) 2159, 1986 (NM10674)
- 30) 菅野浩一 他 : Prog. Med. 6 (Supple. 1) 2206, 1986 (NM10676)
- 31) 菅野浩一 他 : Prog. Med. 6 (Supple. 1) 2218, 1986 (NM10677)
- 32) 菅野浩一 他 : Prog. Med. 6 (Supple. 1) 2186, 1986 (NM10675)
- 33) 坂東隆文 : Prog. Med. 15 (5) 641, 1995 (NM10051)
- 34) 村松 睦 他 : Prog. Med. 6 (Supple. 1) 2142, 1986 (NM10046)
- 35) 厚生省薬務局 : 医薬品研究 26 (5) 362, 1995 (NM10047)
- 36) 小林文彦 他 : ラット胎仔器官形成期投与による追加検討試験 (NM0056)
- 37) 山本研一 他 : Prog. Med. 6 (Supple. 1) 2103, 1986 (NM10309)
- 38) 満園東治 他 : Prog. Med. 6 (Supple. 1) 1815, 1986 (NM10310)
- 39) 満園東治 他 : ラットにおける亜急性毒性試験 (NM0178)

- 40) 満園東治 他 : Prog. Med. 6 (Supple. 1) 1862, 1986 (NM10311)
- 41) 石村勝正 他 : Prog. Med. 6 (Supple. 1) 1901, 1986 (NM10312)
- 42) 満園東治 他 : Prog. Med. 6 (Supple. 1) 1939, 1986 (NM10313)
- 43) 古橋忠和 他 : Prog. Med. 6 (Supple. 1) 1971, 1986 (NM10048)
- 44) 古橋忠和 他 : Prog. Med. 6 (Supple.1) 1987, 1986 (NM10049)
- 45) 古橋忠和 他 : Prog. Med. 6 (Supple.1) 2013, 1986 (NM10050)
- 46) 古橋忠和 他 : Prog. Med. 6 (Supple.1) 2006, 1986 (NM10314)
- 47) 和田 浩 他 : Prog. Med. 6 (Supple. 1) 2043, 1986 (NM10315)
- 48) 脇阪義治 他 : Prog. Med. 6 (Supple. 1) 2032, 1986 (NM10316)
- 49) 白取 治 他 : Prog. Med. 6 (Supple. 1) 2037, 1986 (NM10317)
- 50) 西森司雄 他 : Prog. Med. 6 (Supple. 1) 2053, 1986 (NM10318)

## 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

該当しない

## XIII. 備 考

---

### 1. その他の関連資料

#### (1) JANコード

500カプセルバラ : 4987114068200

100カプセルPTP : 4987114068309

1000カプセルPTP : 4987114068002

---

**文献請求先・製品情報お問い合わせ先**

ファイザー株式会社 製品情報センター  
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7  
学術情報ダイヤル 0120-664-467  
FAX 03-3379-3053

---

**製造販売元**

ナガセ医薬品株式会社  
〒664-0898 兵庫県伊丹市千僧 4-323

---

**販売**

ファイザー株式会社  
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

---

**提携**

マイラン製薬株式会社  
〒541-0053 大阪市中央区本町 2 丁目 6 番 8 号