

貯法：室温保存
有効期間：3年

トリメブチンマレイン酸塩錠100mg「ツルハラ」

トリメブチンマレイン酸塩細粒20%「ツルハラ」

Trimebutine Maleate Tablets/Fine Granules [TSURUHARA]

	錠100mg	細粒20%
承認番号	22500AMX 01320000	22500AMX 01319000
販売開始	1994年7月	1994年7月

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	トリメブチンマレイン酸塩錠100mg「ツルハラ」	トリメブチンマレイン酸塩細粒20%「ツルハラ」
有効成分	1錠中 トリメブチンマレイン酸塩 100mg	1g中 トリメブチンマレイン酸塩 200mg
添加剤	乳糖水和物、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、タルク、カルナウバロウ	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、メタクリル酸コポリマーLD、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー分散液、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル、タルク、軽質無水ケイ酸

3.2 製剤の性状

販売名	トリメブチンマレイン酸塩錠100mg「ツルハラ」	トリメブチンマレイン酸塩細粒20%「ツルハラ」
剤形	フィルムコーティング錠	コーティング細粒
色調	白色～微黄白色	白色～微黄白色
大きさ	直径	約7.1mm
	厚さ	約3.7mm
	質量	約125mg

4. 効能又は効果

- 慢性胃炎における消化器症状（腹部膨満感、腹部疼痛、悪心、嘔気）
- 過敏性腸症候群

6. 用法及び用量

〈トリメブチンマレイン酸塩錠100mg「ツルハラ」〉

- ・慢性胃炎における消化器症状に使用する場合
トリメブチンマレイン酸塩として、通常成人1日量300mg（本剤3錠）を3回に分けて経口投与する。
年齢、症状により適宜増減する。

- ・過敏性腸症候群に使用する場合
トリメブチンマレイン酸塩として、通常成人1日量300～600mg（本剤3～6錠）を3回に分けて経口投与する。

〈トリメブチンマレイン酸塩細粒20%「ツルハラ」〉

- ・慢性胃炎における消化器症状に使用する場合
トリメブチンマレイン酸塩として、通常成人1日量300mg（本剤1.5g）を3回に分けて経口投与する。
年齢、症状により適宜増減する。

- ・過敏性腸症候群に使用する場合
トリメブチンマレイン酸塩として、通常成人1日量300～600mg（本剤1.5g～3.0g）を3回に分けて経口投与する。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。非臨床試験で乳汁への移行が認められている。[16.3.4 参照]

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。

9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下している。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害（0.1%未満）、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、ALP、LDH、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	0.1%未満
消化器	便秘、下痢、腹鳴、口渇、口内しびれ感、悪心、嘔吐
循環器	心悸亢進
精神神経系	眠気、めまい、倦怠感、頭痛
過敏症	発疹、蕁麻疹、そう痒感
泌尿器	排尿障害、尿閉

注）発現頻度は、製造販売後調査の結果を含む。

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、更には穿孔をお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。

16. 薬物動態

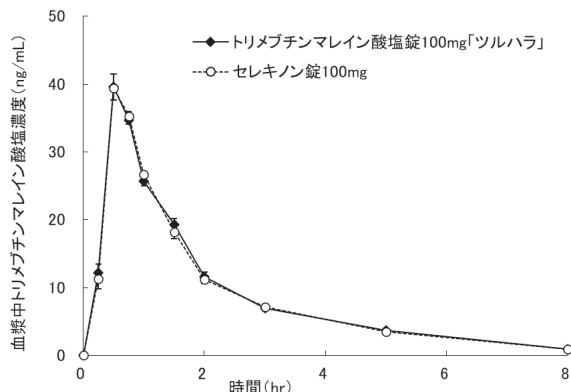
16.1 血中濃度

健康成人男子にトリメブチンマレイン酸塩を100mg経口投与したとき血漿中トリメブチン濃度は30分前後に最高値32.5～42.3ng/mLを示す。半減期は約2時間である。

16.1.1 生物学的同等性試験

トリメブチンマレイン酸塩錠100mg「ツルハラ」とセレキノン錠100mg、あるいはトリメブチンマレイン酸塩細粒20%「ツルハラ」とセレキノン細粒20%を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠あるいは0.5g（トリメブチンマレイン酸塩として100mg）を健康成人男子に絶食時単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された^{1)、2)}。

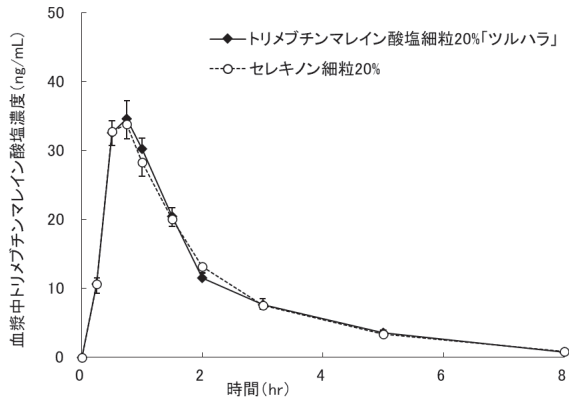
〈トリメブチンマレイン酸塩錠100mg「ツルハラ」〉



	AUC _{0-8hr} (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
トリメブチンマレイン酸塩錠100mg「ツルハラ」	70.4 ± 2.6	41.4 ± 1.6	0.6 ± 0.1	1.9 ± 0.2
セレキノン錠100mg	69.7 ± 2.1	41.2 ± 1.7	0.6 ± 0.1	1.9 ± 0.2

(Mean ± S.E., n=12)

〈トリメブチンマレイン酸塩細粒20%「ツルハラ」〉



	AUC _{0-8hr} (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
トリメブチンマレイン酸塩細粒20%「ツルハラ」	71.2 ± 2.7	40.2 ± 1.7	0.6 ± 0.1	1.9 ± 0.2
セレキノン細粒20%	70.5 ± 2.9	38.4 ± 2.0	0.6 ± 0.1	1.5 ± 0.1

(Mean ± S.E., n=12)

血漿中濃度並びに AUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.2 吸収

ラットの小腸（空腸）結紮部に¹⁴C-トリメブチンを投与し、トリメブチンの消化管からの吸収は速やかであり、1時間までに94%の放射能が吸収された³⁾。

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

ヒト血清において77.0%であった⁴⁾ (in vitro, 平衡透析法)。

16.3.2 組織への移行性

ラットに¹⁴C-又は³H-トリメブチンを経口投与後30分での放射能濃度は、肝臓、消化管内容、腎臓では高く、肺、脾臓、膵臓、副腎では中程度、血液、骨格筋、脳、精巣等では低かった。³H-標識体投与時の同時点では、消化管内容、腎臓、肝臓に高く、肺、血液、心筋には中程度、精巣及び脳では低かった。いずれの標識化合物投与時でも、72時間後には極めて低い濃度となった³⁾。

ラットに³H/¹⁴C-トリメブチンを1日1回、7日及び14日間連続経口投与した際の組織内濃度は、14日連続投与してもそれらの値は7回連続投与群とほとんど同程度か、むしろ低くなる臓器・組織もあった。14日連続投与後72時間目の¹⁴C濃度はかなり低くなり、特定の臓器・組織に残留する傾向は認められなかった。一方、組織内³H濃度についてみると、分布パターンにおいて¹⁴C-標識体の場合と若干異なるところもあったが、¹⁴C-標識体の場合と同様に、特定の臓器・組織に残留する傾向は認められなかった⁵⁾。

16.3.3 胎児への移行性

妊娠後期の雌ラットに¹⁴C-トリメブチンを経口投与した際の母体組織内濃度は投与後30分値が最も高く、以後経時的に減少していった。卵巣、子宮、胎盤の濃度は母体血中濃度にほぼ等しく、胎児、羊水の濃度は極めて低かった。胎児1匹当りの放射能移行量は母体投与量の約0.02%であった⁶⁾。

16.3.4 乳汁への移行性

分娩後6日目の母体ラットに¹⁴C-トリメブチン (30mg/kg) を経口投与した際、哺乳乳中の放射能濃度は4時間から8時間にかけて最高値に達し、乳児1匹への放射能移行量は、8時間までに母体投与量の約0.04%と推定された⁶⁾。 [9.6 参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈慢性胃炎〉

17.1.1 国内臨床試験

2種の二重盲検比較試験を含む臨床試験の結果、慢性胃炎 (526例) における消化器症状 (腹部膨満感、腹部疼痛、悪心、嘔気など) に対し総合改善率 (中等度改善以上) は64.1%であった。

〈過敏性腸症候群〉

17.1.2 国内臨床試験

2種の二重盲検比較試験を含む臨床試験の結果、過敏性腸症候群 (642例) における便通異常及び消化器症状の総合改善率 (中等度改善以上) は56.5%であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 消化管平滑筋に対する作用

トリメブチンは、平滑筋細胞において、弛緩した細胞に対しては、Kチャネルの抑制に基づく脱分極作用により細胞の興奮性を高め、一方、細胞の興奮性に応じてCaチャネルを抑制することで過剰な収縮を抑制することが推測される⁷⁾。

18.1.2 オピオイド受容体を介する作用

トリメブチンは、運動亢進状態にある腸管では、副交感神経終末にあるオピオイドμ及びκ受容体に作用して、アセチルコリン遊離を抑制し、消化管運動を抑制する。一方、運動低下状態にある腸管では、交感神経終末にあるμ受容体に作用してノルアドレナリン遊離を抑制する。その

結果、副交感神経終末からのアセチルコリン遊離が増加し、消化管運動を亢進する⁸⁾。

18.2 消化管運動に対する作用

18.2.1 胃運動調律作用

- (1) モルモット摘出胃前庭部の輪状筋標本に対し、10⁻⁵g/mLで自動運動の振幅を減少させる。一方、同標本の28℃での不規則かつ減弱した運動に対しては頻度及び振幅を増加させ、規則的な律動性収縮運動へ移行させる⁹⁾ (in vitro)。
- (2) 胸部迷走神経を切断した麻酔イヌの不規則な胃運動に対し、3mg/kgの静脈内投与で規則的な胃運動に移行させる¹⁰⁾。
- (3) 消化器疾患患者の胃幽门部運動に対し、1mg/kgの静脈内投与で運動機能亢進群では運動抑制が認められる。一方、運動機能低下群では運動亢進が認められる¹¹⁾。

18.2.2 消化管運動誘発作用

ヒトの消化管運動に対し、4~6mg/kgの空腸内投与で生理的な消化管運動誘発が認められる¹²⁾。

18.2.3 胃排出能改善作用

上腹部消化器不定愁訴を有する慢性胃炎患者に対し、200mgの経口投与で、胃排出能の低下している場合には亢進させる。一方、亢進している場合には抑制傾向が認められる¹³⁾。

18.2.4 腸運動調律作用

- (1) モルモット摘出結腸標本に対し、10⁻⁵g/mLで筋の緊張度が低い場合 (低負荷時) にはトーンスを増加させる。一方、筋の緊張度が高い場合 (高負荷時) にはトーンスを低下させ、振幅を減少させる¹⁴⁾ (in vitro)。
- (2) 過敏性腸症候群患者の心理ストレス負荷による大腸運動亢進に対し、300mg経口投与で運動抑制が認められる¹⁵⁾。
- (3) ネオスチグミン負荷により運動亢進したヒトの回腸、上行結腸、S状結腸に対し、50mg静脈内投与で、負荷前のレベルまで運動を抑制する¹⁶⁾。

18.2.5 食道下端括約圧 (LESP) 調節作用

麻酔イヌにおけるテトラガスリン負荷誘発食道下端括約圧上昇は、0.6mg/kg静脈内投与で低下する。一方、セクレチン負荷誘発内圧低下は上昇する¹⁷⁾。

18.2.6 消化管平滑筋直接作用

- (1) モルモット摘出胃前庭部の輪状筋標本における自動運動抑制作用は、アトロピン、フェントラミン、プロプラノロール及びテトロドトキソンの存在下でも発現する⁹⁾ (in vitro)。
- (2) モルモット摘出回腸のアセチルコリンによる収縮を非競合的に抑制する¹⁸⁾ (in vitro)。また、麻酔イヌの消化管運動に対する作用は胸部迷走神経を切断しても発現する¹⁰⁾。

18.3 末梢性鎮吐作用

イヌにおいて、アポモルヒネ誘発の嘔吐に対する抑制作用は弱い。硫酸銅誘発の嘔吐に対し3mg/kgの静脈内投与又は60mg/kgの経口投与で嘔吐発現潜時を明らかに延長させる¹⁹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的見聞

一般的名称: トリメブチンマレイン酸塩 (Trimebutine Maleate)

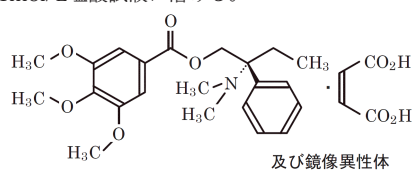
化学名: (2*R*)-2-Dimethylamino-2-phenylbutyl 3,4,5-trimethoxybenzoate monomaleate

分子式: C₂₂H₂₉NO₅ · C₄H₄O₄

分子量: 503.54

性状: 白色の結晶又は結晶性の粉末である。N,N-ジメチルホルムアミド又は酢酸 (100) に溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、水又はエタノール (99.5) に溶けにくい。0.01mol/L塩酸試液に溶ける。

化学構造式:



融点: 131~135℃

22. 包装

〈トリメブチンマレイン酸塩錠100mg「ツルハラ」〉

PTP: 100錠 (10錠×10)、1000錠 (10錠×100、乾燥剤入り)

〈トリメブチンマレイン酸塩細粒20%「ツルハラ」〉

バラ [缶]: 100g、1,000g (乾燥剤入り)

23. 主要文献

- 1) 社内資料: 生物学的同等性試験 (錠100mg)
- 2) 社内資料: 生物学的同等性試験 (細粒20%)
- 3) 吉川正美, 他: 応用薬理. 1982; 24 (2): 289-300
- 4) 吉川正美, 他: 応用薬理. 1982; 24 (2): 309-314
- 5) 吉川正美, 他: 応用薬理. 1982; 24 (2): 315-324
- 6) 吉川正美, 他: 応用薬理. 1982; 24 (2): 301-307
- 7) 長崎正明, 他: Therapeutic Research. 1993; 14 (7): 2919-2926
- 8) Taniyama K, et al.: Gastroenterol. 1991; 101 (6): 1579-1587
- 9) 竹永秀幸, 他: 日本薬理学雑誌. 1982; 80 (2): 163-168
- 10) 玉木 元, 他: 日本平滑筋学会雑誌. 1984; 20 (5): 407-412
- 11) Mazzone O, et al.: Clin Ter. 1980; 95 (6): 629-635
- 12) 西岡利夫, 他: 日本平滑筋学会雑誌. 1982; 18 (2): 105-113
- 13) 原沢 茂, 他: 臨床と研究. 1985; 62 (5): 1487-1491
- 14) Takenaga H, et al.: Jpn J Pharmacol. 1984; 34 (2): 177-181
- 15) 福土 審, 他: 薬理と治療. 1986; 14 (9): 5841-5854
- 16) 佐々木大輔: Therapeutic Research. 1985; 3 (5): 788-797
- 17) 川村 武: Therapeutic Research. 1985; 3 (5): 761-766
- 18) 石田柳一, 他: 基礎と臨床. 1982; 16 (8): 4139-4152
- 19) 玉木 元, 他: 基礎と臨床. 1982; 16 (8): 4153-4160

24. 文献請求先及び問い合わせ先

鶴原製薬株式会社 医薬情報部
〒563-0036 大阪府池田市豊島北1丁目16番1
TEL：072-761-1456（代表）FAX：072-760-5252

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

鶴原製薬株式会社

大阪府池田市豊島北1丁目16番1号