

# 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

消化管運動調律剤

**セレキノン<sup>®</sup>** 錠100mg  
**CEREKINON<sup>®</sup>** 細粒20%  
 Tablets 100mg・Fine Granules 20%

剤形	錠100mg：フィルムコーティング錠 細粒20%：マイクロカプセル化した細粒		
製剤の規制区分	該当しない		
規格・含量	錠100mg：1錠中 日局トリメブチンマレイン酸塩100mg含有 細粒20%：1g中 日局トリメブチンマレイン酸塩200mg含有		
一般名	和名：トリメブチンマレイン酸塩 洋名：Trimebutine Maleate		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	〈錠100mg〉	〈細粒20%〉	
	製造販売承認年月日 (販売名変更に伴う再承認)	：2007年3月22日 2007年3月22日	
	薬価基準収載年月日 (変更銘柄名での収載日)	：2007年6月15日 2007年6月15日	
	発 売 年 月 日	：1984年5月28日 1987年11月6日	
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：田辺三菱製薬株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター TEL：0120-753-280 受付時間：9時～17時30分（土、日、祝日、会社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="http://medical.mt-pharma.co.jp">http://medical.mt-pharma.co.jp</a>		

本IFは2009年10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 小委員会において 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 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 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 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。

(2008 年 9 月)

# 目次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 6
2. 製品の治療学的・製剤学的特性…………… 6

## II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 7
2. 一般名…………… 7
3. 構造式又は示性式…………… 7
4. 分子式及び分子量…………… 7
5. 化学名(命名法) …… 8
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号…………… 8
7. CAS 登録番号…………… 8

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 9
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 10
3. 有効成分の確認試験法…………… 11
4. 有効成分の定量法…………… 11

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 12
2. 製剤の組成…………… 13
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意…………… 13
4. 製剤の各種条件下における安定性…………… 13
5. 調製法及び溶解後の安定性…………… 14
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化) …… 14
7. 溶出性…………… 15
8. 生物学的試験法…………… 15
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 15
10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 16
11. 力価…………… 16
12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 16
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報…………… 16
14. その他…………… 16

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 17
2. 用法及び用量…………… 17
3. 臨床成績…………… 17

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群…………… 20
2. 薬理作用…………… 20

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 22
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 23
3. 吸収…………… 23
4. 分布…………… 23
5. 代謝…………… 26
6. 排泄…………… 27
7. 透析等による除去率…………… 28

## 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…………… 29
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)…………… 29
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由…………… 29
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由…………… 29
5. 慎重投与内容とその理由…………… 29
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法…………… 29
7. 相互作用…………… 29
8. 副作用…………… 29
9. 高齢者への投与…………… 32
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与…………… 32
11. 小児等への投与…………… 32
12. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 32
13. 過量投与…………… 32
14. 適用上の注意…………… 33
15. その他の注意…………… 33

16. その他	33
---------	----

#### IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	34
2. 毒性試験	35

#### X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	37
2. 有効期間又は使用期限	37
3. 貯法・保存条件	37
4. 薬剤取扱い上の注意点	37
5. 承認条件等	37
6. 包装	37
7. 容器の材質	38
8. 同一成分・同効薬	38
9. 国際誕生年月日	38
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	38
11. 薬価基準収載年月日	39
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	39
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	39
14. 再審査期間	39
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	39
16. 各種コード	39
17. 保険給付上の注意	39

#### X I. 文献

1. 引用文献	40
2. その他の参考文献	41

#### X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	42
2. 海外における臨床支援情報	42

#### X III. 備考

その他の関連資料	43
----------	----

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

トリメブチンマレイン酸塩は 1970 年にフランスの Jouveinal 社において一連のアミノエステル誘導体の研究により開発された消化管運動機能調律剤でフランスのほか 10 数カ国で発売されている。弊社は独自の合成法を確立し、1972 年より各種の検討評価を行った結果、消化管平滑筋に直接作用して、消化管運動が低下している場合に促進させ、一方、亢進している場合には抑制するという二面的作用を有する新しいタイプの消化管運動調律剤セレキノン錠・細粒を発売するに至った。

また、セレキノン錠 100mg・細粒 20%は 2007 年 3 月に販売名変更に伴う再承認を受け、2007 年 6 月に変更銘柄名で薬価収載された。

なお、本品は 1991 年 3 月 6 日付で、薬事法第 14 条第 2 項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない旨の再審査結果が得られた。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

セレキノン錠は消化管平滑筋への直接作用により、消化管運動を正常化し、慢性胃炎に伴う腹部疼痛、悪心、嘔気、腹部膨満感、過敏性腸症候群における消化器症状及び便秘異常を改善する。

#### (1) 消化管運動の正常化作用

胃運動を正常化し、胃排出能を改善する。

生理的な消化管運動を誘発する。

大腸運動を正常化する。

#### (2) 優れた消化器症状改善効果

慢性胃炎における腹部疼痛、悪心、嘔気、腹部膨満感の消化器症状及び過敏性腸症候群における下痢、便秘、残便感等の便秘異常及び食欲不振などの消化器症状を改善する。

#### (3) 副作用発現率

臨床試験(治験)：総症例 1,515 例中、副作用が報告されたのは 74 例(4.88%)で、主な副作用は便秘 20 件(1.32%)、口渇 10 件(0.66%)、下痢 8 件(0.53%)等であった。

使用成績調査(承認時～再審査終了時)：総症例 61,246 例中、副作用が報告されたのは 198 例(0.32%)で、主な副作用は発疹 51 件(0.08%)、下痢 32 件(0.05%)、便秘 22 件(0.04%)、そう痒感 18 件(0.03%)、口渇 14 件(0.02%)等であった。

#### (4) 剤形の選択と投与量の調節が可能

適切な剤形(錠、細粒)の選択と、過敏性腸症候群では、1 日投与量(300～600mg)の調節が可能。

注) 慢性胃炎の 1 日投与量は 300mg である。

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名：

セレキノン錠 100mg

セレキノン細粒 20%

(2) 洋名：

CEREKINON Tablets 100mg

CEREKINON Fine Granules 20%

(3) 名称の由来：

英語の Celio-（腹部との関係を示す造語形）と Kino-（運動との関係を示す造語形）を組み合わせて消化管の運動に作用する薬という意味をもつ。

### 2. 一般名

(1) 和名(命名法)：

トリメブチンマレイン酸塩(JAN)

(2) 洋名(命名法)：

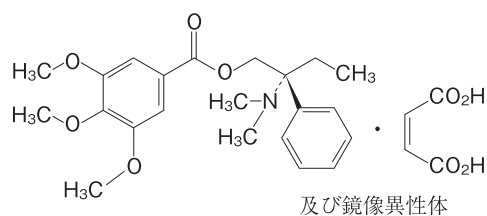
Trimebutine Maleate (JAN)

Trimebutine (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： $C_{22}H_{29}NO_5 \cdot C_4H_4O_4$

分子量：503.54

5. 化学名(命名法)

(2*RS*)-2-Dimethylamino-2-phenylbutyl 3,4,5-trimethoxybenzoate monomaleate

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

治験番号 : TM-906

7. CAS 登録番号

34140-59-5



### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

白色の結晶または結晶性の粉末である。

(2) 溶解性：

- ・ *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。

(3) 吸湿性：

25℃・79%R.H., 25℃・90%R.H., 25℃・100%R.H., 40℃・79%R.H., 40℃・89%R.H.及び40℃・100%R.H., 1カ月の加湿条件において,ほとんど吸湿性は示さなかった。

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点：

融点：131～135℃

(5) 酸塩基解離定数：

pKa：6.25 (第三アミノ基, 滴定法) <sup>a)</sup>

(6) 分配係数：

	pH1.1	pH3.0	pH5.0	pH6.8
クロロホルム/H <sub>2</sub> O	199	∞	∞	∞
ヘキサン/H <sub>2</sub> O	0.01	0.20	2.53	99

(7) その他の主な示性値：

1) 旋光度

*N,N*-ジメチルホルムアミド溶液(1→20)は旋光性を示さない。

2) 吸光度

$E_{1\text{cm}}^{1\%}(268.5\text{nm}) = 228.6$  (0.01mol/L 塩酸試液)

3) 結晶多形の有無

種々の溶媒から再結晶したトリメブチンマレイン酸塩について粉末X線回折を測定した結果, 多形現象は認められなかった。

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	0～5℃ (冷蔵保存)		褐色瓶	3年	変化なし
	室温 (10～30℃)		褐色瓶	3年	変化なし
			褐色瓶(開放)	3年	変化なし
			無色瓶	3年	変化なし
			無色瓶(開放)	3年	変化なし
苛酷試験	温度	40℃	褐色瓶	1年	変化なし
		60℃	褐色瓶	1年	6ヵ月目以降, 分解物の生成が認められた。
	湿度	25℃, 52%RH	褐色瓶(開放)	1年	変化なし
		25℃, 79%RH	褐色瓶(開放)	2年	変化なし
		40℃, 51%RH	褐色瓶(開放)	1年	変化なし
		40℃, 79%RH	褐色瓶(開放)	1年	分解物の生成が認められた。
	光	太陽光	褐色瓶	1年	変化なし
			無色瓶	1年	外観の変化(白色→微褐色)が認められた。

試験項目：性状, 確認試験, pH, 融点, 純度試験, 乾燥減量, 強熱残分, 類縁物質(薄層クロマトグラフィー), 含量

### < 溶液状態での安定性 >

保存条件		保存形態	保存期間	結果	
温度	100℃ (沸騰浴中で加熱)	酸性 (0.1mol/L 塩酸)	無色アンプル	5時間	含量が若干低下し, 分解物の生成が認められた。
		中性(水)	無色アンプル	5時間	含量が低下し, 分解物の生成が認められた。
		アルカリ性 (0.1mol/L 水酸化ナトリウムアルカリ性 60%メタノール)	無色アンプル	1時間	トリメブチンマレイン酸塩は 5 分以内に 100%分解され, 分解物の生成が認められた。
	60℃ (恒温槽で加熱)	pH=2 (pH2 緩衝液)	無色アンプル	1日	分解物の生成が認められた。
		pH=6 (pH6 緩衝液・アセトニトリル混液 (2:3))	無色アンプル	1日	含量が大きく低下し, 分解物の生成が認められた。
		pH=10 (pH10 緩衝液・アセトニトリル混液 (2:3))	無色アンプル	1日	含量がかなり大きく低下し, 分解物の生成が認められた。
光	太陽光 (屋上)	中性(水)	無色アンプル	10日	含量が低下し, 分解物の生成が認められた。

試験項目：外観, トリメブチン残量, マレイン酸残量, 分解物量, 含量

### 3. 有効成分の確認試験法

日局「トリメブチンマレイン酸塩」の確認試験による

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 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

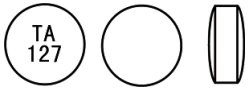
日局「トリメブチンマレイン酸塩」の定量法による

0.1mol/L 過塩素酸による滴定法(指示薬：クリスタルバイオレット試液)

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別, 規格及び性状 :

販売名	セレキノ錠 100mg	セレキノ細粒 20%	
成分・含量	日局 トリメブチンマレイン酸塩		
	1錠中 100mg	1g 中 200mg	
剤形	フィルムコーティング錠	マイクロカプセル化した細粒剤	
色調	白色～微黄白色	白色～微黄白色	
外形			
サイズ (mm)			直径 : 8.0 厚さ : 3.5
重さ (g)			0.17

#### (2) 製剤の物性 :

<錠 100mg >

① 硬度 : 約 12kg (schleunger 硬度計)

<細粒 20% >

① 安息角 : 35° ~ 38°

② かさべり度 : 0.06 ~ 0.10

③ かさ密度 : 0.64 ~ 0.66g/mL

④ 粒度分布 : 200号ふるいを通過するものが10%以下である。

~ 18号	0
18号~ 30号	5%以下
200号~	10%以下

#### (3) 識別コード :

<錠 100mg >

TA127 (錠剤表面及び PTP に表示)

<細粒 20% >

TA502 (分包包装コード)

#### (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：

<錠 100mg >

1錠中 日局トリメブチンマレイン酸塩 100mg 含有

<細粒 20% >

1g 中 日局トリメブチンマレイン酸塩 200mg 含有

### (2) 添加物：

<錠 100mg >

エチルセルロース, カルメロースカルシウム, ステアリン酸マグネシウム, セルロース, ヒプロメロース, マクロゴール 6000

<細粒 20% >

エチルセルロース, ステアリン酸マグネシウム, デキストリン, 二酸化ケイ素, 乳糖水和物

### (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

<錠 100mg >

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	室温		PTP + 紙箱 <sup>1)</sup>	6年	変化なし
			無色ガラス瓶 + 紙箱 <sup>2)</sup>	5年	変化なし
苛酷試験 <sup>3)</sup>	温度	40℃	PTP	1年	類縁物質量がわずかに増加した。
			無色ガラス瓶	1年	類縁物質量がわずかに増加した。
		50℃	PTP	6ヵ月	外観の変化(白色～微黄白色→淡黄色)が認められ, 類縁物質の合計量が1%を超え, 硬度が若干低下した。
			無色ガラス瓶	6ヵ月	外観の変化(白色～微黄白色→淡黄色)が認められ, 含量が極わずかに低下し類縁物質の合計量が1%を超え, 硬度が若干低下した。
	湿度	室温, 75%RH	PTP	1年	硬度が低下した。

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
苛酷試験 <sup>3)</sup>	湿度	室温, 75%RH	無色ガラス瓶 (開放)	1年	硬度が低下した。
		40℃, 75%RH	PTP	6ヵ月	外観の変化(白色～微 黄白色→淡黄色)が認 められ,硬度が低下し 類縁物質の合計量が 1%を若干超えた。
			無色ガラス瓶 (開放)	6ヵ月	外観の変化(白色～微 黄白色→淡黄色)が認 められ,硬度が低下し 類縁物質の合計量が 1%を若干超えた。
	光	室温, 室内散光	PTP	1年	類縁物質量がわずか に増加した。
			無色ガラス瓶	1年	類縁物質量がわずか に増加した。

1)試験項目：性状, 色差, 確認試験, 純度試験, 崩壊試験, 質量偏差試験, 含量

2)試験項目：性状, 確認試験, 純度試験, 崩壊試験, 含量

3)試験項目：性状, 確認試験, 硬度, 純度試験(高速液体クロマトグラフィー, 薄層クロマトグラフィー), 崩壊試験, 含量

<細粒 20%>

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	室温		分包+紙箱 <sup>1)</sup>	5年	変化なし
			ガラス瓶 +紙箱 <sup>2)</sup>	5年	変化なし
			ポリエチレン袋 +鉄製缶 <sup>2)</sup>	5年	変化なし
苛酷試験 <sup>3)</sup>	温度	50℃	分包	6ヵ月	変化なし
			ポリエチレン袋 +鉄製缶	6ヵ月	変化なし
	湿度	40℃, 75%RH	分包	6ヵ月	変化なし
			ポリエチレン袋 +鉄製缶	6ヵ月	変化なし
	光	25℃, 1,000lx	分包	50日	変化なし

1)試験項目：性状, 確認試験, 純度試験, 質量偏差試験, 粒度の試験, 含量

2)試験項目：性状, 確認試験, 純度試験, 粒度の試験, 含量

3)試験項目：外観, 確認試験, 純度試験, 粒度の試験, 含量(残存率)

## 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)

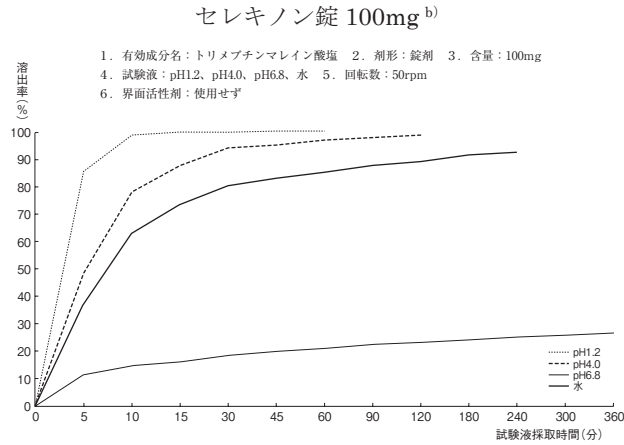
該当資料なし

## 7. 溶出性

<錠 100mg >

局外規「トリメブチンマレイン酸塩錠」の溶出試験による。

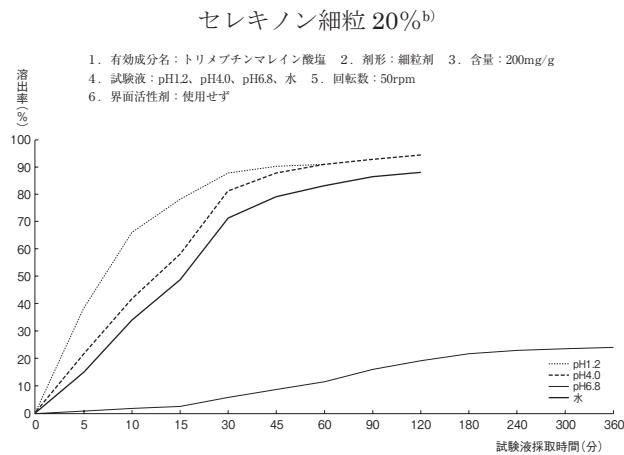
すなわち、試験液に水 900mL を用い、「日局」溶出試験法第 2 法により、毎分 50 回転で試験を行うとき、60 分間の溶出率は 70%以上である。



<細粒 20% >

局外規「トリメブチンマレイン酸塩細粒」の溶出試験による。

すなわち、試験液に水 900mL を用い、「日局」溶出試験法第 2 法により、毎分 50 回転で試験を行うとき、60 分間の溶出率は 70%以上である。



## 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

<錠 100mg, 細粒 20% >

- (1) ライネッケ塩試液による確認
- (2) 紫外可視吸光度測定法
- (3) 過マンガン酸カリウム試液によるマレイン酸塩の確認

10. 製剤中の有効成分の定量法

<錠 100mg, 細粒 20%>

0.01mol/L 塩酸試液で溶出後, 液体クロマトグラフィーにより測定。

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 治療上注意が必要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

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

### 2. 用法及び用量

- 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 (錠: 3 錠, 細粒: 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 (錠: 3 ~ 6 錠, 細粒: 1.5 ~ 3.0g) を 3 回に分けて経口投与する。

### 3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ(2009 年 4 月以降承認品目):

該当しない

(2) 臨床効果:

1) 慢性胃炎

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。

なお, 市販後の使用成績調査(27,096 例)においても承認時までの臨床成績と同等以上の結果が得られている。(再審査終了時)

2) 過敏性腸症候群

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。

なお, 市販後の使用成績調査(2,152 例)においても承認時までの臨床成績と同等以上の結果が得られている。(再審査終了時)

(3) 臨床薬理試験: 忍容性試験:

該当資料なし

(4) 探索的試験: 用量反応探索試験:

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：

① メトクロプラミドとの多施設二重盲検比較試験<sup>1)</sup>

対象：各種消化器系の愁訴を有し、重篤な基礎疾患のない患者

対照薬：メトクロプラミド

投与方法：1日3回、食前に服用、原則として1週間投与

成績：セレキノロンとメトクロプラミドは、総合評価(症状改善率)において有意差はなく同等の有効性が認められた。

1) 安部井徹 他：臨床評価 1977；5(2)：189-203

② ブチルスコポラミン臭化物との多施設二重盲検比較試験<sup>2)</sup>

対象：胃炎、過敏性大腸症候群、その他の消化器疾患の患者で腹部疼痛と同時に他の消化器愁訴を訴える症例

対照薬：ブチルスコポラミン臭化物

投与方法：1日3回、食前に服用、原則として2週間投与

成績：セレキノロンとブチルスコポラミン臭化物は、総合判定(症状改善率)において有意差はなく同等の有効性が認められた。

2) 三好秋馬 他：内科宝函 1980；27(6)：169-186

③ メペンゾラート臭化物との多施設二重盲検比較試験<sup>3)</sup>

対象：過敏性腸症候群患者

対照薬：メペンゾラート臭化物

投与方法：1日3回、2週間投与

成績：セレキノロンとメペンゾラート臭化物は、全般改善度(便通異常、消化器症状)において有意差はなく同等の有効性が認められた。

3) 三好秋馬 他：臨床評価 1987；15(2)：307-334

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)：

使用成績調査

有効性に関する解析はすべての調査票で入手した4,890施設、61,727件の情報のうち、疾患名を慢性胃炎および過敏性腸症候群と読み替えた3,409施設、29,248症例について行った。

その結果,市販後における慢性胃炎および過敏性腸症候群の改善率はそれぞれ 77.4%および 71.0%であった。

安全性に関する解析は全ての調査票で入手した 61,727 件のうち, 4,834 施設, 61,246 症例について行った。

その結果,副作用発現症例数は 198 例,副作用発現件数は 232 件,副作用発現症例率は 0.32%であった。

(詳細はⅧ-8-(4)及び(5)を参照のこと)

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

ブチルスコポラミン臭化物, メペンゾラート臭化物, メトクロプラミド, ドンペリドンなど

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序：

##### ・ 消化管平滑筋に対する作用<sup>4)</sup>

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チャン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チャン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。

##### ・ オピオイド受容体を介する作用<sup>5)</sup>

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 $\mu$ 及び $\kappa$ 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 $\mu$ 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。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績：

##### 1) 消化管運動に対する作用

##### ① 胃運動調律作用

###### a. ヒトのデータ

消化器疾患患者の胃幽門部運動に対し、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<sup>6)</sup>。

###### b. 動物のデータ

- ・ モルモット摘出胃前庭部の輪状筋標本に対し、 $10^{-5}$ g/mLで自動運動の振幅を減少させる。一方、同標本の28°C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<sup>7)</sup>。
- ・ 胸部迷走神経を切断した麻酔犬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<sup>8)</sup>。

##### ② 消化管連動運動誘発作用

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連動運動の誘発が認められる<sup>9)</sup>。

### 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<sup>10)</sup>。

### ④ 腸運動調律作用

#### a. ヒトのデータ

- ・ 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<sup>11)</sup>。
- ・ 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<sup>12)</sup>。

#### b. 動物のデータ

モルモット摘出結腸標本に対し、 $10^{-5}$ g/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<sup>13)</sup>。

### ⑤ 食道下端括約圧(LESP)調節作用

麻酔犬の食道下端括約圧に対し、0.6mg/kg 静脈内投与でテトラガストリン負荷による内圧上昇を低下させる。一方、セクレチン負荷による内圧低下を上昇させる<sup>14)</sup>。

### ⑥ 消化管平滑筋直接作用

- a. モルモット摘出胃前庭部の輪状筋標本に対する作用はアトロピン、フェントラミン、プロプラノロール及びテトロドトキシンの存在下でも発現する<sup>7)</sup>。
- b. 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<sup>15)</sup>。また、麻酔犬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<sup>8)</sup>。

## 2) 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<sup>16)</sup>。

### (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

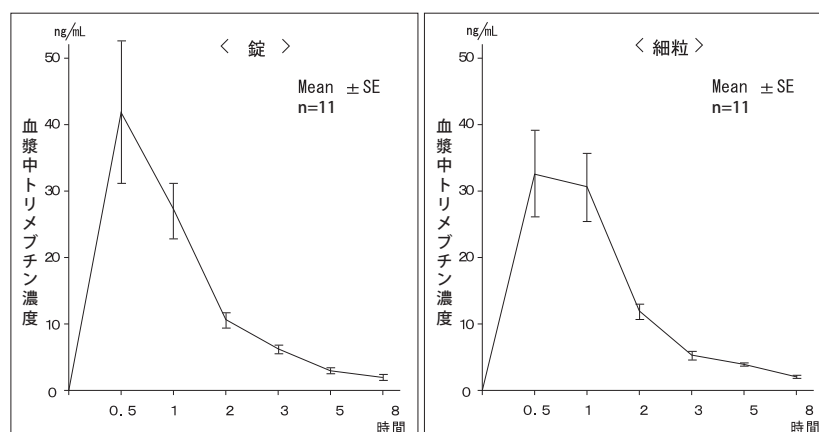
(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間：

健康成人男子にセレキノン錠 100mg, 1錠あるいは細粒 20%, 0.5g (トリメブチンマレイン酸塩 100mg) を経口投与したとき, 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<sup>17)</sup>。( \*: 投与 30 分後の血中濃度の実測値)

なお, 錠と細粒のバイオアベイラビリティに差はない。



パラメータ	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC <sub>0-8</sub> (ng · hr/mL)	AUC <sub>∞</sub> (ng · hr/mL)	t <sup>1/2</sup> (hr)
セレキノン錠 100mg	44.3 ± 10.2	0.64 ± 0.09	72.1 ± 13.1	77.3 ± 13.6	1.83 ± 0.06
セレキノン細粒 20%	34.9 ± 6.9	0.64 ± 0.07	66.6 ± 9.9	71.1 ± 10.3	1.74 ± 0.06

(mean ± SE, n=11)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度：

前項(2)参照

(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) コンパートメントモデル：

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：

ヒト血清において 77.0% (平衡透析法)であった<sup>18)</sup>。

## 3. 吸収

該当資料なし

<参考>動物データ<sup>19)</sup>

Slc:Wistar 系雄ラットの小腸(空腸)結紮部に <sup>14</sup>C-トリメブチン(100 $\mu$ g/0.4mL)を投与し,所定の時間を経過した後,消化管内に残存する放射能を定量した。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,その際の消失半減期は第一相が10分,第二相が425分であった。ラット結紮腸管からの放射能吸収率は6時間で44.6%,24時間までに79.4%に達した。また,その際の胆汁中排泄は6時間までに13.7%,24時間までに39.9%となり,腸肝循環のあることが確認された。

## 4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性：

該当資料なし

<参考>動物データ<sup>19)</sup>

Slc:Wistar 系雄ラットに <sup>14</sup>C-トリメブチンを投与したところ投与後30分時の放射能分布は,下垂体及び脳では低かった。

(2) 血液—胎盤関門通過性：

該当資料なし

<参考>動物データ<sup>20)</sup>

1) 妊娠ラットおよびマウスでの全身オートラジオグラフィ(全身 ARG)

妊娠後期の Slc:Wistar 系ラット(体重約 230 ~ 270g)および Std:ddY 系マウス(体重約 40g)に <sup>14</sup>C-トリメブチン(30mg/kg)を経口投与し、全身 ARG により胎児移行性について調べた。ラット母体の放射能分布パターンは、雄ラットのそれとほぼ同様(「(5)その他組織への移行性」の項を参照)であり、卵巣、乳腺、子宮、胎盤は母体血中濃度にほぼ等しかった。胎児への放射能移行は全体的に均一かつ極めて低濃度の分布を示したが、肝臓に若干高い放射能が認められた。24 時間後には、母体の肝臓、腎臓、消化管内容および胎児消化管にわずかな放射能が認められているのみであった。マウスにおいてもラットと同様、胎児への移行は極めて低かった。

2) 妊娠ラットでの組織内濃度

妊娠後期の Slc:Wistar 系ラット(体重 230 ~ 270g)に <sup>14</sup>C-トリメブチン(30mg/kg)を経口投与し組織内放射能濃度を測定した。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。

(3) 乳汁への移行性：

該当資料なし

<参考>動物のデータ<sup>20)</sup>

分娩後 6 日目の母体に <sup>14</sup>C-トリメブチン(30mg/kg)を経口投与した際の母体および哺乳児の臓器・組織内放射能濃度を調べた。

母体における分布様式は妊娠ラットの場合と同様であった。哺乳児中の放射能濃度は 4 時間から 8 時間にかけて最高値に達し、乳塊>肝臓>腎臓>肺の順であり、他の臓器・組織には放射能が検出されなかった。乳塊中放射能濃度の最高値は母体血中濃度の 2 時間値にほぼ等しく、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。

(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：

該当資料なし

<参考>動物のデータ

1) ラットでの全身オートラジオグラフィ(全身 ARG)<sup>19)</sup>



Slc:Wistar 系雌雄ラット(体重 160 ~ 200g)に  $^{14}\text{C}$ -トリメブチン(30mg/kg)を経口投与し,投与後 30 分, 6, 24 および 72 時間の全身オートラジオグラム(全身 ARGM)を作成して経時的分布状態を調べた。

雄ラットの場合,  $^{14}\text{C}$ -トリメブチン投与後 30 分で全身の放射能濃度は最も高く,以後,経時的に減少し 24 時間以降では極めて低くなった。投与後 30 分時の放射能分布は,肝臓,消化管内容,腎臓に高く,投与後 30 分の雌雄ラットの放射能分布を比較すると,分布パターンにおいては雌雄間に差がみられなかったが全身の組織内濃度は雌ラットの方が幾分高い傾向にあった。いずれの場合も,特定の臓器・組織に残留する傾向は認められなかった。

#### 2) マウスでの全身オートラジオグラフィ(全身 ARG) <sup>19)</sup>

Std:ddY 系雄マウス(体重約 20g)に,  $^{14}\text{C}$ -、 $\text{N-}^{14}\text{CH}_3$ -、あるいは  $^3\text{H}$ -トリメブチン(30mg/kg)を経口投与した際の経時的な分布状態を全身 ARG で検討した。いずれの場合も投与後 10 分から 30 分で全身の放射能は最高値となり,以後経時的に減少した。 $^{14}\text{C}$ -標識体投与後の最高値時の分布はほぼラットの場合に類似し,肝臓,消化管内容,膀胱尿,脂肪,唾液腺等に高い活性が認められた。下垂体を含む中枢神経系,精巣への移行は低く,また,その消長は速やかであった。

$\text{N-}^{14}\text{CH}_3$ -標識体投与時は  $^{14}\text{C}$ -標識体と類似した分布パターンを示したが,最高値時に胆のうにも高い放射能がみられた。 $^3\text{H}$ -標識体投与時には 10 分で脳,精巣を除く全身に放射能が分布し,  $^{14}\text{C}$ -標識体投与時に比し組織内濃度の差が小さかった。いずれの場合も 24 時間後には,肝臓,消化管内容物を除いて放射能はほとんど消失し,特定の臓器・組織に残留する傾向は認められなかった。

#### 3) ラット組織内濃度 <sup>19)</sup>

Slc:Wistar 系雄ラット(体重約 200g)に  $^{14}\text{C}$ -または  $^3\text{H}$ -トリメブチン(30mg/kg)を経口投与し臓器・組織内の放射能濃度を測定した。 $^{14}\text{C}$ -標識体経口投与後最高の分布が認められた投与後 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。 $^3\text{H}$ -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,精巣および脳では低かった。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。

#### 4) 連続経口投与時のラット組織内濃度 <sup>21)</sup>

Slc:Wistar 系雄ラット(体重 200 ~ 250g)に  $^3\text{H}/^{14}\text{C}$ -トリメブチン(30mg/kg)を 1 日 1 回, 7 日および 14 日間連続経口投与した際の組織内濃度を,同時に行った 1 回投与の場合と比較し蓄積性の有無を検討した。

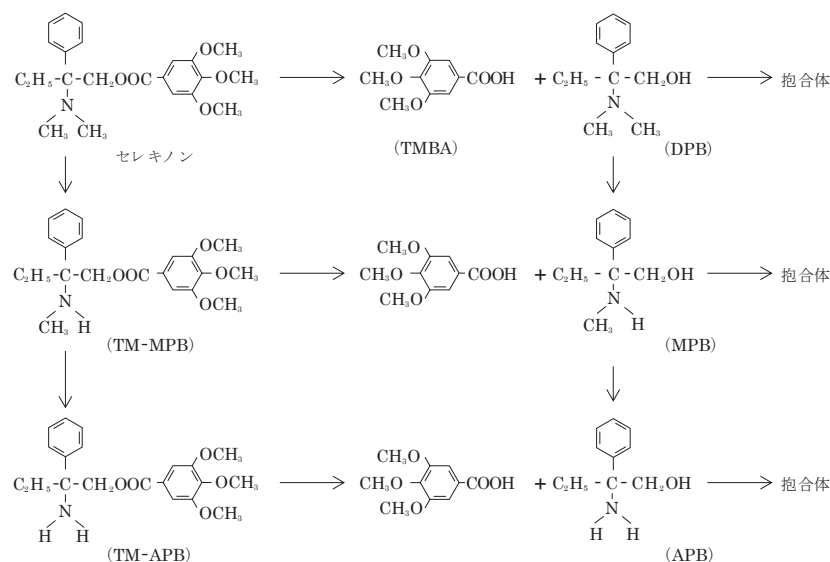
最終投与後, 1 時間目の組織内  $^{14}\text{C}$  濃度についてみると, 7 回連続投与群では 1 回投与群に比し, 2 倍を超えるものはなかったが,明らか

な増加がみられた。しかし、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<sup>14</sup>C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<sup>3</sup>H濃度についてみると、分布パターンにおいて<sup>14</sup>C-標識体の場合と若干異なるところもあったが、<sup>14</sup>C-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. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路：

健康成人男子にトリメブチン 100mg 錠を3錠経口投与後の血漿中には未変化体の他にエステル型代謝物 TM-MPB 及び TM-APB, アルコール型代謝物 APB, MPB 及び DPB, カルボン酸型代謝物 TMBA が観察された。また、尿中に排泄された代謝物の組成を調べた結果、カルボン酸型代謝物 TMBA, アルコール型代謝物 APB, MPB, DPB 及びアルコール型代謝物の抱合体が観察され、未変化体はごくわずかであった。血漿及び尿中の代謝物組成から、セレキノンの代謝経路は N-脱メチル化, エステル加水分解, ならびにそれに引き続く抱合反応であると考えられる。以下に推定代謝経路を示す<sup>22, 23)</sup>。



### (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

<参考>動物データ<sup>24, 25)</sup>

代謝物の薬理作用をラット及びモルモットを用いて静脈内投与で検討したところ、消化管運動に対していずれの代謝物もトリメブチンと同様の性質を示し、その活性の程度は化学構造の分類からエステル型>アルコール型>カルボン酸型の順に強かった。化学構造から分類した各系統の代謝物の中でヒトにおける血漿中濃度の高かったエステル型代謝物 TM-MPB, アルコール型代謝物 APB, カルボン酸型代謝物 TMBA について、静脈内投与時のモルモットおよびラット胃運動に対する作用を比較すると、未変化体に比して TM-MPB は 1/3 ~ 1 倍, APB は 1/10 ~ 1/3 倍, TMBA は約 1/100 倍の薬理活性を有するものと思われる。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ：

健康成人男子にセレキノン錠 100mg, 1 錠あるいは細粒 20%, 0.5g (トリメブチンマレイン酸塩 100mg) をクロスオーバー法により経口投与したとき、代謝物のバイオアベイラビリティパラメータは以下の通りである<sup>17)</sup>。

		Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUCt (ng・hr/mL)	AUCinf (ng・hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
錠	TM-MPB	503.6±36.1	0.95±0.13	1316.9±85.7	1442.2±98.0	1.96±0.06
細粒	TM-MPB	512.6±42.5	1.09±0.09	1414.2±110.4	1531.8±125.2	1.84±0.06

(mean±SE, n=11)

## 6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路：

健康成人男子にトリメブチン 100mg 錠, 3 錠を経口投与し, 0 ~ 24 時間に排泄された尿中の未変化体及び代謝物を分析した結果, 未変化体としての尿中への排泄はわずかであり, トリメブチンの主な消失経路は代謝であることが明らかとなった。一方, 代謝により生成したほとんどの代謝物(投与量の > 98%)は尿中に排泄された<sup>22)</sup>。

(2) 排泄率：

健康成人男子にトリメブチン 100mg 錠, 3 錠を経口投与し, 0 ~ 24 時間尿を採取し, 尿中未変化体及び代謝物の定量を行ったところ, 投与後 24 時間までに排泄された未変化体の量は投与量の 0.01%以下であり, アルコール側代謝物(DPB, MPB, APB)の総排泄率は 62.1%, 酸側代謝物 TMBA の排泄率は 35.9%であった<sup>22)</sup>。

(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(現段階で定められていない)

### 2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

該当しない(現段階で定められていない)

### 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(現段階で定められていない)

### 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(現段階で定められていない)

### 5. 慎重投与内容とその理由

該当しない(現段階で定められていない)

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

該当しない(現段階で定められていない)

### 7. 相互作用

#### (1) 併用禁忌とその理由 :

該当しない(現段階で定められていない)

#### (2) 併用注意とその理由 :

該当しない(現段階で定められていない)

### 8. 副作用

#### (1) 副作用の概要 :

臨床試験(治験) : 総症例 1,515 例中, 副作用が報告されたのは 74 例(4.88%)で, 主な副作用は便秘 20 件(1.32%), 口渇 10 件(0.66%), 下痢 8 件(0.53%)等であった。

使用成績調査(承認時~再審査終了時) : 総症例 61,246 例中, 副作用が報告されたのは 198 例(0.32%)で, 主な副作用は発疹 51 件(0.08%),

下痢 32 件(0.05%), 便秘 22 件(0.04%), そう痒感 18 件(0.03%), 口渇 14 件(0.02%)等であった。

(2) 重大な副作用と初期症状 :

肝機能障害(0.1%未満), 黄疸(頻度不明) : AST (GOT), ALT (GPT), Al-P, LDH,  $\gamma$ -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し, 適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用 :

副作用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。

種類	頻度	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

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 :

副作用発現頻度〔錠〕

時期	臨床試験* (承認時迄)	使用成績調査* の累計 (再審査終了時)	総計
調査施設数	174	4,834	5,008
調査症例数	1,515	61,246	62,761
副作用発現症例数	74	198	272
副作用発現件数	89	232	321
副作用発現症例率	4.88%	0.32%	0.43%
副作用の種類	副作用発現症例数又は件数(%)		
皮膚・皮膚付随障害	7 (0.46)	74 (0.12)	81 (0.129)
蕁麻疹	1 (0.07)	8 (0.01)	9 (0.014)
水疱疹	0	3 (0.005)	3 (0.005)
そう痒	0	18 (0.03)	18 (0.029)
湿疹	0	4 (0.01)	4 (0.006)
丘疹	0	3 (0.005)	3 (0.005)
発疹	6 (0.40)	51 (0.08)	57 (0.091)
皮膚炎	0	1 (0.002)	1 (0.002)
口内腫脹	1 (0.07)	0	1 (0.002)
中枢・抹消神経系障害	6 (0.40)	5 (0.01)	11 (0.018)
頭痛	3 (0.20)	1 (0.002)	4 (0.006)
めまい	3 (0.20)	5 (0.01)	8 (0.013)

時期	臨床試験* (承認時迄)	使用成績調査* の累計 (再審査終了時)	総計
<b>自律神経系障害</b>	5 (0.33)	9 (0.01)	14 (0.022)
散瞳	0	1 (0.002)	1 (0.002)
心悸亢進	5 (0.33)	5 (0.01)	10 (0.016)
潮紅	0	4 (0.01)	4 (0.006)
<b>精神障害</b>	6 (0.40)	10 (0.02)	16 (0.025)
眠気	6 (0.40)	9 (0.01)	15 (0.024)
不眠	0	1 (0.002)	1 (0.002)
<b>消化管障害</b>	51 (3.37)	90 (0.15)	141 (0.225)
嘔気・嘔吐	5 (0.33)	5 (0.01)	10 (0.016)
噯気	1 (0.07)	1 (0.002)	2 (0.003)
下痢	8 (0.53)	32 (0.05)	40 (0.064)
口渇	10 (0.66)	14 (0.02)	24 (0.038)
生つば	2 (0.13)	0	2 (0.003)
食欲不振	1 (0.07)	1 (0.002)	2 (0.003)
口内しびれ感	5 (0.33)	9 (0.01)	14 (0.022)
腹痛	1 (0.07)	6 (0.01)	7 (0.011)
便秘	20 (1.32)	22 (0.04)	42 (0.067)
腹鳴・腹部膨満感	6 (0.40)	5 (0.01)	11 (0.018)
<b>肝臓・胆管系障害</b>	1 (0.07)	6 (0.01)	7 (0.011)
肝機能異常	1 (0.07)	6 (0.01)	7 (0.011)
<b>呼吸器系障害</b>	0	1 (0.002)	1 (0.002)
気管支分泌物増量	0	1 (0.002)	1 (0.002)
<b>白血球・網内系障害</b>	0	1 (0.002)	1 (0.002)
汎血球減少症	0	1 (0.002)	1 (0.002)
<b>泌尿器系障害</b>	1 (0.07)	4 (0.01)	5 (0.008)
頻尿	0	1 (0.002)	1 (0.002)
無尿	0	1 (0.002)	1 (0.002)
排尿障害	1 (0.07)	2 (0.003)	3 (0.005)
<b>一般的全身障害</b>	3 (0.20)	10 (0.02)	13 (0.021)
発熱	0	2 (0.003)	2 (0.003)
倦怠感	3 (0.20)	3 (0.005)	6 (0.010)
浮腫	0	3 (0.005)	3 (0.005)
脱力感	0	1 (0.002)	1 (0.002)
関節痛	0	1 (0.002)	1 (0.002)
悪寒	0	1 (0.002)	1 (0.002)

\* 対象疾患は慢性胃炎及び過敏性腸症候群

(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 :

背景別副作用発現率

患者年齢別副作用発現状況(使用成績調査の累計)

患者年齢	症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 症例率(%)
～ 15 歳	532	1	0.19
16 ～ 29 歳	6,900	20	0.29
30 ～ 39 歳	8,918	25	0.28
40 ～ 49 歳	11,037	31	0.28
50 ～ 59 歳	11,862	32	0.27
60 ～ 69 歳	10,501	48	0.46
70 歳～	10,925	39	0.36

\* 本剤の小児等に対する安全性は確立していない(なお, 再審査時の 15 歳未満の調査例数 381 例で副作用は認められなかった)。

(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<抜粋> 副作用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。		
	頻度	0.1%未満
種類		
過敏症		発疹, 蕁麻疹, そう痒感

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減量するなど注意すること。

<解説>

高齢者では一般に肝機能, その他生理機能が低下していることが多く, 薬剤の投与にあたっては低用量から投与を開始するなど十分な注意が必要である。

10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には, 治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- 2) 授乳中の婦人に投与することを避け, やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[授乳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

小児等に対する安全性は確立していない(なお, 再審査時の15歳未満の調査例数381例で副作用は認められなかった)。

<解説>

小児等に対する使用経験は少なく, 安全性は確立していない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし



#### 14. 適用上の注意

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報告されている。〕

<解説>

平成 8 年 3 月 27 日付 日薬連発第 240 号に基づき PTP 誤飲対策の一環として、「薬剤交付時」の注意を記載している。

#### 15. その他の注意

該当しない(現段階では定められていない)

#### 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 :

1) 胆管に対する作用

モルモット摘出胆管終末部に対し, 0.01mg/mL で不規則な運動を規則的な律動運動に移行させる<sup>26)</sup>。

2) 胃液, 胆汁分泌に対する作用

ラットに対し, 300mg/kg 以上の十二指腸内投与で胃液分泌量の抑制が認められるが, 胆汁分泌量には影響は認められない<sup>16)</sup>。

3) 循環器系に対する作用

イヌに対し, 100mg/kg の経口投与で, 軽度の血圧低下と心拍数の増加傾向が認められる。また, 麻酔犬に対し, 18mg/kg/hr の静脈内持続注入で軽度の血圧低下と心拍数の減少が認められる<sup>27)</sup>。

4) 呼吸器系に対する作用

イヌに対し, 30mg/kg の十二指腸内投与で軽度の呼吸数減少及び一回換気量の増加が認められるが, 分時換気量に変化はなく, 血液ガス分圧にも影響は認められない<sup>27)</sup>。

5) 中枢神経系に対する作用

マウス, ラット及びウサギに対し, 300 ~ 1,000mg/kg の経口投与で中枢神経系に対する作用はほとんど認められない<sup>15)</sup>。

6) 局所麻酔作用

モルモットの角膜に対し, 0.25 ~ 1%溶液の点眼でコカインと同等ないしやや強い表面麻酔作用が認められる。また, モルモットの背長筋に対し, 0.25 ~ 1%溶液の皮内注入でプロカインと同等ないしやや弱い浸潤麻酔作用が認められる<sup>15)</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：

急性毒性(LD<sub>50</sub> 値mg/kg) <sup>28)</sup>

動物	投与経路		皮下投与		静脈内投与	
	経口投与		♂	♀	♂	♀
ddY 系マウス	3230	4380	> 3600	> 3600	47.8	53.7
SD 系ラット	> 5000	> 5000	4220	3610	26.2	23.4

### (2) 反復投与毒性試験：

#### 亜急性毒性

SD 系ラット及びビーグル犬を使用して連続 1 ヶ月間経口投与を行った。ラットでは 400mg/kg/日以上投与すると前胃部粘膜の角化亢進や過形成を主徴とする胃粘膜障害がみられたが、投与終了後 4 週間を経過するとこれらの変化は消失していた。イヌでは 100mg/kg/日の投与によりクレアチニン及び尿素窒素の一過性の上昇、尿蛋白及び尿糖の陽性化、尿管上皮細胞の再生性変化で示される腎障害が認められた <sup>28)</sup>。

#### 慢性毒性

SD 系ラット及びビーグル犬を使用して連続 6 ヶ月間の経口投与を行った。ラットでは 400mg/kg/日以上の雄及び 200mg/kg/日以上の雌において前胃部粘膜の角化亢進や過形成を主徴とする胃粘膜障害がみられたが、投与終了後 2 ヶ月間の回復試験の結果、これらの変化は消失していた。イヌでは 25mg/kg/日の投与において尿蛋白の一過性の上昇が散見され、100mg/kg/日の雄及び 50mg/kg/日の雌において尿蛋白の強陽性化と尿糖の一過性の強陽性化、100mg/kg/日の投与において個体によりクレアチニンの高値、50mg/kg/日以上投与において尿管上皮細胞の再生性変化で示される腎障害が認められた。投与終了後 1 ヶ月を経過するとこれらの変化は消失あるいは消失傾向を示していた <sup>28)</sup>。

### (3) 生殖発生毒性試験：

#### 1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験

Wistar 系ラットへの 250 ~ 1,000mg/kg/日の経口投与で雌雄ラットの生殖能力ならびに胎児発生に対する悪影響はみられなかった <sup>29)</sup>。

#### 2) 器官形成期投与試験

Wistar 系ラット及び日本白色ウサギへの 250 ~ 1,000mg/kg/日の経口投与で催奇形作用はみられなかった <sup>29)</sup>。

#### 3) 周産期及び授乳期投与試験

Wistar 系ラットへの 125 ~ 500mg/kg/日の経口投与で母体の分娩、哺育及び出産児の生後の分化、行動ならびに生殖機能に異常は認められなかった <sup>29)</sup>。

(4) その他の特殊毒性：

1) 依存性

認められない

2) 抗原性

体液性抗体の産生は認められないが、遅延型アレルギー試験においては少数の動物に軽度の反応を示すものが認められた。

3) がん原性

細菌を用いた修復試験及び復帰変異試験ならびにマウスを用いた小核試験により調べたが、いずれの試験においてもがん原性は認められなかった<sup>30)</sup>。

---

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

- (1) 製剤：該当しない
- (2) 有効成分：劇薬

### 2. 有効期間又は使用期限

外箱, 容器に使用期限を表示  
使用期限：3年(安定性試験による)

### 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)：

<錠 100mg >

「Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目-14.適用上の注意」の項を参照のこと。

<細粒 20% >

該当しない

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

<錠 100mg >

100錠(10錠×10)

1,000錠(10錠×100)

2,100錠(21錠×100)

500錠(バラ)

<細粒 20% >

300g (0.5g×600包)

100g

500g

## 7. 容器の材質

セレキノンは細粒 20%	0.5g×600	ポリエチレン加工セロハンヒートシール+結束(CPP バンド(ポリプロピレンフィルム), OPP ピロー(ポリプロピレンフィルム))+紙箱
	100g	ガラス瓶+ライニング付金属キャップ(金属キャップ(ブリキ), ライナー(天然ゴム))+紙箱
	500g	ポリエチレン袋+鉄製の缶
セレキノンは錠 100mg	10 錠×10	PTP (ポリプロピレンフィルム, アルミニウム箔)+結束(OPP ピロー(ポリプロピレンフィルム))+紙箱
	10 錠×100	PTP (ポリプロピレンフィルム, アルミニウム箔)+結束(CPP バンド(ポリプロピレンフィルム), OPP ピロー(ポリプロピレンフィルム))+紙箱
	21 錠×100	PTP (ポリプロピレンフィルム, アルミニウム箔)+ OPP ピロー(ポリプロピレンフィルム)+紙箱
	500 錠 バラ	ガラス瓶+ライニング付金属キャップ(金属キャップ(ブリキ), ライナー(天然ゴム))+紙箱

## 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

ネブテン錠 100mg (ナガセ=マイラン)など

同効薬：

ドンペリドン, メトクロプラミド, メペンゾラート臭化物, ブチルスコポラミン臭化物

## 9. 国際誕生年月日

不明

## 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	承認年月日	承認番号
セレキノンは錠 100mg	2007年3月22日 (販売名変更に伴う再承認)	21900AMX0068100 (販売名変更に伴う再承認)
セレキノンは細粒 20%	2007年3月22日 (販売名変更に伴う再承認)	21900AMX00682000 (販売名変更に伴う再承認)
セレキノンは錠 (旧販売名)	1984年2月15日	15900AMZ00193000
セレキノンは細粒 (旧販売名)	1986年6月25日	16100AMZ03536000

#### 11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
セレキノ錠 100mg	2007年6月15日(変更銘柄名での収載日)
セレキノ細粒 20%	2007年6月15日(変更銘柄名での収載日)
セレキノ錠 (旧販売名)	1984年3月17日 (2008年3月31日経過措置期間終了)
セレキノ細粒 (旧販売名)	1987年10月1日 (2008年3月31日経過措置期間終了)

#### 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：1988年5月31日

内容：過敏性腸症候群の効能追加

#### 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：1991年3月6日

内容：薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない

#### 14. 再審査期間

1984年2月15日～1990年2月14日(終了)

#### 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は, 投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

#### 16. 各種コード

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
セレキノ錠 100mg	105058501	2399006F1331	620005027
セレキノ細粒 20%	105056101	2399006C1122	620005026

#### 17. 保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) 安部井徹 他：臨床評価 1977 ; 5 (2) : 189-203
- 2) 三好秋馬 他：内科宝函 1980 ; 27 (6) : 169-186
- 3) 三好秋馬 他：臨床評価 1987 ; 15 (2) : 307-334
- 4) 長崎正明 他：Therapeutic Research 1993 ; 14 (7) : 2919-2926
- 5) Taniyama, K. et al.: Gastroenterol 1991;101:1579-1587
- 6) Mazzone, O. et al. : Clin. Ter. 1980 ; 95 (6) : 629-635
- 7) 竹永秀幸 他：日本薬理学雑誌 1982 ; 80 (2) : 163-168
- 8) 玉木 元 他：日本平滑筋学会雑誌 1984 ; 20 (5) : 407-412
- 9) 西岡利夫 他：日本平滑筋学会雑誌 1982 ; 18 (2) : 105-113
- 10) 原沢 茂 他：臨床と研究 1985 ; 62 (5) : 1487-1491
- 11) 福土 審 他：薬理と治療 1986 ; 14 (9) : 5841-5854
- 12) 佐々木大輔：Therapeutic Research 1985 ; 3 (5) : 788-797
- 13) Takenaga, H. et al. : Jpn. J. Pharmacol. 1984 ; 34 (2) : 177-181
- 14) 川村 武：Therapeutic Research 1985 ; 3 (5) : 761-766
- 15) 石田柳一 他：基礎と臨床 1982 ; 16 (8) : 4139-4152
- 16) 玉木 元 他：基礎と臨床 1982 ; 16 (8) : 4153-4160
- 17) 田辺三菱製薬(株)：セレキノン細粒のバイオアベイラビリティ(社内資料)
- 18) 吉川正美 他：応用薬理 1982 ; 24 (2) : 309-314
- 19) 吉川正美 他：応用薬理 1982 ; 24 (2) : 289-300
- 20) 吉川正美 他：応用薬理 1982 ; 24 (2) : 301-307
- 21) 吉川正美 他：応用薬理 1982 ; 24 (2) : 315-324
- 22) 田辺三菱製薬(株)：ヒトにおける Trimebutine maleate (TM-906) 一回経口投与後の尿中未変化体および代謝物排泄量の測定(社内資料)
- 23) 田辺三菱製薬(株)：ラット, イヌおよびヒトにおける Trimebutine maleate (TM-906) 一回経口投与後の血漿中未変化体および代謝物濃度推移(社内資料)
- 24) 田辺三菱製薬(株)：麻酔ラット胃自動運動に対する Trimebutine maleate (TM-906) およびその代謝物の作用(社内資料)
- 25) 田辺三菱製薬(株)：麻酔モルモット胃自動運動に対する Trimebutine maleate (TM-906) およびその代謝物の作用(社内資料)
- 26) 竹永秀幸 他：田辺製薬研究報告 1984 ; 1-2
- 27) 池尾富弘 他：基礎と臨床 1982 ; 16 (8) : 4161-4169
- 28) 平川哲孝 他：基礎と臨床 1982 ; 16 (3) : 1225-1231
- 29) 浅野祐三 他：基礎と臨床 1982 ; 16 (2) : 633-650
- 30) 小野隆昭 他：基礎と臨床 1982 ; 16 (2) : 651-657



## 2. その他の参考文献

- a) 日本公定書協会 編：医療用医薬品 品質情報集(オレンジブック), 薬事日報社 2002 ; 11 : 171-171
- b) 日本公定書協会 編：医療用医薬品 品質情報集(オレンジブック), 薬事日報社 2002 ; 11 : 146-146

---

## X II. 参考資料

---

### 1. 主な外国での発売状況

本剤は、マレーシア、香港、シンガポール、タイで発売されている。(欧米では発売されていない)(2013年3月)

なお、トリメブチンマレイン酸塩製剤としては、フランス、スペイン、イタリア等でも発売されている。

### 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