

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のI F記載要領(1998年9月)に準拠して作成

膵・胆道疾患治療剤
指定医薬品

スパカール[®]錠 40mg
スパカール[®]細粒 10%

SUPACAL[®] TABLETS 40mg
SUPACAL[®] FINE GRANULES 10%
(トレピブトン製剤)

剤形	錠：錠剤(素錠) 細粒：細粒剤
規格・含量	錠：1錠中に日局トレピブトン 40mg を含有する 細粒：1g 中に日局トレピブトン 100mg を含有する
一般名	和名：トレピブトン 洋名：Trepibutone
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日：2008年 3月 14日
薬価基準収載 ・発売年月日	薬価基準収載年月日：2008年 6月 20日 発売年月日：1981年 2月 23日
開発・製造販売・ 発売・提携・ 販売会社名	製造発売元：大原薬品工業株式会社
医薬情報担当者の 連絡先・ 電話番号・FAX 番号	

本I Fは2008年6月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者(以下,MRと略す)等にインタビューし,当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを,昭和63年日本病院薬剤師会(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)として位置付けを明確化し,その記載様式を策定した.そして,平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された.

2. IFとは

IFは「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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.しかし,薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報,製薬企業の製剤意図に反した情報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.

3. IFの様式・作成・発行

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で記載し,印刷は一色刷りとする.表紙の記載項目は統一し,原則として製剤の投与経路別に作成する. IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが,本IF記載要領は,平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり,既発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない.また,再審査及び再評価(臨床試験実施による)がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ,記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される.

4. IFの利用にあたって

IF策定の原点を踏まえ,MRへのインタビュー,自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ,IFの利用性を高めておく必要がある.

MRへのインタビューで調査・補足する項目として,開発の経緯,製剤的特徴,薬理作用,臨床成績,非臨床試験等の項目が挙げられる.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,当該医薬品の製薬企業の協力のもと,医療用医薬品添付文書,お知らせ文書,緊急安全性情報,Drug Safety Update(医薬品安全対策情報)等により薬剤師等自らが加筆,整備する.そのための参考として,表紙の下段にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している.なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量,効能・効果が記載されている場合があり,その取扱いには慎重を要する.

目 次

概要に関する項目			
1. 開発の経緯	1	5. 溶出試験	9
2. 製品の特徴及び有用性	1	6. 製剤中の有効成分の確認試験法	9
		7. 製剤中の有効成分の定量法	9
		8. 容器の材質	9
		9. その他	9
名称に関する項目			
1. 販売名	2	治療に関する項目	
(1)和名	2	1. 効能又は効果	10
(2)洋名	2	2. 用法及び用量	10
(3)名称の由来	2	3. 臨床成績	10
2. 一般名	2	(1)臨床効果	10
(1)和名(命名法)	2	(2)臨床薬理試験：忍容性試験	10
(2)洋名(命名法)	2	(3)探索的試験：用量反応探索試験	10
3. 構造式又は示性式	2	(4)検証的試験	10
4. 分子式及び分子量	2	1) 無作為化平行用量反応試験	10
5. 化学名(命名法)	2	2) 比較試験	11
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	3	3) 安全性試験	11
7. CAS 登録番号	3	4) 患者・病態別試験	11
		(5)治療の使用	11
		1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験	11
		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	11
有効成分に関する項目		薬効薬理に関する項目	
1. 有効成分の規制区分	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	12
2. 物理化学的性質	4	2. 薬理作用	12
(1)外観・性状	4	(1)作用部位・作用機序	12
(2)溶解性	4	(2)薬効を裏付ける試験成績	12
(3)吸湿性	4		
(4)融点(分解点), 沸点, 凝固点	4	薬物動態に関する項目	
(5)酸塩基解離定数	4	1. 血中濃度の推移・測定法	13
(6)分配係数	4	(1)治療上有効な血中濃度	13
(7)その他の主な示性値	4	(2)最高血中濃度到達時間	13
3. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(3)通常用量での血中濃度	13
4. 有効成分の確認試験法	5	(4)中毒症状を発現する血中濃度	14
5. 有効成分の定量法	5	2. 薬物速度論的パラメータ	14
		(1)吸収速度定数	14
		(2)バイオアベイラビリティ	14
		(3)消失速度定数	14
		(4)クリアランス	14
		(5)分布容積	14
		(6)血漿蛋白結合率	14
製剤に関する項目(内服剤)			
1. 剤形	6		
(1)剤形の区別及び性状	6		
(2)製剤の物性	6		
2. 製剤の組成	6		
(1)有効成分(活性成分)の含量	6		
(2)添加物	7		
3. 製剤の各種条件下における安定性	7		
4. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	7		

3. 吸収	14	11. 小児等への投与	20
4. 分布	14	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	20
(1) 血液 - 脳関門通過性	14	13. 過量投与	20
(2) 胎児への移行性	14	14. 適用上及び薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	20
(3) 乳汁中への移行性	14	15. その他の注意	20
(4) 髄液への移行性	15	16. その他	20
(5) その他の組織への移行性	15		
5. 代謝	15	非臨床試験に関する項目	
(1) 代謝部位及び代謝経路	15	1. 一般薬理	21
(2) 代謝に關与する酵素(CYP450等)の分子種	15	2. 毒性	21
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	15	(1) 単回投与毒性試験	21
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	15	(2) 反復投与毒性試験	21
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	15	(3) 生殖発生毒性試験	22
6. 排泄	15	(4) その他の特殊毒性	22
(1) 排泄部位	15	取扱い上の注意等に関する項目	
(2) 排泄率	15	1. 有効期間又は使用期限	23
(3) 排泄速度	16	2. 貯法・保存条件	23
7. 透析等による除去率	16	3. 薬剤取扱い上の注意点	23
(1) 腹膜透析	16	4. 承認条件	23
(2) 血液透析	16	5. 包装	23
(3) 直接血液灌流	16	6. 同一成分・同効薬	23
		7. 国際誕生年月日	23
安全性(使用上の注意等)に関する項目		8. 製造販売承認年月日及び承認番号	23
1. 警告内容とその理由	17	9. 薬価基準収載年月日	24
2. 禁忌内容とその理由	17	10. 効能・効果追加, 用法・用量変更追加等の 年月日及びその内容	24
3. 効能・効果に關連する使用上の注意と その理由	17	11. 再審査結果, 再評価結果公表年月日 及びその内容	24
4. 用法・用量に關連する使用上の注意と その理由	17	12. 再審査期間	24
5. 慎重投与内容とその理由	17	13. 長期投与の可否	24
6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	17	14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	24
7. 相互作用	17	15. 保険給付上の注意	24
(1) 併用禁忌とその理由	17	文献	
(2) 併用注意とその理由	17	1. 引用文献	25
8. 副作用	17	2. その他の参考文献	25
(1) 副作用の概要	17	参考資料	
(2) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覽	19	1. 主な外国での発売状況	26
(3) 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	19	備考	27
(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	20		
9. 高齢者への投与	20		
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	20		

概要に関する項目

1. 開発の経緯

武田薬品・中央研究所において、約 70 種の polyoxy-benzen 化合物を合成し、薬効スクリーニングの結果、これらの化合物から自律神経遮断作用をもたず、消化管平滑筋とくに Oddi 括約筋を直接弛緩させると同時に胆汁ならびに膵液分泌・排出作用をあわせ持つ新しい化合物トレピプトンを見出した。¹⁾

2. 製品の特徴及び有用性

- 慢性膵炎、胆道疾患にともなう上腹部痛や胃腸症状を改善する。
- 自律神経遮断作用によらず消化管平滑筋、とくに、Oddi 括約筋を直接弛緩する。
- 胆汁や膵液の排出を促進すると同時に、分泌も促進する。
- 10,642 例中 161 例(1.51%)に消化器症状を主とした副作用が報告されている。

． 名称に関する項目

1．販売名

(1) 和名

スパカール[®]錠 40mg

スパカール[®]細粒 10%

(2) 洋名

SUPACAL[®] TABLETS 40mg

SUPACAL[®] FINE GRANULES 10%

(3) 名称の由来

胆道疾患に伴う平滑筋の痙攣を抑え痛みを取り除く薬剤のイメージを表現するためにSPASM（痙攣）とCALCULUS（結石）という単語を合成しSUPACALと名付けた。

2．一般名

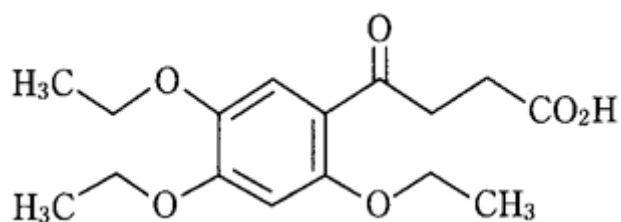
(1) 和名(命名法)

トレピプトン（JAN）

(2) 洋名(命名法)

Trepibutone（JAN INN）

3．構造式又は示性式



4．分子式及び分子量

(1) 分子式：C₁₆H₂₂O₆

(2) 分子量：310.34

5．化学名（命名法）

4-Oxo-4-(2,4,5-triethoxyphenyl)butanoic acid

(IUPAC 命名法)

6 . 慣用名 , 別名 , 略号 , 記号番号
該当しない

7 . CAS 登録番号
41826 -92 -0 (Trepibutone)

． 有効成分に関する項目

1． 有効成分の規制区分

指定医薬品

2． 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色～帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味はないか、又はわずかに特異なあと味がある。

(2) 溶解性

本品はアセトンにやや溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

本品は水酸化ナトリウム試液に溶ける。

溶媒名	溶解性
クロロホルム	溶けやすい
アセトン	やや溶けやすい
メタノール	やや溶けやすい
エタノール	やや溶けにくい
酢酸エチル	やや溶けにくい
エーテル	溶けにくい
ベンゼン	溶けにくい
ヘキサン	ほとんど溶けない
水	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

ほとんど認められない

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点

融点：146～150

(5) 酸塩基解離定数

本品は水にほとんど溶解しないため得られていない。

(6) 分配係数

本品は水にほとんど溶解しないため得られていない。

(7) その他の主な示性値

本品は水にほとんど溶解しないため得られていない。

3. 有効成分の各種条件下における安定性

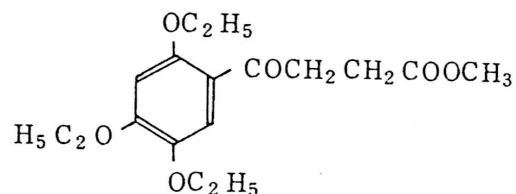
(1) 長期安定性試験

原薬を室温、39 ヶ月間保存でその外観、含量、溶状及び薄層クロマトグラフィー（TLC）に変化なく、分解物も認められなかった。熱、温度に対する安定性は高く、60 °、81%RH のようなかなり苛酷な条件下でも4 ヶ月保存で外観、含量、溶状、TLC において変化はみられなかった。光に対しては室内散乱光下で、無色アンプル中12 ヶ月保存でも外観、含量、溶状、TLC に変化がなかったが、無色アンプルで直射日光下に保存した場合、2 週間でわずかに黄色を増したが、とくに含量及びTLC 上の変化は認められなかった。

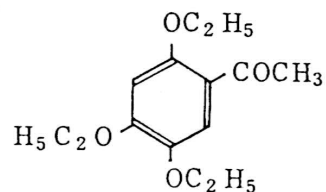
(2) 苛酷試験

アルカリ溶媒中における苛酷試験(0.1N NaOH水溶液中で100 °、10 時間加熱)でみられる原薬の分解物は以下に示す類縁物質である。

Methyl 3-(2, 4, 5-triethoxybenzoyl) propionate



2, 4, 5-Triethoxyacetophenone



(3) 水溶液中での安定性

本品は水にほとんど溶解しないため得られていない。

4. 有効成分の確認試験法

日局「トレピプトン」による。

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 核磁気共鳴スペクトル測定法

5. 有効成分の定量法

日局「トレピプトン」による。


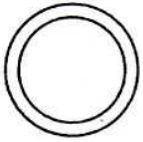
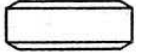
中和滴定法による。

製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

錠剤：白色～帯黄白色の錠剤で、においはなく、味はないかまたはわずかに特異なあと味がある。

外 形			識別コード
表面	裏面	側面	
			OH - 2 5 1
直径：7.6mm	厚さ：2.9mm	重量：155mg	

細粒：白色～帯黄白色の細粒剤で、においはなく、味はないかまたはわずかに特異なあと味がある。

(2) 製剤の物性

錠剤

- 本品は「日局」一般試験法に定める崩壊試験法操作法 (1)錠剤により試験を行なうとき、これに適合する。

崩壊試験、実測値の最小崩壊時間 2分20秒

最大崩壊時間 6分57秒

細粒

- 安息角 35°
- 飛散性 29.7% (本品2g、落差15cm)
- 粒度分布 本品は日本薬局方製剤総則，細粒剤の項の「粒度の試験」の規格に適合する。

(3) 識別コード

スパカール錠 40mg：OH-251

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

錠剤：1錠中 日局トレピプトンを40mg含有

細粒：1g中 日局トレピプトンを100mg含有

(2) 添加物

錠剤：結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、トウモロコシデンプン、乳糖水和物

細粒：ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、トウモロコシデンプン、乳糖水和物

3. 製剤の各種条件下における安定性

錠剤

本品はPTP包装で、室温に30ヵ月間保存しても、その外観、崩壊時間、含量及びTLCに変化はみられず安定であった。熱、温度、光に対して安定であり、40%RH、75%RHでの6ヵ月間保存並びに室温、室内散乱光下での、6ヵ月間保存では、いずれも変化はみられない。

無色ガラスびんで直射日光下に保存した場合、1ヵ月間でわずかに黄色味を増したが、含量及びTLCには変化が認められなかった。

細粒

本品を無色ガラスびんで、室温下に30ヵ月放置しても、その外観、含量およびTLCに変化はみられず安定である。熱、湿度に対して安定であり、40%RH、75%RHのところ6ヵ月保存してもいずれも変化はみられない。

本品を無色ガラスびんで直射日光下に保存したとき、1ヵ月でわずかに黄色味を増すが、含量およびTLCには変化はみられない。

4. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

スパカール細粒 10%配合変化試験成績（外観変化）

(1) 実験方法

調剤用分包材料として繁用されているグラシンとポリエチレンをラミネートした5cm×5cmの袋状の包材にスパカール細粒10%（0.4g）と配合薬剤（1日最大服用量）を混合した。

(2) 判定基準

- : 変化なし

± : 疑わしい

+ : 変化は認められるが実際の調剤上、差支えない程度のもの

++ : 調剤上差支える程度の変化があるもの

(3) スパカール細粒 10%の経時変化

条件	観察日（日）					
	1	2	3	7	14	30
室温・蛍光灯下	-	-	-	-	-	-
冷暗所	-	-	-	-	-	-
窓側光	-	-	-	±	+	+
40	-	-	-	-	-	-
40・80%RH	-	-	-	-	-	±

薬効分類	配合薬品 (商品名)	配合比率*	保存条件	観察日						
				1	2	3	7	14	30	
利胆剤	ウルソ顆粒	1.0	室温・蛍光灯下	-	-	-	-	-	-	
			冷暗所	-	-	-	-	-	-	
			窓側光	-	-	-	-	-	±	
			40	-	-	-	-	-	-	
			40・80%RH	-	-	-	-	-	±	
鎮痙剤	コスパノンG	0.5	室温・蛍光灯下	-	-	-	-	-	-	
			冷暗所	-	-	-	-	-	-	
			窓側光	-	-	-	-	±	+	
			40	-	-	-	-	-	±	
			40・80%RH	-	-	-	-	-	±	
健胃消化剤	バルピン細粒	0.2	室温・蛍光灯下	-	-	-	-	-	-	
	SM散	1.3	室温・蛍光灯下	-	-	-	-	-	-	
	エクセラゼ顆粒	0.4	室温・蛍光灯下	-	-	-	-	-	-	
	ベリチーム顆粒	1.0	室温・蛍光灯下	-	-	-	-	-	-	
			冷暗所	-	-	-	-	-	-	
			窓側光	-	-	-	-	±	±	
			40	-	-	-	-	-	-	
			40・80%RH	-	-	-	±	+	++	
	消化性潰瘍用剤	マーズレンS顆粒	0.7	室温・蛍光灯下	-	-	-	-	-	-
				冷暗所	-	-	-	-	-	-
窓側光				-	-	-	-	+	+	
40				-	-	-	±	±	±	
40・80%RH				-	-	-	±	+	+	
アルサルミン細粒		1.2	室温・蛍光灯下	-	-	-	-	-	-	
コランチル顆粒		2.0	室温・蛍光灯下	-	-	-	-	-	-	
アランタ		1.0	室温・蛍光灯下	-	-	-	-	-	-	
メサフィリン末		1.0	室温・蛍光灯下	-	-	-	-	-	-	
アスコンプ		0.2	室温・蛍光灯下	-	-	-	-	-	-	
制酸剤	ラックビー	2.0	室温・蛍光灯下	-	-	-	-	-		
ビタミン剤	パンピタン末	0.7	室温・蛍光灯下	-	-	-	-	-	-	
			冷暗所	-	-	-	-	-	-	
			窓側光	-	-	-	±	±	±	
			40	-	-	-	-	-	-	
			40・80%RH	±	+	+	++	++	++	
その他の消化器用剤	プリンペラン細粒	0.5	室温・蛍光灯下	-	-	-	-	-		
解毒剤	タチオン散	0.5	室温・蛍光灯下	-	-	-	-	-	-	
			冷暗所	-	-	-	-	-	-	
			窓側光	-	-	-	±	±	+	
			40	-	-	-	-	-	-	
			40・80%RH	-	-	-	-	-	±	

(1981.2)

* スパカール細粒 10% 0.4g に対する配合量

5 . 溶出試験

錠剤

U S P、第 1 法、回転 100rpm、40mesh

J P 崩壊試験用第 1 液 (pH 1.2) T 80% = 約 19 分

J P 崩壊試験用第 2 液 (pH 7.5) T 80% = 約 3.5 分

6 . 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 呈色反応による確認
- (2) 吸収スペクトルによる確認

7 . 製剤中の有効成分の定量法

スパカール錠40mg : 波長 325nmにおける吸光度測定法による

スパカール細粒10% : 波長 325nmにおける吸光度測定法による

8 . 容器の材質

P T P 包装 : ポリ塩化ビニル、アルミ

バラ 包装 : 茶褐色のガラス瓶

9 . その他

なし

・ 治療に関する項目

1 . 効能又は効果

下記疾患に伴う鎮痙・利胆

胆石症、胆のう炎、胆管炎、胆道ジスキネジー、胆のう切除後症候群
慢性膵炎に伴う疼痛並びに胃腸症状の改善

2 . 用法及び用量

錠 : 通常成人には1回1錠(トレピプトンとして40mg)を1日3回食後直ちに経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

細粒 : 通常成人には1回400mg(トレピプトンとして40mg)を1日3回食後直ちに経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

3 . 臨床成績

(1) 臨床効果

錠剤・細粒剤の国内で実施された二重盲検比較試験を含む臨床試験で全般改善度評価がされた総症例3,290例の成績の概要は以下のとおりである。[再審査終了時の集計²⁾] これらの試験における1日投与量及び投与期間は、大部分の症例において、トレピプトンとして120mg/日及び2～4週間である。

疾 患	「中等度改善」以上 (%)
胆 石 症	996/1,538 (64.8)
胆 の う 炎 ・ 胆 管 炎	285/ 367 (77.7)
胆 道 ジ ス キ ネ ジ ー	445/ 649 (68.6)
胆 の う 切 除 後 症 候 群	207/ 306 (67.6)
慢 性 膵 炎	247/ 430 (57.4)
計	2,180/3,290 (66.3)

(2) 臨床薬理試験: 忍容性試験

該当資料なし

(3) 探索的試験: 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

対象疾患に対する対照薬剤との有用性，総合判定，症状改善度の比較³⁾

胆石症、胆のう・胆管炎、胆道ジスキネジー、胆のう切除後症候群の腹部あるいは背部の自発痛、胃腸症状など愁訴のある患者に対するトレピプトンの有効性、安全性および有用性に関し、本剤と作用が類似し、有効性が確認されているヒメクロモンを対照薬剤として、二重盲検試験が実施されている。

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

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・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

・ 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

ヒメクロモン
フロプロピオン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

胆嚢・胆管内圧を用量依存的に低下させる。この作用は、胆汁の総胆管、十二指腸接合部における通過抵抗の減少による。また、胆汁酸非依存の胆汁分泌促進作用を有する。これらの作用はヒメクロモン及びフロプロピオンより強い。高用量では膵管におけるセレクトロン様の水分分泌作用による膵分泌促進作用がある⁴⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) Oddi 括約筋弛緩作用

トレピプトンは、摘出腸管平滑筋標本の Oddi 括約筋に比較的選択的に作用する(ウサギ)⁵⁾

トレピプトンは、用量依存的かつ持続的に総胆管、十二指腸接合部(含 Oddi 括約筋)の通過抵抗を減少させる(イヌ)⁶⁾⁷⁾ この作用はヒメクロモン及びフロプロピオンより強い(イヌ)⁷⁾

本剤の Oddi 括約筋弛緩作用は細胞内 Ca^{2+} の Ca Store Site への取り込みを促進させることによるものと考えられている。⁸⁾

2) 胆のう・胆管内圧低下作用

トレピプトンは、胆のう・胆管内圧を低下させる。

その作用は用量依存的かつ持続的である(イヌ・ウサギ)⁶⁾⁹⁾

3) 胆汁分泌促進作用

トレピプトンは、肝細胞から毛細胆管への胆汁分泌量を胆汁酸非依存の機序で増加させる(イヌ)¹¹⁾

その作用は、ヒメクロモン、フロプロピオンより強力で持続性がある(イヌ)⁷⁾

4) 膵液分泌促進作用

トレピプトンは、高用量で膵液分泌促進作用を示す(イヌ・ラット)¹¹⁾¹²⁾ これは膵管におけるセクレチン様の水分分泌作用によりもたらされると考えられている。¹²⁾

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

スパカール錠 40mg 及び細粒 10%を健常成人男子にトレピプトンとして 40mg、1 回経口投与したとき、錠では 60 分後に、細粒では 30 分後に最高血中濃度（錠：2.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、細粒：3.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）に達するが、血中からの消失は速やかで、6 時間後には血中からほとんど消失する。¹³⁾

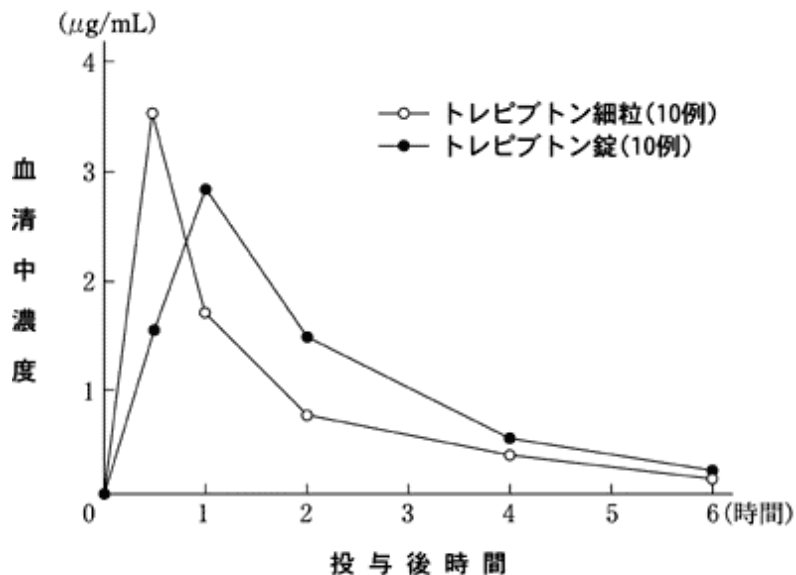
(3) 通常用量での血中濃度

単回投与

1) 薬物動態試験(1)

スパカール錠 40mg1 錠あるいはスパカール細粒 10%0.4g（トレピプトンとして 40mg）を、それぞれ健常成人男子 10 例に単回経口投与したときの血清中トレピプトン濃度は、下図のような推移を示す¹³⁾。

図 トレピプトン40mg経口投与後の血清中濃度



	錠	細粒
Tmax (hr.)	0.95	0.5
Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	2.9	3.6
AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	6.45	5.10
T _{1/2} (hr.)	1.40	1.79

2) 薬物動態試験(2)

スパカールを健康成人に20mg、40mg、60mgをそれぞれ1回経口投与した際の最高血中濃度は、投与1～2時間後に、それぞれ 1.4 µg/mL、3.1 µg/mL、及び3.9 µg/mLである。¹⁴⁾

- (4) 中毒症状を発現する血中濃度
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

94%以上(平衡透析法、ラット、イヌ、ヒト)。しかし、そのうち90%以上が遊離型である(ゲル濾過法)。

3. 吸 収

主な吸収部位は小腸である。

4. 分 布

(1) 血液 脳関門通過性

該当資料なし

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性
該当資料なし

(5) その他の組織への移行性
該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

トレピプトンをヒトに投与した場合、肝においてその大部分がグルクロン酸抱合体となる。¹⁴⁾

(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

- 6 - (2) 参照

(2) 排泄率

尿中

トレピプトン 40mg を健常成人男子に 1 回経口投与した実験では、24 時間以内に投与量の 70% が尿中に排泄され、尿中には 54% がグルクロン酸抱合体として、11% が脱アルキル化されたフェノール体として、また、5% が未変化体として排泄される。¹⁴⁾

胆汁中

トレピプトン 0.60 ~ 1.78mg/kg を T 字管を設置した胆のう摘出後の患者に 1 回経口投与した実験では、投与後 2 ~ 4 時間で最高の胆汁中濃度に達し、その後約 10 時間のうちに消失する。

胆汁中にはグルクロン酸抱合体と未変化体とが約 7 : 3 の割合で排泄され、その他の代謝物は検出限界以下である。¹⁵⁾

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

． 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

添付文書に記載なし

2． 禁忌内容とその理由

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3． 効能・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・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

添付文書に記載なし

6． 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

添付文書に記載なし

7． 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

添付文書に記載なし

(2) 併用注意とその理由

添付文書に記載なし

8． 副作用

(1) 副作用の概要

本剤の副作用集計対象となった10,648例中、161例(1.51%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。その主なものは、悪心(0.25%)、便秘(0.20%)、膨満感(0.18%)、下痢(0.17%)等の消化器症状及び発疹(0.18%)等であった。

[再審査終了時の集計]

1) 重大な副作用と初期症状

該当しない

2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	副作用の頻度	
	0.1～1%未満	0.1%未満
過敏症 ^{注1)}	発疹、瘙痒	
消化器	悪心、便秘、膨満感、下痢、胃部不快感、食欲不振、嘔吐	口渇、唾液分泌過多
肝臓		AST (GOT)、ALT (GPT)の上昇等肝機能検査値の異常
その他		めまい、頭重感、けん怠感

注1) 投与を中止すること。

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	承認時まで	承認時以降	計
調査症例数	1048	9600	10648
副作用発現症例数	79	82	161
副作用発現件数	109	110	219
副作用発現症例率(%)	7.54	0.85	1.51
副作用の種類	副作用発現件数(%)		
過敏症	17例(1.62)	16例(0.17)	33例(0.31)
発疹	7(0.67)	12(0.13)	19(0.18)
掻痒	10(0.95)	5(0.05)	15(0.14)
点状出血	0	1(0.01)	1(0.01)
消化器	67例(6.39)	58例(0.60)	125例(1.17)
悪心・嘔気	13(1.24)	14(0.15)	27(0.25)
便秘	7(0.67)	14(0.15)	21(0.20)
膨満感	15(1.43)	6(0.06)	21(0.20)
下痢・軟便	10(0.95)	8(0.08)	18(0.17)
胃部不快感	7(0.67)	9(0.09)	16(0.15)
食欲不振	3(0.29)	8(0.08)	11(0.10)
嘔吐	6(0.57)	5(0.05)	11(0.10)
口渇	1(0.10)	7(0.07)	8(0.08)
腹痛	1(0.10)	2(0.02)	3(0.03)
唾液分泌過多	2(0.19)	0	2(0.02)
口内刺激感	0	1(0.01)	1(0.01)
咽頭部不快感	0	1(0.01)	1(0.01)
げっぷ	1(0.10)	0	1(0.01)
舌のあれ	1(0.10)	0	1(0.01)
肝臓	1例(0.10)	2例(0.02)	3例(0.03)
S-GOT, S-GPT 上昇	1(0.10)	1(0.01)	2(0.02)
肝機能検査値異常	0	1(0.01)	1(0.01)
その他	24例(2.29)	15例(0.16)	39例(0.37)
めまい	4(0.38)	6(0.06)	10(0.09)
けん怠感	3(0.29)	2(0.02)	5(0.05)
頭重感	4(0.38)	3(0.03)	7(0.07)
傾眠	0	2(0.02)	2(0.02)
手足のしびれ	2(0.19)	0	2(0.02)
顔のほてり	1(0.10)	1(0.01)	2(0.02)
胸痛	1(0.10)	1(0.01)	2(0.02)
目のチカチカ	1(0.10)	0	1(0.01)
不眠	1(0.10)	0	1(0.01)
耳鳴	1(0.10)	0	1(0.01)
多汗	1(0.10)	0	1(0.01)
心室性期外収縮	1(0.10)	0	1(0.01)
心悸亢進	1(0.10)	0	1(0.01)
上室性頻拍	1(0.10)	0	1(0.01)
頻尿	1(0.10)	0	1(0.01)
髪の毛が抜け易い	1(0.10)	0	1(0.01)

社内集計 (1988)

(3) 基礎疾患, 合併症, 重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

- 1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与してはいけない。
- 2) ときに発疹、痒等があらわれることがあるので、このような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

高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすいので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

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回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) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、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

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

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. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

薬剤交付時（錠剤）：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。〕

15. その他の注意

添付文書に記載なし

16. その他

添付文書に記載なし

・ 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

トレピプトンは、平滑筋の弛緩作用により、軽度の血圧下降および心拍数の増加を示すが（ネコ、イヌ：iv：10mg/kg投与）、中枢神経系、自律神経系に対する作用はほとんど認められない（マウス、ラット、モルモット、ウサギ、ネコ、イヌ）。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

LD₅₀ (mg/kg)

投与経路	種	マウス		ラット	
	性	雄	雌	雄	雌
経口		1,340	1,310	2,450	2,600
皮下		630	625	570	600
静脈内		500	510	350	415

トレピプトンナトリウムによるLD₅₀値をトレピプトンとして換算

中毒症状

マウス、ラットとも軽度の不整呼吸、歩行失調に続いて筋の緊張度低下がみられ、伏臥状態となり正向反射が消失し、以後呼吸抑制が顕著である。死因は呼吸麻痺によるものと推定されている。

死亡動物の主な剖検所見はマウス、ラットとも肺の充血であり、生存動物では、ラットの経口投与で高用量群の脾及び副腎に充血と腸間膜血管にそった血様貯留液が散見されている。

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性

トレピプトンをラットに10, 50, 250 および 350mg/kg/日1ヵ月間経口投与した実験では、250mg/kg群の雌で赤血球数、ヘマトクリット値及びヘモグロビン量の軽度減少はみられているが、正常範囲内の変動である。

350mg/kg群では、生存例の雄に体重増加の軽度抑制、 γ_1 -グロブリン量の減少、GOT及びA/G比の上昇並びに脾胸腺重量の減少がみられ、また投与17及び18日目に死亡した雄3匹では、肺、肝及び副腎のうっ血、胃粘膜に出血がみられ、そのうち比較的死後変化が少なかった1匹についての鏡検所見では、脾組織中の細動脈の一部に血管壁各層の肥厚がみられている。雌では死亡例はなく、ヘマトクリット値の軽度減少、GOTの上昇、胸腺重量の減少、心重量の増加がみられているが、病理組織学的検査では異常所見はみられていない。

慢性毒性

トレピプトンをラットに10, 50及び250mg/kg/日、6ヵ月間経口投与(混餌法)した実験では、250mg/kg群において、雌雄とも軽度の体重増加抑制、血中カルシウム量の減少傾向が、雄ではこの他に軽度の赤血球数の減少、上腸間膜動脈並びに腹腔動脈の壁の一部に肥厚像が認められている。10及び50mg/kg群では特記すべき所見は認められていない。

(3) 生殖発生毒性試験

トレピプトンを雌雄ラットの交配前～妊娠初期(5, 15, 50mg/kg/日)、妊娠ラット及びウサギの器官形成期(5, 15, 50mg/kg/日)及びラットの周産期～授乳期(5, 15, 50mg/kg/日)に、それぞれ経口投与した実験では、受精・生殖能力、胎児の催奇形性及び出産仔の発育、分化、行動並びに生殖能力等に異常は認められていない。

(4) その他の特殊毒性

抗原性試験

トレピプトンをモルモットに間欠経口投与(総量 300mg)又はアジュバントとともに腹腔内と筋肉内へ交互に間欠注射(総量 200mg)して得られた感作血清による4時間及び8日間のPCA反応で抗体産生の有無を調べた実験では、いずれも抗原性は認められていない。

． 取扱い上の注意等に関する項目

1．有効期間又は使用期限

使用期限：3年

2．貯法・保存条件

室温保存

3．薬剤取扱い上の注意点

特になし

4．承認条件

特になし

5．包装

スパカール錠：(P T P) 100錠 (10錠×10)
105錠 (21錠×5)
1,000錠 (10錠×100)
1,050錠 (21錠×50)
(バ ラ) 1,000錠 (500錠×2)
スパカール細粒：(バ ラ) 100g

6．同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：ヒメクロモン、フロピロピオン

7．国際誕生年月日

1980年6月10日

8．製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日 2008年3月14日

1980年6月10日 (旧名称)

承認番号 スパカール錠 40mg：22000AMX00962000

スパカール細粒 10%：22000AMX00963000

スパカール錠：15500AMZ00871 (旧名称)

スパカール細粒：15500AMZ00872 (旧名称)

9. 薬価基準収載年月日

2008年06月20日

1980年12月25日(旧名称)

10. 効能・効果追加, 用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

効能・効果追加 1985年8月22日(慢性膵炎)

11. 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 1988年1月4日

12. 再審査期間

該当しない

13. 長期投与の可否

可

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

スパカール錠 40mg : 2369003F1037

スパカール細粒 10% : 2369003C1030

スパカール錠 : 2369003F1029(旧名称)

スパカール細粒 : 2369003C1022(旧名称)

15. 保険給付上の注意

該当しない

文献

1. 引用文献

- 1) Murata T. et al: Eur. J. Med. Chem. 12,17-20(1977)
- 2) ワイス株式会社集計 (臨床成績集計)
- 3) 三好秋馬他: 医学のあゆみ、105(7) 708-729(1978)
- 4) 第十五改正日本薬局方解説書 C-2849(2006)
- 5) 佐藤宏他: 武田研究所報、36(3/4) 233-238(1977)
- 6) Satoh. H. et al: Eur. J. Pharmacol, 48,309-317(1978)
- 7) 佐藤宏他: 武田研究所報、36(3/4) 225-232(1977)
- 8) 佐藤宏他: 第51回日本薬理学会総会プログラム要旨集、P174(1978)
- 9) 村田悦男他: 日本平滑筋誌、12、238-239(1976)
- 10) Satoh. H. et al: Eur. J. Pharmacol, 48, 125(1978)
- 11) 玉沢佳己他: 薬理と治療、5(12)55-62(1977)
- 12) 佐藤宏他: 武田研究所報、36(3/4) 239-242(1977)
- 13) ワイス株式会社 (体内動態)
- 14) 関 隆: 臨床薬理、8(4)485-494(1977)
- 15) 三谷政義他: 武田研究所報、36(3/4)215(1977)

2. その他の参考文献

- 1) 三浦清美他: 新薬と臨床、27(3)429-441(1978)
- 2) 織田敏次他: 臨床成人病、8(8)1139-1146(1978)
- 3) 大藤正雄他: 新薬と臨床、27(3)443-452(1978)
- 4) 長瀬正夫他: 日本外科宝函、47(1)68-71(1978)
- 5) 三好秋馬他: 新薬と臨床、27(5)831-837(1978)
- 6) 小高秀夫他: 新薬と臨床、27(8)1473-1483(1978)
- 7) 大谷麗二他: 基礎と臨床、12(8)1971-1981(1978)
- 8) 長浜遠他: 薬物療法、11(7,8)737-743(1978)
- 9) 管田文雄他: 薬理と治療、6(8)2505-2514(1978)
- 10) 奥村恂: 臨床と研究、55(8)259-267(1978)
- 11) 並木正義他: 診療と新薬、15(3)1-7(1978)
- 12) 平山千里他: 臨床と研究、55(6)311-317(1978)
- 13) 樋口次男他: 診療と新薬、15(9)2205-2217(1978)

. 参考資料

主な外国での発売状況

該当資料なし

.備考

その他の関連資料

該当資料なし