

貯 法：室温保存
有効期間：3年

胃炎・胃潰瘍治療剤

日本薬局方 テプレノンカプセル

テプレノンカプセル50mg「サワイ」

テプレノン細粒

テプレノン細粒10%「サワイ」

TEPRENONE Capsules, Fine Granules [SAWAI]

	カプセル50mg	細粒10%
承認番号	22400AMX00936000	22400AMX00937000
販売開始	1997年7月	1997年7月

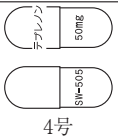
3. 組成・性状

3.1 組成

品名	テプレノンカプセル50mg「サワイ」
有効成分 [1カプセル中]	日局テプレノン 50mg
添加剤	カプセル内容物：カルメロースCa、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、ステアリン酸Mg、トコフェロール、ヒドロキシプロピルセルロース カプセル本体：酸化チタン、ゼラチン、ラウリル硫酸Na、青色1号、黄色5号

品名	テプレノン細粒10%「サワイ」
有効成分 [1g中]	日局テプレノン 100mg
添加剤	タルク、トコフェロール、二酸化ケイ素、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、D-マンニトール

3.2 製剤の性状

品名	テプレノンカプセル50mg「サワイ」
外形	 4号
剤形	硬カプセル剤
性状	頭部：灰青緑色不透明 胴部：淡橙色不透明 内容物：白色～帯黄白色の粒及び粉末
全長(mm)	14.2
重量(mg)	約160
識別コード	SW-505

品名	テプレノン細粒10%「サワイ」
剤形	細粒剤
性状	白色～帯黄白色

4. 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

6. 用法及び用量

カプセル50mg：通常成人、3カプセル(テプレノンとして150mg)を1日3回に分けて食後に経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。
細粒10%：通常成人、細粒1.5g(テプレノンとして150mg)を1日3回に分けて食後に経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。妊娠中の投与を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

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。

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

一般に、生理機能が低下していることが多い。

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、黄疸(いずれも頻度不明)

AST、ALT、 γ -GTP、Al-P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

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器		便秘、下痢、嘔気、口渇、腹痛、腹部膨満感	
肝臓	AST、ALTの上昇		
精神神経系		頭痛	
過敏症		発疹、痒痒感	
その他		総コレステロールの上昇、眼瞼の発赤・熱感	血小板減少

注)発現頻度は製造販売後調査を含む。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

<細粒>

合成ケイ酸アルミニウムとの配合により、次第に黄変し、含量が低下するので配合しないこと。

14.2 薬剤交付時の注意

<カプセル>

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

16.1.1 生物学的同等性試験

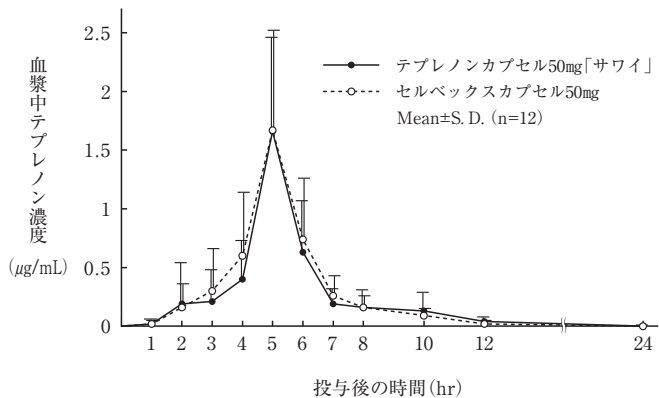
<テプレノンカプセル50mg「サワイ」>

テプレノンカプセル50mg「サワイ」とセルベックスカプセル50mgを健康成人男子にそれぞれ3カプセル(テプレノンとして150mg⁽²⁾)食後単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中テプレノン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された¹⁾。

各製剤3カプセル投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (hr)	AUC _{0-24hr} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)
テプレノンカプセル50mg「サワイ」	1.69±0.76	4.7±0.9	4.09±1.46
セルベックスカプセル50mg	1.74±0.81	4.8±0.4	4.30±1.64

(Mean ± S. D.)



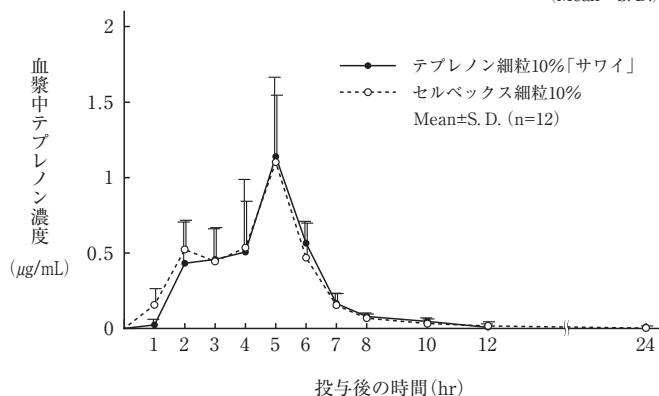
<テブレノン細粒10%「サワイ」>

テブレノン細粒10%「サワイ」とセルベックス細粒10%を健康成人男子にそれぞれ1.5g(テブレノンとして150mg²³⁾)食後単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中テブレノン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された²⁾。

各製剤1.5g投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	AUC _{0-24hr} (μg·hr/mL)
テブレノン細粒10% 「サワイ」	1.14±0.53	4.9±0.3	3.57±1.19
セルベックス細粒10%	1.15±0.39	4.9±0.3	3.71±1.05

(Mean±S. D.)



血漿中濃度ならびに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

16.2.1 食事の影響

健康成人男子(18名)にテブレノン3カプセル(テブレノンとして150mg²³⁾)をクロスオーバー法で食後30分、1時間及び3時間に経口投与し、血漿中濃度を測定し、下表に示した。血漿中濃度曲線下面積(AUC)は食後30分投与を100%とすると、食後1時間投与では変化なく、食後3時間投与では約23%低下した³⁾。

テブレノンの薬物動態パラメータ

	AUC ₀₋₂₄ (μg·hr/mL)	Cmax (μg/mL)	tmax (hr)
食後30分	4.768±1.368	2.087±1.041	5.4±0.5
食後1時間	4.858±1.434	2.274±0.930	5.1±0.6
食後3時間	3.671±1.296	1.562±0.852	4.3±0.9

(Mean±S. D., n=18)

注)150mg単回経口投与は承認外用量である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

テブレノンは細胞レベルで糖蛋白質代謝を改善し、粘膜の防御機構として胃粘液(糖蛋白質)合成・分泌を正常化し、粘膜の血流を改善することにより、攻撃因子から胃粘膜を防御しているものと考えられている。

18.2 抗潰瘍作用

ラットを用いた各種実験潰瘍(寒冷拘束ストレス、インドメタシン、アスピリン、プレドニゾロン、レセルピン、酢酸、焼灼、アスピリン-寒冷拘束ストレス)、各種実験胃粘膜病変(塩酸、アスピリン、エタノール、放射線)で、それぞれに強い抗潰瘍作用、胃粘膜病変改善作用が確認されている⁴⁾⁻⁷⁾。

更に、ラットを用いた実験で、活性酸素が関与していると考えられる compound48/80、血小板活性化因子(PAF)による胃粘膜障害を抑制することも確認されている^{8)、9)}。

18.3 胃粘液増加作用

- ・ラット由来の培養胃粘膜上皮細胞において粘液の合成・分泌を促進する¹⁰⁾。
 - ・ラットにおいて粘液を分泌する表層粘液細胞、頸細胞に分布し、これら由来の粘液量を増加させる^{11)、12)}。
 - ・ラットにおいて胃粘膜の再生・防御の主要因子である高分子糖蛋白、モルモットにおいてリン脂質の生合成酵素活性を高め、ラット及びヒトにおいてこれらの合成・分泌を促進する¹³⁾⁻¹⁶⁾。
- 更に胃液中へ重炭酸塩の分泌を高めることもラット、ウサギで確認されている¹⁷⁾。

18.4 熱ショック蛋白(HSP)誘導による細胞保護作用

モルモットにおいて、胃粘膜細胞内のHSP60、70、90を誘導し、細胞保護作用を示すことが確認されている¹⁸⁾。

18.5 胃粘膜プロスタグランジン増加作用

ラットにおいて胃粘膜プロスタグランジンE₂、I₂含量を増加させる。その機序としてはプロスタグランジン生合成酵素活性を高めることがラットで確認されている¹⁹⁾。

18.6 胃粘膜血流増加並びに改善作用

ラットにおいて胃粘膜血流を増加させ、水浸拘束ストレスによる胃粘膜血流の低下を改善する²⁰⁾。

18.7 胃粘膜保護作用

ラットにおいてエタノールによる胃粘膜障害を抑制する²¹⁾。健康成人男子においてエタノール負荷による胃粘膜障害を抑制する²²⁾。

18.8 胃粘膜増殖帯細胞の恒常性維持作用

マウスにおいてハイドロコチゾンによる胃粘膜増殖帯細胞の増殖能の低下を改善し、胃粘膜細胞増殖帯の恒常性を保つ²³⁾。

ラット酢酸潰瘍において胃粘膜新生能を賦活して欠損胃粘膜の修復を促進する²⁴⁾。

18.9 脂質過酸化抑制作用

ラットにおいて熱傷ストレス負荷による胃粘膜障害を抑制すると同時に胃粘膜中の過酸化脂質の増加を抑制する²⁵⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：テブレノン(Teprenone)

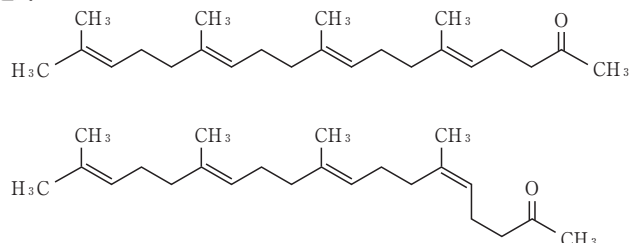
化学名：*(5E,9E,13E)-6,10,14,18-Tetramethylnonadeca-5,9,13,17-tetraen-2-one*
(5Z,9E,13E)-6,10,14,18-Tetramethylnonadeca-5,9,13,17-tetraen-2-one

本品はモノシス体及びオールトランス体からなり、その比は約2:3である。

分子式：C₂₃H₃₈O

分子量：330.55

構造式：



性状：無色～微黄色澄明の油状の液で、わずかに特異なおいがある。エタノール(99.5)、酢酸エチル又はヘキサンと混和する。水にほとんど溶けない。空気によって酸化され、徐々に黄色となる。

屈折率： n_D^{20} ：1.485～1.491

比重： d_4^{20} ：0.882～0.890

20. 取扱い上の注意

<細粒>

バラ包装はアルミ袋開封後、遮光して保存すること。(光により含量が低下することがある。)

*22. 包装

<テブレノンカプセル50mg「サワイ」>

PTP：100カプセル(10Cap×10)、1,000カプセル(10Cap×100)

バラ：1,000カプセル

<テブレノン細粒10%「サワイ」>

分包：0.5g×180包

バラ：1kg

23. 主要文献

- 1) 社内資料：生物学的同等性試験(カプセル50mg)
- 2) 社内資料：生物学的同等性試験(細粒10%)
- 3) 長谷川二郎他：消化器科、1987；7(6)：740-752
- 4) Murakami, M. et al.：Arzneim. Forsch., 1981；31-1(5)：799-804

- 5) Murakami, M. et al. : Jpn. J. Pharmacol., 1982 ; 32(5) : 921-924
- 6) 村上学他 : 消化器科, 1987 ; 7(6) : 613-616
- 7) 渡辺敦光他 : 消化器科, 1987 ; 7(6) : 623-630
- 8) 小林隆他 : Ulcer Research, 1994 ; 21(1) : 66-69
- 9) 佐藤泰男他 : Prog. Med., 1992 ; 12(3) : 583-586
- 10) Terano, A. et al. : Digestion, 1986 ; 33(4) : 206-210
- 11) 中村正彦他 : Prog. Med., 1990 ; 10(3) : 561-568
- 12) 滝内比呂也他 : 臨牀と研究, 1993 ; 70(11) : 3666-3670
- 13) 内田秀一他 : 医学のあゆみ, 1987 ; 143(7) : 605-606
- 14) 西崎朗他 : 日本消化器病学会雑誌, 1990 ; 87(10) : 2352-2357
- 15) Oketani, K. et al. : Jpn. J. Pharmacol., 1983 ; 33(3) : 593-601
- 16) 青野充他 : 日本消化器病学会雑誌, 1984 ; 81(S.) : 2389
- 17) Pappas, T. N. et al. : Gastroenterology, 1986 ; 90(5) : 1578
- 18) Hirakawa, T. et al. : Gastroenterology, 1996 ; 111(2) : 345-357
- 19) 松田泰行他 : 基礎と臨牀, 1989 ; 23(17) : 6823-6827
- 20) 中村紀夫他 : 臨牀と研究, 1984 ; 61(5) : 1533-1541
- 21) Terano, A. et al. : Digestion, 1986 ; 35(3) : 182-188
- 22) Arakawa, T. et al. : Digestion, 1988 ; 39(2) : 111-117
- 23) 村上学他 : 日本薬理学雑誌, 1982 ; 79(6) : 591-597
- 24) Kohli, Y. et al. : 京都府立医科大学雑誌, 1991 ; 100(6) : 637-644
- 25) 竹村俊樹他 : 臨牀薬理, 1989 ; 20(1) : 97-98

*** 24. 文献請求先及び問い合わせ先**

沢井製薬株式会社 医薬品情報センター
〒532-0003 大阪市淀川区宮原5丁目2-30
TEL : 0120-381-999 FAX : 06-7708-8966

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

沢井製薬株式会社
大阪市淀川区宮原5丁目2-30