

| | | | |
|------|---------------|---------------|---------------|
| | 錠5mg | 錠10mg | 錠20mg |
| 承認番号 | 21900AMX00163 | 21900AMX00164 | 21800AMZ10325 |
| 販売開始 | 1996年12月 | 1996年12月 | 2006年9月 |

セロトニン作動性抗不安薬
タンドスピロンクエン酸塩錠

劇薬
処方箋医薬品^注

セディール[®]錠 5mg
セディール[®]錠 10mg
セディール[®]錠 20mg
Sediell[®] Tablets

貯法：室温保存

有効期間：3年

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

3. 組成・性状

3.1 組成

| 販売名 | セディール錠5mg | セディール錠10mg | セディール錠20mg |
|------|---|---|---------------------|
| 有効成分 | 1錠中タンドスピロンクエン酸塩5mg | 1錠中タンドスピロンクエン酸塩10mg | 1錠中タンドスピロンクエン酸塩20mg |
| 添加剤 | 乳糖水和物、トウモロコシデンプン、カルメロースカルシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、濃グリセリン、酸化チタン、カルナウバロウ、黄色三二酸化鉄 | 乳糖水和物、トウモロコシデンプン、カルメロースカルシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、濃グリセリン、酸化チタン、カルナウバロウ | |

3.2 製剤の性状

| 販売名 | セディール錠5mg | セディール錠10mg | セディール錠20mg |
|-------|---|---|---|
| 色・剤形 | 淡黄色のフィルムコート錠 | 白色のフィルムコート錠 | 白色の割線入りのフィルムコート錠 |
| 外形 |  |  |  |
| 大きさ | 直径(mm) 約6.1 厚さ(mm) 約2.7 重さ(mg) 約82 | 直径(mm) 約6.1 厚さ(mm) 約2.7 重さ(mg) 約82 | 直径(mm) 約8.1 厚さ(mm) 約3.1 重さ(mg) 約163 |
| 識別コード | ◆034 | ◆044 | DS047 |

4. 効能又は効果

- 神経症における抑うつ、恐怖
- 心身症(自律神経失調症、本態性高血圧症、消化性潰瘍)における身体症候ならびに抑うつ、不安、焦躁、睡眠障害

6. 用法及び用量

通常、成人にはタンドスピロンクエン酸塩として1日30mgを3回に分け経口投与する。

なお、年齢・症状により適宜増減するが、1日60mgまでとする。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 1 本剤の使用にあたっては、高度の不安症状を伴う患者の場合効果があらわれにくいので、慎重に症状を観察する等注意すること。
- 2 眠気・めまい等が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。
- 3 ベンゾジアゼピン系誘導体とは交差依存性がないため、ベンゾジアゼピン系誘導体から直ちに本剤に切り替えると、ベンゾジアゼピン系誘導体の退薬症候が引き起こされ、症状が悪化することがあるので、前薬を中止する場合は徐々に減量する等注意すること。動物実験(ラット)で、ジアゼパム連続投与後休薬により起こ

る体重減少に対し、60mg/kg/日及び200mg/kg/日経口投与で抑制作用を示さず、ベンゾジアゼピン系誘導体との交差依存性は認められなかった。

〈神経症〉

8.4 罹病期間が長い(3年以上)例や重症例あるいは他剤(ベンゾジアゼピン系誘導体)での治療効果が不十分な例等の治療抵抗性の患者に対しては効果があらわれにくい。1日60mgを投与しても効果が認められないときは、漫然と投与することなく、中止すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 脳に器質的障害のある患者

本剤の作用が強くあらわれるおそれがある。

9.1.2 中等度又は重篤な呼吸不全のある患者

症状が悪化するおそれがある。

9.1.3 心障害のある患者

症状が悪化するおそれがある。

9.1.4 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者

悪性症候群が起こりやすい。[11.1.3参照]

9.2 腎機能障害患者

高い血中濃度が持続するおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

高い血中濃度が持続するおそれがある。

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のみ投与すること。

9.5.1 動物実験(ラット)において、母獣に死亡が認められる投与量(200mg/kg)で胎児に波状肋骨の増加が報告されている。

9.5.2 妊娠前・妊娠初期投与試験

SD系ラット(雄、雌)に8、20、50、80mg/kg/日連続経口投与した試験で、50mg/kg/日以上で性周期の異常、受胎率の低下、着床率の低下、胎児体重の低値が認められた¹⁾。

9.5.3 器官形成期投与試験

SD系ラットに13、32、80、200mg/kg/日連続経口投与した催奇形性試験で、80mg/kg/日以上で胎児体重の低値が、200mg/kg/日で生後修復するといわれている波状肋骨の増加が認められた。同じく、SD系ラットに8、20、50、80mg/kg/日連続経口投与した器官形成期投与試験で、80mg/kg/日で胎児及び出生児体重の低値が認められた。

また、ウサギに38、75、150mg/kg/日連続経口投与した試験では、150mg/kg/日で胎児体重の低値が認められた¹⁾。

9.5.4 周産期・授乳期投与試験

SD系ラットに8、20、50mg/kg/日連続経口投与した試験で、50mg/kg/日で出生児の生後発育の抑制が認められた¹⁾。

9.5.5 胎児への移行

妊娠ラットに¹⁴C-タンドスピロンを20、100mg/kg 1回経口投与した場合、胎児に母体血漿と同程度の放射能が認められた²⁾。

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。哺育中のラットに¹⁴C-タンドスピロンを20、100mg/kg 1回経口投与した場合、乳汁中に血漿中濃度の2.1～2.6倍の放射能の移行が認められた²⁾。

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

低用量(例えば1日15mg)から投与を開始するなど注意すること。外国における高用量(90mg/日)^{注)}を用いた体内薬物動態試験で若年者に比べ高い血中濃度を示した。

注)本剤の承認された1日最大用量は60mgである。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|----------------------|--------------------------------------|
| ブチロフェノン系薬剤 ハロペリドール ブロムペリドール スピペロン 等 [18.6.2参照] | 錐体外路症状を増強することがある。 | 本剤の弱い抗ドパミン作用が、ブチロフェノン系薬剤の作用を増強する。 |
| カルシウム拮抗剤 ニカルジピン アムロジピン ニフェジピン 等 | 降圧作用を増強することがある。 | 本剤のセロトニン受容体を介した中枢性の血圧降下作用が降圧作用を増強する。 |
| セロトニン再取り込み阻害作用を有する薬剤 フルボキサミン パロキセチン ミルナシプラン トラゾドン 等 [11.1.2参照] | セロトニン症候群があらわれることがある。 | 併用により、セロトニン作用が増強するおそれがある。 |

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、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがある。

11.1.2 セロトニン症候群(頻度不明)

興奮、ミオクロヌス、発汗、振戦、発熱等を主症状とするセロトニン症候群があらわれることがあるので、これらの症状が出現した場合には、投与を中止し、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。[10.2参照]

11.1.3 悪性症候群(頻度不明)

抗精神病薬、抗うつ薬等との併用、あるいは本剤の急激な減量・中止により、悪性症候群があらわれることがある。発熱、意識障害、強度の筋強剛、不随意運動、発汗、頻脈等があらわれた場合には、体冷却、水分補給等の適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CKの上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。[9.1.4参照]

注)発現頻度は使用成績調査を含む。

11.2 その他の副作用

| | 1%以上 | 0.1～1%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|-------|------|---------------------------|----------------------|------|
| 精神神経系 | 眠気 | めまい、ふらつき、頭痛、頭重、不眠 | 振戦、パーキンソン様症状 | 悪夢 |
| 肝臓 | | AST、ALT、 γ -GTPの上昇 | ALPの上昇 | |
| 循環器系 | | 動悸 | 頻脈、胸内苦悶 | |
| 消化器系 | | 悪心、食欲不振、口渴、腹部不快感、便秘 | 嘔吐、胃痛、胃のもたれ、腹部膨満感、下痢 | |

| | 1%以上 | 0.1～1%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|-----|------|---------------------------|--|------|
| 過敏症 | | | 発疹、じん麻疹、そう痒感 | |
| その他 | | 倦怠感、脱力感、気分不快、四肢のしびれ、目のかすみ | 悪寒、ほてり(顔面紅潮、灼熱感等)、多汗(発汗、寝汗等)、BUNの上昇、尿中NAGの上昇、好酸球増加、CKの上昇 | 浮腫 |

注)発現頻度は使用成績調査を含む。

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

16.1.1 単回投与

健康成人6例に20mgを食後あるいは絶食時に単回経口投与した場合、未変化体の血清中濃度は投与0.8～1.4時間後に最高値に達し、血清中半減期は1.2～1.4時間であった³⁾。[16.2参照]

| 投与量 | 投与条件 | T _{max} (hr) | C _{max} (ng/mL) | AUC (ng·hr/mL) | T _{1/2} (hr) |
|-------|------|--------------------------|-----------------------------|-------------------|--------------------------|
| 20 mg | 絶食 | 0.8±0.1 | 3.2±0.6 | 8.2±2.1 | 1.2 |
| | 食後 | 1.4±0.3 | 2.9±0.7 | 11.5±3.1 | 1.4 |

16.1.2 反復投与

健康成人6例に1回10mg、1日3回、5日間連続経口投与した場合、投与開始後、1、3及び5日目の血清中未変化体濃度は単回投与時と同様の推移を示し、投与休止により速やかに消失し、蓄積性は認められなかった³⁾。

また、心身症患者及び神経症患者10例に30又は60mg/日を連続経口投与した場合、血清中未変化体濃度は健康成人と同様の推移を示し、蓄積性はないと考えられた⁴⁾。

16.2 吸収

健康成人6例に20mgを食後あるいは絶食時に単回経口投与した場合、食事による影響はほとんど認められなかった³⁾。[16.1.1参照]

16.4 代謝

健康成人6例に¹⁴C-タンドスピロン30mgを1回経口投与した場合、吸収されたタンドスピロンは尿中に排泄されるまでにほとんど完全に代謝された。また、糞中の未変化体も0.3～3.5%とわずかで、大部分は代謝を受けて胆汁中等に排泄された。ヒトにおける主な代謝経路は、ブチレン鎖の開裂とノルボルナン環及びピリミジニル環の水酸化であった(外国人データ)。

ヒト肝マイクロソームを用いた *in vitro* 試験により、タンドスピロンの代謝にはCYP3A4及びCYP2D6が関与していることが確認された。

16.5 排泄

健康成人6例に¹⁴C-タンドスピロン30mgを1回経口投与した場合、投与後7日までに投与放射能の70%が尿中に、21%が糞中に排泄された(外国人データ)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験

二重盲検比較試験を含む臨床試験成績の概要は次のとおりであった⁵⁾ -17)。

〈心身症〉

| 疾患名 | 用量 | 有効率(「中等度改善」以上) |
|---------|------------------------|------------------|
| 自律神経失調症 | 30mg未満/日 ^{注)} | 49.1% (26例/53例) |
| | 30mg以上60mg未満/日 | 62.0% (85例/137例) |
| | 60mg/日 | 87.5% (7例/8例) |
| 本態性高血圧症 | 30mg未満/日 ^{注)} | 74.5% (73例/98例) |
| | 30mg以上60mg未満/日 | 75.8% (75例/99例) |
| 消化性潰瘍 | 30mg未満/日 ^{注)} | 100.0% (1例/1例) |
| | 30mg以上60mg未満/日 | 76.5% (13例/17例) |
| | 60mg/日 | 80.0% (12例/15例) |

〈神経症〉

| 用量 | 有効率(「中等度改善」以上) |
|-------------------------|-------------------|
| 30mg未満/日 ²³⁾ | 37.2% (64例/172例) |
| 30mg以上60mg未満/日 | 48.3% (129例/267例) |
| 60mg/日 | 47.2% (51例/108例) |

また、二重盲検比較試験によって本剤の有用性が認められている。

注)本剤の承認された1日用量は30~60mgである。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

ジアゼパムを対照とした二重盲検比較試験において、各種依存性調査票を用いた詳細な検討で、本剤は薬物依存性を示す訴えがジアゼパムに比べ有意に少なかった^{9)、10)}。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

脳内セロトニン受容体のサブタイプの1つである5-HT_{1A}受容体を選択的に作用することにより、抗不安作用や心身症モデルにおける改善効果を示すと考えられる¹⁸⁾。

また、抗うつ作用の主な発現機序は、セロトニン神経終末のシナプス後5-HT₂受容体密度の低下が関与していると推定される。

18.2 抗不安作用

臨床における抗不安作用の指標となるコンフリクト試験で、ジアゼパムと同等の効力を示す^{19)、20)}(ラット)。

18.3 抗うつ作用

従来の三環系抗うつ薬が有する生体アミンの神経終末への再取り込み阻害作用は示さないが(ラット)、臨床における抗うつ作用の指標となる嗅覚球摘出ラットのマウス攻撃行動(ムリサイド)の抑制、オペラント試験における強化数の増加(ラット)、また、強制水泳試験での無動時間の短縮(ラット)等の作用が認められている^{19)、21)、22)}。

18.4 心身症モデルにおける昇圧反応抑制作用、血漿中レニン活性上昇抑制作用、胃潰瘍発生抑制作用、摂食低下抑制作用

視床下部刺激による昇圧反応(ネコ)、電撃ショックストレス負荷による血漿中レニン活性の上昇(ラット)を抑制する^{19)、23)}。

また、心理的ストレス負荷による胃潰瘍の発生(マウス)、水浸拘束ストレス負荷による摂食低下(ラット)を抑制する^{19)、24)}。

18.5 筋弛緩作用、麻酔増強作用、自発運動抑制作用、協調運動抑制作用、抗けいれん作用

臨床における眠気、ふらつき、過度の鎮静に結びつく筋弛緩作用(マウス、ラット)、麻酔増強作用(マウス)、自発運動抑制作用(マウス)、協調運動抑制作用(マウス、ラット)をほとんど示さず、また抗けいれん作用(マウス)もほとんど認められていない²⁵⁾。

18.6 薬力学的薬物相互作用

18.6.1 ベンゾジアゼピン系誘導体との併用で、相互に抗不安作用を増強するが、抗けいれん作用、麻酔増強作用や協調運動抑制作用には影響は認められていない¹⁹⁾(ラット)。

18.6.2 プチロフェノン系誘導体との併用で、抗ドパミン作用を軽度で増強することが認められている¹⁹⁾(ラット)。^[10.2参照]

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：タンドスピロンクエン酸塩(Tandospirone Citrate)

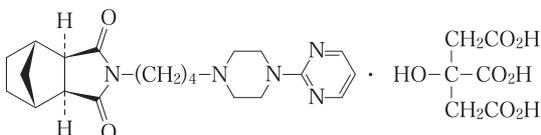
化学名：(1*R**, 2*S**, 3*R**, 4*S**)-*N*-[4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]butyl]-2, 3-bicyclo[2.2.1]heptanedicarboximide dihydrogen citrate

分子式：C₂₁H₂₉N₅O₂・C₆H₈O₇

分子量：575.61

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。酢酸(100)に溶けやすく、水又はメタノールにやや溶けにくく、エタノール(95)に溶けにくく、イソプロピルアミン又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

化学構造式：



融点：約169°C(分解)

分配係数：1.0(1-オクタノール：水系、pH5)

51.2(1-オクタノール：水系、pH7)

193(1-オクタノール：水系、pH9)

22. 包装

〈セティール錠5mg〉

100錠[10錠(PTP)×10]

500錠[10錠(PTP)×50]

500錠[瓶、バラ]

〈セティール錠10mg〉

100錠[10錠(PTP)×10]

500錠[10錠(PTP)×50]

1,000錠[10錠(PTP)×100]

500錠[瓶、バラ]

〈セティール錠20mg〉

100錠[10錠(PTP)×10]

500錠[瓶、バラ]

23. 主要文献

- 1)河南 昇ほか：基礎と臨床。1992；26：1803-1823
- 2)水野佳子ほか：基礎と臨床。1992；26：1903-1945
- 3)中島光好ほか：基礎と臨床。1992；26：4143-4165
- 4)筒井末春ほか：基礎と臨床。1992；26：4252-4263
- 5)筒井末春ほか：基礎と臨床。1992；26：4265-4288
- 6)村崎光邦ほか：臨床評価。1992；20：259-293
- 7)筒井末春ほか：基礎と臨床。1992；26：4289-4309
- 8)長田洋文ほか：基礎と臨床。1992；26：4311-4350
- 9)木村政資ほか：臨床評価。1992；20：225-257
- 10)村崎光邦ほか：臨床評価。1992；20：295-329
- 11)菊池長徳ほか：基礎と臨床。1992；26：4351-4367
- 12)筒井末春ほか：基礎と臨床。1992；26：4217-4225
- 13)工藤義雄ほか：基礎と臨床。1992；26：4191-4201
- 14)村崎光邦ほか：基礎と臨床。1992；26：4203-4216
- 15)木村政資ほか：基礎と臨床。1992；26：4239-4251
- 16)兼本成斌ほか：基礎と臨床。1992；26：4227-4238
- 17)筒井末春ほか：基礎と臨床。1992；26：5475-5492
- 18)清水宏志ほか：Jap. J. Pharmacol. 1988；46：311-314
- 19)清水宏志ほか：基礎と臨床。1992；26：1681-1695
- 20)清水宏志ほか：Jap. J. Pharmacol. 1992；58：283-289
- 21)龍野 徹ほか：Pharmacol. Biochem. Behav. 1989；32：1049-1055
- 22)S. Wieland., et al. : Psychopharmacol. 1990；101：497-504
- 23)辻 良三ほか：Arch. int. Pharmacodyn. 1991；311：131-143
- 24)原 千高ほか：薬物・精神・行動。1989；9：110-110
- 25)清水宏志ほか：Jap. J. Pharmacol. 1987；45：493-500

24. 文献請求先及び問い合わせ先

住友ファーマ株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町2-6-8

くすり情報センター
TEL 0120-034-389

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

住友ファーマ株式会社

大阪市中央区道修町2-6-8