

貯 法：室温保存
有効期間：3年

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

タンドスピロンクエン酸塩錠 5mg「アメル」
タンドスピロンクエン酸塩錠 10mg「アメル」
タンドスピロンクエン酸塩錠 20mg「アメル」

Tandospirone Citrate Tablets [AMEL]

劇薬

処方箋医薬品

注意-医師等の処方箋により使用すること

	錠5mg	錠10mg	錠20mg
承認番号	22000AMX01107	22000AMX01108	22100AMX01902
販売開始	2008年7月	2008年7月	2009年11月

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	タンドスピロンクエン酸塩錠 5mg「アメル」	タンドスピロンクエン酸塩錠 10mg「アメル」
有効成分	1錠中、タンドスピロンクエン酸塩 5mg を含有する。	1錠中、タンドスピロンクエン酸塩 10mg を含有する。
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、カルメロースカルシウム、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、カルメロースカルシウム、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、酸化チタン、カルナウバロウ

販売名	タンドスピロンクエン酸塩錠 20mg「アメル」
有効成分	1錠中、タンドスピロンクエン酸塩 20mg を含有する。
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、カルメロースカルシウム、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、酸化チタン、カルナウバロウ

3.2 製剤の性状

販売名	剤形・色	外形・大きさ等	識別コード
タンドスピロンクエン酸塩錠 5mg「アメル」	フィルムコーティング錠		KW TAN /5
	淡黄色	直径：約 6.2mm 厚さ：約 2.6mm 質量：約 80.0mg	
タンドスピロンクエン酸塩錠 10mg「アメル」	フィルムコーティング錠		KW TAN /10
	白色	直径：約 6.2mm 厚さ：約 2.6mm 質量：約 80.0mg	
タンドスピロンクエン酸塩錠 20mg「アメル」	割線入りフィルムコーティング錠		KW TAN /20
	白色～帯黄白色	直径：約 8.2mm 厚さ：約 3.1mm 質量：約 158.4mg	

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〉

- 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。
- 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。
- 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〉

- 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

- 合併症・既往歴等のある患者
 - 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。
 - 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。
 - 心障害のある患者
症状が悪化するおそれがある。
 - 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者
悪性症候群が起りやすい。[11.1.3 参照]
- 腎機能障害患者
高い血中濃度が持続するおそれがある。
- 肝機能障害患者
高い血中濃度が持続するおそれがある。
- 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。

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/日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/日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 プロムペリドール スピペロン 等 [18.2 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、口渇、腹部不快感、便秘	嘔吐、胃痛、胃のもたれ、腹部膨満感、下痢	
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 生物学的同等性試験

タンドスピロンクエン酸塩錠10mg「アメル」とセディール錠10mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（タンドスピロンクエン酸塩として10mg）をタンドスピロンクエン酸塩安定同位体を溶解させた水溶液（10mg/100mL）100mLとともに健康成人男子に絶食単回経口投与し、直ちに水100mLで共洗い後服用して、血漿中未変化体（¹²C-タンドスピロン）濃度及び血漿中安定同位体未変化体（¹³C-タンドスピロン）濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（r-AUC、r-Cmax）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log（0.80）～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³⁾。

薬物動態パラメータ (生物学的同等性)

	参考パラメータ	
	AUC _(0→12) (ng・hr/mL) ※1)	Cmax (ng/mL) ※1)
	AUC _(0→12) (ng・hr/mL) ※2)	Cmax (ng/mL) ※2)
タンドスピロンクエン酸塩錠 10mg 「アメル」	2.43±2.30	1.16±1.07
セディール錠 10mg	3.18±1.98	1.58±1.10
	1.90±1.22	1.13±0.92
	2.82±1.05	1.63±0.79

(Mean±S.D., n = 15)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	r-AUC _(0→12) ※3)	r-Cmax ※4)	Tmax (hr) ※5)	T _{1/2} (hr) ※5)
			Tmax (hr) ※6)	T _{1/2} (hr) ※6)
タンドスピロンクエン酸塩錠 10mg 「アメル」	0.67±0.19	0.63±0.24	0.97±0.53	2.41±0.30
			0.44±0.21	2.33±0.33
セディール錠 10mg	0.63±0.18	0.63±0.22	0.57±0.25	2.53±0.52
			0.38±0.10	2.45±0.47

(Mean±S.D., n = 15)

※1) ¹²C-タンドスピロン濃度測定時の AUC_(0→12), Cmax

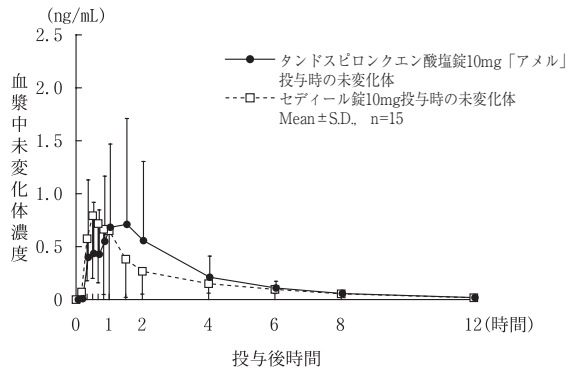
※2) ¹³C-タンドスピロン濃度測定時の AUC_(0→12), Cmax

※3) r-AUC_(0→12) = ¹²C-タンドスピロンの AUC_(0→12) / ¹³C-タンドスピロンの AUC_(0→12)

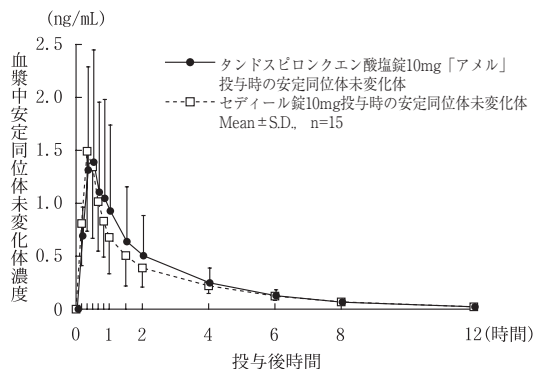
※4) r-Cmax = ¹²C-タンドスピロンの Cmax / ¹³C-タンドスピロンの Cmax

※5) ¹²C-タンドスピロン濃度測定時の Tmax, T_{1/2}

※6) ¹³C-タンドスピロン濃度測定時の Tmax, T_{1/2}



血漿中未変化体 (¹²C-タンドスピロン) 濃度 (生物学的同等性)



血漿中安定同位体未変化体 (¹³C-タンドスピロン) 濃度 (生物学的同等性)

血漿中濃度並びに r-AUC、r-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。

16.8 その他

タンドスピロンクエン酸塩錠 5mg 「アメル」及びタンドスピロンクエン酸塩錠 20mg 「アメル」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン (平成 18 年 11 月

24 日薬食審査発第 1124004 号)」に基づき、タンドスピロンクエン酸塩錠 10mg 「アメル」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた⁴⁾。

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⁵⁾。

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 薬力学的薬物相互作用

ブ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 to 増強することが認められている⁶⁾ (ラット)。[10.2 参照]

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名

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

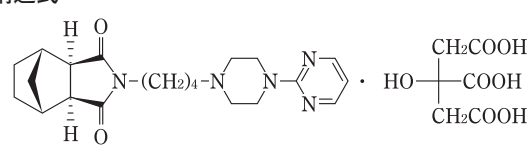
分子量

575.61

性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。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) に溶けにくい。

構造式



22. 包装

〈タンドスピロンクエン酸塩錠 5mg 「アメル」〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

〈タンドスピロンクエン酸塩錠 10mg 「アメル」〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

500 錠 [10 錠 (PTP) × 50]

500 錠 [瓶、バラ]

〈タンドスピロンクエン酸塩錠 20mg 「アメル」〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

23. 主要文献

- 1) 河南昇, 他: 基礎と臨床. 1992; 26: 1803-1823
- 2) 水野佳子, 他: 基礎と臨床. 1992; 26: 1903-1945
- 3) 田中孝典, 他: 新薬と臨床. 2008; 57 (6): 936 [錠 10mg]
- 4) 社内資料: 生物学的同等性試験 (溶出挙動比較)
- 5) 清水宏志, 他: Jap. J. Pharmacol. 1988; 46: 311-314
- 6) 清水宏志, 他: 基礎と臨床. 1992; 26: 1681-1695

24. 文献請求先及び問い合わせ先

共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口
〒 530-0005 大阪市北区中之島 3-2-4

☎ 0120-041-189

FAX 06-6121-2858

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

共和薬品工業株式会社

大阪市北区中之島 3-2-4