

経口脊髄小脳変性症治療剤
日本薬局方

タルチレリン口腔内崩壊錠

セレジスト®OD錠5mg

CEREDIST®OD Tablets 5mg

処方箋医薬品^(注)

貯法：室温保存、開封後は湿気を避けて保存のこと
使用期限：外箱に使用期限を表示
注意：自動分包機には適さない[通常の錠剤に比べてやわらかい]
注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22100AMX01070
薬価収載	2009年9月
販売開始	2009年10月
再審査結果	2012年6月

【組成・性状】

販売名	セレジストOD錠5mg
成分・含量 (1錠中)	日局 タルチレリン水和物 5mg
添加物	ステアリン酸マグネシウム、ポビドン、 D-マンニトール
剤形	素錠(口腔内崩壊錠、割線入)
色調	白色
外形	
サイズ(mm)	直径：7.0 厚さ：3.0
重さ(g)	0.11
識別コード	TA142

【効能・効果】

脊髄小脳変性症における運動失調の改善

【効能・効果に関連する使用上の注意】

運動失調を呈する類似疾患が他にも知られていることから、病歴の聴取及び全身の理学的所見に基づいた確定診断のうえ投与を行うこと。

【用法・用量】

通常、成人にはタルチレリン水和物として1回5mg、1日2回(朝、夕)食後に経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

本剤は口腔内で速やかに崩壊することから唾液のみ(水なし)でも服用可能であるが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する製剤ではないため、崩壊後は唾液又は水で飲み込むこと。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 腎機能障害のある患者[重度の腎機能障害患者1名で血漿中濃度が約4.2倍上昇したことから、腎機能障害患者に対しては慎重に投与すること。]
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

2. 重要な基本的注意

内分泌異常のある患者については臨床症状を観察し、必要に応じて血中ホルモン濃度(TSH、プロラクチン等)を測定することが望ましい。

3. 副作用

臨床試験(治験[セレジスト錠5mg(普通錠)])：総症例694例中、64例(9.22%)82件に副作用が、また、総評価例数659例中、70例(10.6%)122件に臨床検査値異常が認められている。
使用成績調査[セレジスト錠5mg(普通錠)](再審査終了時)：総症例3,152例中、271例(8.60%)363件に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。
特定使用成績調査(長期使用に関する調査)[セレジスト錠5mg(普通錠)](再審査終了時)：総症例2,252例中、107例(4.75%)129件に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。
なお、次の副作用は上記の試験、調査あるいは自発報告等で認められたものである。

(1) 重大な副作用

- 痙攣(1%未満)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など適切な処置を行うこと。
- 発熱、無動緘黙、筋強剛、脱力、頻脈、血圧の変動等を症状とする**悪性症候群**(1%未満)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し、体冷却、水分補給などの適切な処置を行うこと。また、本症発症時には、白血球の増加や血清CK(CPK)の上昇があらわれることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下があらわれることがある。
- AST(GOT)、ALT(GPT)、A ℓ -P、LDH、 γ -GTPの上昇等を伴う**肝機能障害**(1%未満)や**黄疸**(1%未満)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。

(2) 重大な副作用(類薬)

- 一過性の血圧低下、意識喪失等の**ショック様状**があらわれることがある。
- 下垂体腺腫患者に投与した場合、頭痛、視力・視野障害等を伴う**下垂体卒中**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外科的治療など適切な処置を行うこと。
- 血小板減少**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。

(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	0.1~5%未満	0.1%未満
血液		赤血球減少、ヘモグロビン減少	
循環器		血圧及び脈拍数の変動、動悸	
消化器		悪心、嘔吐、下痢、食欲不振、胃部不快感、胃炎、腹痛、口渇、便秘	舌炎
肝臓		AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、A ℓ -P、LDH、トリグリセリド、総コレステロールの上昇	
腎臓		BUNの上昇	
精神神経系		頭痛、めまい、ふらつき、振戦	しびれ、眠気、頭がボーっとする、不眠
過敏症		発疹、そう痒	
内分泌		TSHの変動、甲状腺ホルモン(T ₃ 、T ₄)、プロラクチンの上昇	女性化乳房
その他		CK(CPK)の上昇、血糖上昇、熱感、倦怠感、頻尿	脱毛

4. 高齢者への投与

本剤は主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、用量に注意して投与すること。

5. 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。〔動物実験で乳汁中に移行することが報告されている。〕

6. 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(低出生体重児、新生児、乳児には使用経験がなく、幼児、小児には使用経験が少ない)。

7. 適用上の注意

(1) 薬剤交付時：

- 1) 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、更には穿孔を起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。〕
- 2) 本剤は吸湿性を有するため、服用直前にPTPシートから取り出すよう指導すること。
- 3) 欠けや割れが生じた場合は全量服用するよう指導すること。

(2) 服用時：

- 1) 本剤は舌の上のにせ唾液を浸潤させると唾液のみで崩壊するので、水なしで服用することが可能である。また、水で服用することも可能である。
- 2) 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用しないこと。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度^{1)~3)}

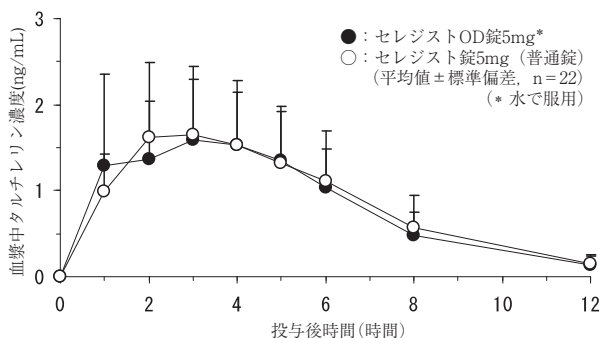
健康成人男子にセレジストOD錠5mgとセレジスト錠5mg〔セレジスト錠5mg(普通錠)〕を単回経口投与した時、血漿中タルチレリン濃度は以下のとおりであり、セレジストOD錠5mgは、セレジスト錠5mg〔セレジスト錠5mg(普通錠)〕と生物学的に同等であることが確認された。

投与製剤	Tmax** (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-12hr} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
セレジストOD錠5mg*	3.0(1.0-5.0)	2.1±1.0	10.4±3.8	2.0±0.5
セレジスト錠5mg(普通錠)	3.0(2.0-6.0)	2.0±0.9	10.7±4.6	2.0±0.3

(平均値±標準偏差, n=22)

* 水で服用

** 中央値(最小-最大)



健康成人男子にタルチレリン水和物錠〔セレジスト錠5mg(普通錠)〕0.5~40mgを単回経口投与した時の血漿タルチレリン濃度は投与後約3時間で最高血漿中濃度(0.15ng/mL~10.81ng/mL)に達し、消失半減期はおよそ2時間であった。Cmax及びAUCは用量に比例して増加し、Tmax及びt_{1/2}は投与量にかかわらずほぼ一定値を示した。2.5mg1日2回あるいは5mg1日1回の2週間の反復投与によっても蓄積性は認められず、投与初日と14日目の血漿中濃度推移に差はみられなかった。また、タルチレリン水和物錠5mgを空腹時及び食後に単回投与した時の血漿タルチレリン濃度のCmaxは食後で空腹時のおよそ77%、AUCでも75%と食後で低下がみられた。

2. 代謝排泄¹⁾〔セレジスト錠5mg(普通錠)〕

血漿及び尿中に代謝物としてプロリンアミドから脱アミノしたアシド体が認められ、尿中排泄量はともに投与量の1~2%であった。

3. 血漿蛋白結合率〔セレジスト錠5mg(普通錠)〕

健康成人男子に5mg錠を単回経口投与した場合、投与3及び6時間後の血漿蛋白へのタルチレリンの結合は認められなかった。

【臨床成績】

1. 臨床効果⁴⁾〔セレジスト錠5mg(普通錠)〕

脊髄小脳変性症427例を対象に、プラセボを対照とした最長1年間投与の二重盲検群間比較試験の結果、投与28週後の種々の運動失調検査では明確な差を認めないが、主たる評価項目である全般改善度及び運動失調検査概括改善度で、本剤は有意にプラセボに優れることが示された。また、28週後のKaplan-Meier法による累積悪化率はセレジスト錠投与群27.7%、プラセボ投与群41.7%であり、その差は有意であった。なお、投与1年後までの全般改善度(悪化率)のlog-rank検定では、プラセボとの差を認めなかった。

2. 高齢者(65歳以上)への投与〔セレジスト錠5mg(普通錠)〕

65歳以上の使用経験は96例であり、副作用は14例(14.6%)、18件であり、主な副作用は胃部不快感、食欲不振、めまい、ふらつき、頭痛などであった。

【薬効薬理】

1. 運動失調改善作用^{5~7)}

- 1) 遺伝性運動失調マウスであるRolling Mouse Nagoyaに対してタルチレリン水和物(1mg/kg、経口投与)は、転倒指数(転倒回数/自発運動量)を改善するとともに、脳幹腹側被蓋野の低下していた脳グルコース代謝率を正常レベルへ上昇させた(3mg/kg、腹腔内投与)。
- 2) 3-アセチルピリジンによる運動失調ラットに対してタルチレリン水和物(3mg/kg、経口投与)は、運動失調(歩行速度、歩長、歩角)を改善した。なお、この効果は興奮性アミノ酸拮抗薬により消失した。
- 3) ラットを用いた毒性試験では、1.5mg/kg、経口投与以上で薬効に基づくと思われる一過性の運動亢進、身震い等が発現した。

2. 神経栄養因子様作用^{8,9)}

タルチレリン水和物は10⁻¹²Mで、ラット胎児の脊髄腹側培養細胞において神経突起進展を濃度依存的に促進させ、ラット新生児の坐骨神経切断後の運動ニューロン変性を2mg/kg/日の2週間反復腹腔内投与により抑制した。

3. 下垂体-甲状腺ホルモン刺激作用¹⁰⁾

タルチレリン水和物2.75 μmol/bodyの経口投与は雄ラットの血中TSHを投与3時間後まで対照群の最大5倍まで上昇させた。同程度のTSH上昇効果がTRH0.275 μmol/bodyの経口投与にて観察された。

4. 作用機序^{11,12)}

- 1) 種々の受容体及びイオンチャンネルに対するタルチレリン水和物の親和性の検討では、TRH受容体に対してのみ親和性を示した。
- 2) 諸種神経伝達物質の遊離及び代謝回転に対するタルチレリン水和物の作用の検討では、ラットの脳内アセチルコリン及びドパミンの遊離をそれぞれ0.1mg/kg以上及び1mg/kg以上の腹腔内投与で持続的に促進し、更に神経伝達物質の代謝回転あるいは合成も促進することが認められた。

5. 臨床薬理¹⁾

健康成人を対象としたタルチレリン水和物0.5~40mgの単回経口投与にてTSH分泌刺激作用が検討され、1回5mg以上の投与量より用量依存的な血中TSH濃度の上昇がみられた。また、1回10mg以上にてT₃の有意な上昇がみられた。

【有効成分に関する理化学的知見】

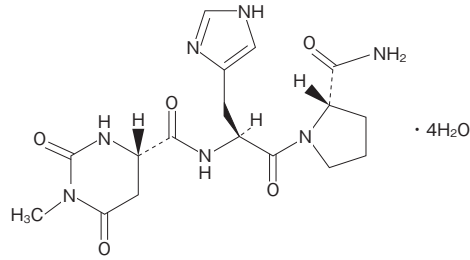
一般名：タルチレリン水和物(Taltirelin Hydrate)

化学名：N-[(4S)-1-Methyl-2,6-dioxohexahydropyrimidine-4-carbonyl]-L-histidyl-L-prolinamide tetrahydrate

分子式：C₁₇H₂₃N₇O₅·4H₂O

分子量：477.47

構造式：



性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。
水、エタノール(99.5)又は酢酸(100)に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすい。
1 mol/L塩酸試液に溶ける。
結晶多形が認められる。

【包装】

セレジストOD錠5mg： 28錠(14錠×2),
140錠(14錠×10)

【主要文献】

- 1) 甲斐沼 正 他：臨床医薬 1997；13(10)：2501-2516
- 2) 甲斐沼 正 他：臨床医薬 1997；13(10)：2517-2532
- 3) 藤田雅巳 他：臨床医薬 1997；13(13)：3359-3369
- 4) 金澤一郎 他：臨床医薬 1997；13(16)：4169-4224
- 5) Kinoshita, K. et al.：Eur. J. Pharmacol. 1995；274：65-72
- 6) Kinoshita, K. et al.：Br. J. Pharmacol. 1995；116：3274-3278
- 7) Kinoshita, K. et al.：Eur. J. Pharmacol. 1998；343：129-133
- 8) Iwasaki, Y. et al.：J. Neurol. Sci. 1992；112：147-151
- 9) Iwasaki, Y. et al.：Neurol. Res. 1997；19：613-616
- 10) 森安眞津子 他：日薬理誌 1996；107：285-297
- 11) Kinoshita, K. et al.：Jpn. J. Pharmacol. 1996；71：139-145
- 12) Fukuchi, I. et al.：Arzneim-Forsch. Drug Res. 1998；48(14)：353-359

***【文献請求先】**

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10
電話 0120-753-280

*



製造販売元

田辺三菱製薬株式会社

大阪市中央区道修町3-2-10