



日本標準商品分類番号	87119
------------	-------

承認番号	21200AMZ00469
薬価収載	2000年8月
販売開始	2000年9月

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、容器に使用期限を表示
 規制区分：処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）

経口脊髄小脳変性症治療剤

セレジスト錠5

CEREDIST® Tablets5

(タルチレリン水和物製剤)

【組成・性状】

販売名	セレジスト錠5
成分・含量 (1錠中)	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、トウモロコシデンプン、ポビドン、D-マンニトール
剤形	素錠(割線入)
色調	白色
外形	
サイズ(mm)	直径：7.0 厚さ：3.0
重さ(g)	0.12
識別コード	TA137

【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。

【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

承認時までの臨床試験では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。市販後の使用成績調査では2,896例中、264例(9.12%)367件に臨床検査値異常を含む副作用が認められている(市販後～2004年7月迄の集計)。
 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。

3) 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	舌炎、便秘
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	脱毛、頻尿

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

- 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。〕
- 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(使用経験がない)。

7. 適用上の注意

薬剤交付時：

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。]

【薬物動態】

1. 血漿中濃度^{1~3)}

健康成人男子にタルチレリン水和物錠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。2.5mg/日2回あるいは5mg/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⁾

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

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⁾

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

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、p.o.)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、i.p.)。
- 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、p.o.)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、p.o.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)}

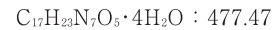
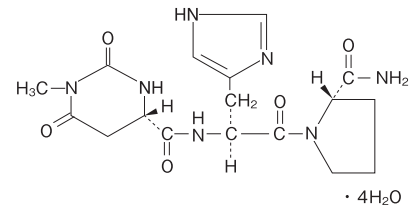
- 1) 種々の受容体及びイオンチャンネルに対するタルチレリン水和物の親和性の検討では、TRH受容体に対してのみ親和性を示した。
- 2) 諸種神経伝達物質の遊離及び代謝回転に対するタルチレリン水和物の作用の検討では、ラットの脳内アセチルコリン及びドパミンの遊離をそれぞれ0.1mg/kg以上及び1mg/kg以上の腹腔内投与で持続的に促進し、更に神経伝達物質の代謝回転あるいは合成も促進することが認められた。

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-[(S)-hexahydro-1-methyl-2,6-dioxo-4-pyrimidinylcarbonyl]-L-histidyl-L-prolinamide tetrahydrate



○性状：

- ・白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。
- ・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く、アセトニトリルに溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。
- ・2gを水100mLに溶かした液のpHは約9である。

【承認条件】

可能な限り全例を対象にした使用成績調査並びに有効性及び安全性の長期的評価を目的とする特別調査を実施し、その結果を再審査資料として提出すること。また、市販後調査の結果等から得られた情報については、添付文書への反映等随時適切な対応に努めること。

【包装】

セレジスト錠5：28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) 藤田雅己 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 大阪市中央区北浜2-6-18
電話 0120-753-280

**



製造販売元

田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区北浜2-6-18