

**2016年4月改訂(第14版)
*2015年5月改訂

	承認番号	薬価収載	販売開始	再審査結果
錠5mg	21900AMX00163	2007年6月	1996年12月	2005年3月
錠10mg	21900AMX00164	2007年6月	1996年12月	—
錠20mg	21800AMZ10325	2006年7月	2006年9月	—

セロトニン作動性抗不安薬

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20mgSediell[®]

タンドスピロンクエン酸塩錠

貯法：室温保存
使用期限：外箱等に記載

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

■組成・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
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
添加物	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、カルナウパロウ、黄色三酸化鉄	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、カルナウパロウ	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、カルナウパロウ
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

■効能・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)における身体症状ならびに抑うつ、不安、焦躁、睡眠障害

■用法・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。

■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)

- (1)脳に器質的障害のある患者〔本剤の作用が強くなるおそれがある。〕
- (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。〕
- (3)心障害のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (4)肝障害、腎障害のある患者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。〕
- (5)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- (6)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。〕

2. 重要な基本的注意

- (1)神経症においては、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。
- (2)本剤の使用に当たっては、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。
- (3)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。
- (4)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。

(参考)

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。

3. 相互作用

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	錐体外路症状を増強することがある。	本剤の弱い抗D ₂ 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	セロトニン症候群があらわれることがある。〔「重大な副作用」の項参照〕	併用により、セロトニン作用が増強するおそれがある。

4. 副作用

承認までの心身症、神経症等を対象とした二重盲検比較試験及び一般臨床試験における調査例数1451例中150例(10.3%)に副作用が認められた。
主な副作用として眠気(43件:3.0%)、ふらつき(16件:1.1%)、悪心(13件:0.9%)、倦怠感(11件:0.8%)、気分不快(11件:0.8%)、食欲不振(10件:0.7%)等の症状がみられた。
また、臨床検査値の異常変動は6例(0.4%)に認められ、AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等であった。^{1)~13)}
市販後の使用成績調査4759例中248例(5.2%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は眠気(54件:

1.1%)、ふらつき(24件:0.5%)、頭痛(18件:0.4%)等であった。(再審査終了時)

(1)重大な副作用

1)肝機能障害、黄疸(0.1%未満)

AST(GOT)、ALT(GPT)、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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

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。

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(CPK)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。

(2)その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{※2)}
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(GOT)、ALT(GPT)、 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^{※1)}			発疹、蕁麻疹、掻痒感	
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(CPK)の上昇	浮腫

※1) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること
 ※2) 市販後の自発報告のため頻度不明

5. 高齢者への投与

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

6. 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。〔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。〕

(2)授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。〔動物実験(ラット)において、乳汁中へ移行することが認められている。〕

(参考)

1)妊娠前・妊娠初期投与試験¹⁴⁾

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。

2)器官形成期投与試験¹⁴⁾

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。

3)周産期・授乳期投与試験¹⁴⁾

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。

4)胎児及び乳汁中への移行¹⁵⁾

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。

また、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。

7. 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(使用経験が少ない)。

8. 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。)

■薬物動態

1. 血中濃度

(1)健康成人6名に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。また、食事による影響はほとんど認められなかった。¹⁶⁾

投与量	投与条件	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC(ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
20mg	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

(2)健康成人に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。¹⁶⁾

(3)心身症及び神経症患者に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人と同様の推移を示し、蓄積性はないと考えられた。¹⁷⁾

2. 代謝・排泄

健康成人(外国人)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。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、プ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。

ヒト肝ミ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。

■臨床成績

1. 臨床効果^{1)~13)}

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。

(1)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	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	74.5% (73例/98例)
	30mg以上 60mg未満/日	75.8% (75例/99例)

疾患名	用量	有効率(「中等度改善」以上)
消化性潰瘍	30mg未満/日	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)

(2)神経症

用量	有効率(「中等度改善」以上)
30mg未満/日	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。

2. 薬物依存性^{5), 6)}

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。

■薬効薬理

1. 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(ラット)^{18), 19)}

2. 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)}

3. 心身症モデルでの検討

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), 22)}

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), 23)}

4. 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}受容体に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²⁴⁾

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。

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⁾

6. 相互作用

(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(ラット)¹⁹⁾

(2)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で増強することが認められている(ラット)¹⁹⁾

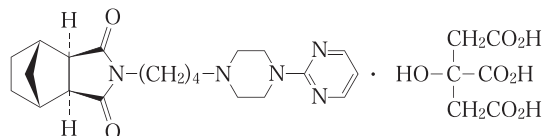
** ■有効成分に関する理化学的知見

一般名：タンドスピロンクエン酸塩

Tandospirone Citrate

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

構造式：



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。

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)

■包装

*セディール錠5mg：

[PTP]100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、
1,000錠(10錠×100)

[バラ]500錠

セディール錠10mg：

[PTP]100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、
1,000錠(10錠×100)、1,050錠(21錠×50)

[バラ]500錠

セディール錠20mg：

[PTP]100錠(10錠×10)

[バラ]500錠

■主要文献

- 筒井末春ほか：基礎と臨床，26：4265，1992。
- 村崎光邦ほか：臨床評価，20：259，1992。
- 筒井末春ほか：基礎と臨床，26：4289，1992。
- 長田洋文ほか：基礎と臨床，26：4311，1992。
- 木村政資ほか：臨床評価，20：225，1992。
- 村崎光邦ほか：臨床評価，20：295，1992。
- 菊池長徳ほか：基礎と臨床，26：4351，1992。
- 筒井末春ほか：基礎と臨床，26：4217，1992。
- 工藤義雄ほか：基礎と臨床，26：4191，1992。
- 村崎光邦ほか：基礎と臨床，26：4203，1992。
- 木村政資ほか：基礎と臨床，26：4239，1992。
- 兼本成斌ほか：基礎と臨床，26：4227，1992。
- 筒井末春ほか：基礎と臨床，26：5475，1992。
- 河南 昇ほか：基礎と臨床，26：1803，1992。
- 水野佳子ほか：基礎と臨床，26：1903，1992。
- 中島光好ほか：基礎と臨床，26：4143，1992。
- 筒井末春ほか：基礎と臨床，26：4252，1992。
- 清水宏志ほか：Jap. J. Pharmacol., 58：283，1992。
- 清水宏志ほか：基礎と臨床，26：1681，1992。
- 龍野 徹ほか：Pharmacol. Biochem. Behav., 32：1049，1989。
- S. Wieland ほか：Psychopharmacol., 101：497，1990。
- 辻 良三ほか：Arch. int. Pharmacodyn., 311：131，1991。
- 原 千高ほか：薬物・精神・行動，9：110，1989。
- 清水宏志ほか：Jap. J. Pharmacol., 46：311，1988。
- 清水宏志ほか：Jap. J. Pharmacol., 45：493，1987。

■文献請求先、製品に関するお問い合わせ先

大日本住友製薬株式会社

〒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

製造販売元

大日本住友製薬株式会社

大阪市中央区道修町2-6-8

