

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

経口脊髄小脳変性症治療剤
日本薬局方 タルチレリン錠

セレジスト[®]錠5mg

CEREDIST[®] Tablets

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

剤形	セレジスト錠5mg：素錠（割線入） セレジストOD錠5mg：素錠（口腔内崩壊錠、割線入）		
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）		
規格・含量	1錠中 日局タルチレリン水和物 5mg 含有		
一般名	和名：タルチレリン水和物 洋名：Taltirelin Hydrate		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日		セレジスト錠5mg	セレジストOD錠5mg
	製造販売承認年月日	2012年1月31日	2009年6月24日
	薬価基準収載年月日	2012年6月22日	2009年9月18日
	販売開始年月日	2000年9月7日	2009年10月26日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：田辺ファーマ株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	田辺ファーマ株式会社 くすり相談センター TEL：0120-753-280 受付時間：9時～17時30分（土、日、祝日、会社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://medical.tanabe-pharma.com/		

本IFは2025年12月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。



(01)14987128179944
セレジスト錠・OD錠

「添文ナビ（アプリ）」を使ってGS1バーコードを読み取ることにより、最新の電子化された添付文書を閲覧いただけます。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報

等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	7	VI. 薬効薬理に関する項目	21
1. 開発の経緯	7	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	21
2. 製品の治療学的特性	7	2. 薬理作用	21
3. 製品の製剤学的特性	7		
4. 適正使用に関して周知すべき特性	7	VII. 薬物動態に関する項目	23
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	8	1. 血中濃度の推移	23
6. RMPの概要	8	2. 薬物速度論的パラメータ	25
		3. 母集団（ポピュレーション）解析	25
II. 名称に関する項目	9	4. 吸収	25
1. 販売名	9	5. 分布	26
2. 一般名	9	6. 代謝	27
3. 構造式又は示性式	9	7. 排泄	27
4. 分子式及び分子量	9	8. トランスポーターに関する情報	28
5. 化学名（命名法）又は本質	9	9. 透析等による除去率	28
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	10	10. 特定の背景を有する患者	28
		11. その他	28
III. 有効成分に関する項目	11		
1. 物理化学的性質	11	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	29
2. 有効成分の各種条件下における安定性	12	1. 警告内容とその理由	29
3. 有効成分の確認試験法、定量法	12	2. 禁忌内容とその理由	29
		3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	29
IV. 製剤に関する項目	13	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	29
1. 剤形	13	5. 重要な基本的注意とその理由	29
2. 製剤の組成	13	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	29
3. 添付溶解液の組成及び容量	14	7. 相互作用	31
4. 力価	14	8. 副作用	31
5. 混入する可能性のある夾雑物	14	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	45
6. 製剤の各種条件下における安定性	14	10. 過量投与	45
7. 調製法及び溶解後の安定性	15	11. 適用上の注意	45
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	15	12. その他の注意	46
9. 溶出性	15		
10. 容器・包装	15	IX. 非臨床試験に関する項目	47
11. 別途提供される資材類	15	1. 薬理試験	47
12. その他	15	2. 毒性試験	48
V. 治療に関する項目	16	X. 管理的事項に関する項目	51
1. 効能又は効果	16	1. 規制区分	51
2. 効能又は効果に関連する注意	16	2. 有効期間	51
3. 用法及び用量	16		
4. 用法及び用量に関連する注意	17		
5. 臨床成績	17		

3. 包装状態での貯法	51
4. 取扱い上の注意	51
5. 患者向け資材	51
6. 同一成分・同効薬	51
7. 国際誕生年月日	51
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	51
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変 更追加等の年月日及びその内容	52
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	52
11. 再審査期間	52
12. 投薬期間制限に関する情報	52
13. 各種コード	52
14. 保険給付上の注意	52
X I . 文献	53
1. 引用文献	53
2. その他の参考文献	53
X II . 参考資料	54
1. 主な外国での発売状況	54
2. 海外における臨床支援情報	54
X III . 備考	55
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報	55
2. その他の関連資料	57

略語表

なし（個別に各項目において解説する。）

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

セレジスト錠は田辺製薬（現 田辺ファーマ）の研究により創製された経口脊髄小脳変性症治療薬である。本剤は、中枢神経系において神経伝達物質などに対して多彩な作用を及ぼす TRH（甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン）の誘導體である。本剤は TRH を誘導體化することで生体内安定性を大幅に改善し、経口投与を可能にした。

前臨床試験では、脊髄小脳変性症（SCD*）を反映すると考えられる各種運動失調モデルを用いて、タルチレリン水和物投与による運動失調の改善が確認されている。また、正常ラットの脳局所においてアセチルコリン（海馬）、ドパミン（側坐核、線条体）の遊離を促進させることが確認されている。

以上の成績が得られたことから、1988年より臨床試験を開始し、1993年にオーファンドラッグに指定され、脊髄小脳変性症の患者に5mg錠を1日2回投与して臨床評価を行い、運動失調の改善を確認し、2000年7月に承認を取得し同年9月に発売した。

また、セレジスト錠は、2012年1月に販売名変更に伴う再承認を受け、2012年6月に変更銘柄名で薬価収載された。

なお、セレジスト錠発売後に3,412例の使用成績調査及び2,410例の特定使用成績調査（長期使用）を実施し、2006年10月に再審査申請を行った結果、2012年6月に薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの結果を得た。

脊髄小脳変性症では嚥下障害を合併することが多いことより、当該患者でも服用しやすい口腔内崩壊錠が望まれ、2009年10月に新剤形としてOD錠**の販売を開始した。

*SCD：Spinocerebellar Degeneration

**OD錠：口腔内崩壊錠（Orally Disintegrating Tablets）

2. 製品の治療学的特性

- (1) SCDの運動失調を経口投与で改善する。（「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 3. 用法及び用量」の項参照）
- (2) 投与28週後における全般改善度（軽度改善以上）は22.6%であった。
- (3) 重大な副作用として痙攣、悪性症候群、肝機能障害、黄疸、ショック様症状、血小板減少があらわれることがある。（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 世界初の経口 TRH 誘導體である。（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）
- (2) OD錠は嚥下障害を合併する場合にも服用しやすい。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

本剤は「脊髄小脳変性症」を予定される効能又は効果として1993年11月15日に厚生労働大臣により、希少疾病医薬品の指定（指定番号：（5薬A）第36号）を受けている。（「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照）

I. 概要に関する項目

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件：

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項：

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名 :

セレジスト錠 5mg
セレジスト OD 錠 5mg

(2) 洋名 :

CEREDIST Tablets 5mg
CEREDIST OD Tablets 5mg

(3) 名称の由来 :

cerebellum (小脳) + distinguish (区別する)

2. 一般名

(1) 和名 (命名法) :

タルチレリン水和物 (JAN)

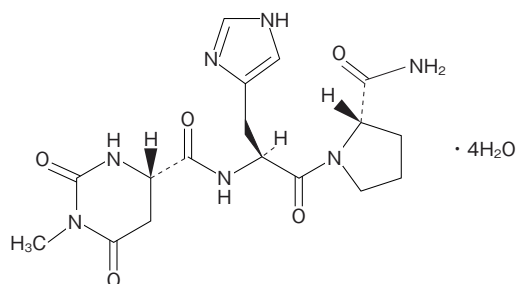
(2) 洋名 (命名法) :

Taltirelin Hydrate (JAN)
Taltirelin (INN)

(3) ステム (stem) :

甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン誘導体 : -tirelin

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{17}H_{23}N_7O_5 \cdot 4H_2O$

分子量 : 477.47

5. 化学名 (命名法) 又は本質

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

II. 名称に関する項目

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：TA-0910

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

白色の結晶又は結晶性の粉末である。結晶多形が認められる。

(2) 溶解性：

1) 各種溶媒に対する溶解性 (20±5℃)

溶媒	本剤 1g を溶かすのに要する溶媒量 (mL)	「日局」による溶解性の表現
酢酸 (100)	3.2	溶けやすい
水	4.8	溶けやすい
エタノール (99.5)	5.0	溶けやすい
メタノール	13.3	やや溶けやすい
アセトン	404	溶けにくい
ジエチルエーテル	10,000 以上	ほとんど溶けない

2) 各 pH 溶液に対する溶解性

溶媒	本剤 1g を溶かすのに要する溶媒量 (mL)	「日局」による溶解性の表現
0.1mol/L 塩酸試液	3.2	溶けやすい
pH3.0 緩衝液	3.4	溶けやすい
pH5.0 緩衝液	4.0	溶けやすい
pH7.0 緩衝液	4.0	溶けやすい
pH9.0 緩衝液	4.0	溶けやすい

3) 1mol/L 塩酸試液に溶ける。

(3) 吸湿性：

25℃、11%RH～90%RH の保存条件で、3～33 日間保存して検討したが、いずれの条件においてもほとんど吸湿性を示さなかった。11%RH の条件下に保存するとき、理論量 (15.09%) の約 12% の結晶水が飛散した。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点：

融点：65℃付近で湿った状態となり、70℃付近で液化した。

(5) 酸塩基解離定数：

pKa ≒ 6.27 (滴定法)

(6) 分配係数：

ほとんどの pH 領域において水層に分配された。親水性である本剤の 20℃における 1-オクタノール・水系の分配係数は次の通りである。

pH	3.0	5.0	7.0	9.0
分配係数	0	0	0	0

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(7) その他の主な示性値：

1) 旋光度

比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: $-22.5^{\circ} \sim -24.5^{\circ}$ (脱水物に換算したものの 1g、1mol/L 塩酸試液、50mL、100mm)

2) pH

各濃度での本剤の水溶液の pH は次の通りである。

濃度 (W/V%)	2	5	10	15
pH	8.9	9.1	9.3	9.5

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	室温		無色瓶 (密栓)	3 年	規格内
苛酷試験	温度	40°C	無色瓶 (密栓)	6 ヶ月	規格内
		60°C	無色瓶 (密栓)	30 日	類縁物質が経時的に増加し、7 日目以降は規格外となった。
	湿度	40°C、75%RH	無色瓶 (開栓)	6 ヶ月	規格内
	光	太陽光	無色瓶 (密栓)	6 ヶ月	規格内

試験項目：性状、確認試験、旋光度、融点、純度試験、類縁物質、水分、薄層クロマトグラフィー、光学異性体量、含量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局「タルチレリン水和物」の確認試験による。

- (1) ジアゾカップリング反応による呈色反応
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)

定量法

日局「タルチレリン水和物」の定量法による。

0.1mol/L 過塩素酸による滴定法 (試薬：クリスタルバイオレット試液 3 滴)

IV. 製剤に関する項目







1. 剤形

(1) 剤形の区別：

セレジスト錠 5mg：素錠（割線入）

セレジスト OD 錠 5mg：素錠（口腔内崩壊錠、割線入）

(2) 製剤の外観及び性状：

販売名	セレジスト錠 5mg			セレジスト OD 錠 5mg		
性状・剤形	白色・素錠 （割線入）			白色・素錠 （口腔内崩壊錠、割線入）		
外形						
識別コード	TA137			TA142		
サイズ	直径 (mm) 7.0	厚さ (mm) 3.0	重量 (g) 0.12	直径 (mm) 7.0	厚さ (mm) 3.0	重量 (g) 0.11

(3) 識別コード：

販売名	セレジスト錠 5mg	セレジスト OD 錠 5mg
識別コード	TA137	TA142
記載場所	錠剤、PTP シート	錠剤、PTP シート

(4) 製剤の物性：

硬度

セレジスト錠 5mg：約 50N

セレジスト OD 錠 5mg：約 50N

崩壊性

セレジスト錠 5mg：20 分以内（規格）

セレジスト OD 錠 5mg：5 分以内（規格）

(5) その他：

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤：

販売名	セレジスト錠 5mg	セレジスト OD 錠 5mg
有効成分 (1 錠中)	日局 タルチレリン水和物 5mg	
添加剤	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	ステアリン酸マグネシウム、ポビドン、D-マンニトール

IV. 製剤に関する項目

(2) 電解質等の濃度：

該当しない

(3) 熱量：

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

(以下は製造販売した製品の試験成績を記載)

セレジスト錠 5mg

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験*1	25℃、60%RH		PTP + アルミニウム袋 + 紙箱	4年6ヵ月	規格内。なお、類縁物質の若干の増加（規格内）がみられた。
加速試験*2	40℃、75%RH		ガラス瓶（密栓）	6ヵ月	規格内。なお、類縁物質が若干増加（規格内）した。
苛酷試験*2	温度	50℃	無包装	3ヵ月	規格内
	湿度	40℃、75%RH	無包装	3ヵ月	類縁物質が経時的に増加し、3ヵ月目には規格外となった。
	光	25℃、 白色蛍光灯 (1,000lx)	無包装	120万 lx・h	規格内

*1. 試験項目：性状、確認試験、純度試験、含量均一性試験、溶出試験、含量

*2. 試験項目：性状、確認試験、硬度、純度試験、質量偏差試験、崩壊試験、溶出試験、薄層クロマトグラフィー、光学異性体量、含量

セレジスト OD 錠 5mg

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験*1	25℃、60%RH		PTP + アルミニウム袋 + 紙箱	3年	規格内
加速試験*2	40℃、75%RH		PTP + アルミニウム袋	6ヵ月	規格内。なお、類縁物質が若干増加（規格内）し、崩壊時間が少し遅延（規格内）する傾向がみられた。
苛酷試験*2	温度	50℃	ガラス瓶（密栓）	3ヵ月	規格内
	湿度	40℃、75%RH	ガラス瓶（開栓）	3ヵ月	類縁物質が増加（規格内）し、崩壊試験及び溶出試験が規格外となった。
	光	D65 ランプ	無包装	120万 lx・h	規格内

*1. 試験項目：性状、確認試験、純度試験、類縁物質、製剤均一性試験、崩壊試験、溶出試験、含量

*2. 試験項目：性状、純度試験、水分、硬度、崩壊試験、溶出試験、含量

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

・ セレジスト錠 5mg

日局「タルチレリン錠」の溶出性による。

すなわち、試験液に水 900mL を用い、パドル法により、毎回 50 回転で試験を行うとき、30 分間の溶出率は 85%以上である。

・ セレジスト OD 錠 5mg

日局「タルチレリン口腔内崩壊錠」の溶出性による。

すなわち、試験液に水 900mL を用い、パドル法により、毎回 50 回転で試験を行うとき、15 分間の溶出率は 85%以上である。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報：

該当しない

(2) 包装：

セレジスト錠 5mg : 28 錠 [14 錠 (PTP) ×2]、140 錠 [14 錠 (PTP) ×10]

セレジスト OD 錠 5mg : 28 錠 [14 錠 (PTP) ×2]、140 錠 [14 錠 (PTP) ×10]

(3) 予備容量：

該当しない

(4) 容器の材質：

セレジスト錠 5mg : PTP (ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔) + アルミニウム袋 (アルミニウムポリエチレンラミネートフィルム)

セレジスト OD 錠 5mg : PTP (ポリプロピレンフィルム、アルミニウム箔) + アルミニウム袋 (アルミニウムポリエチレンラミネートフィルム)

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

脊髄小脳変性症における運動失調の改善

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。

<解説>

5.1 運動失調症候を呈する疾患は、脊髄小脳変性症以外にも知られており、その他の疾患に対する安全性、有効性は評価されていない。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説：

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠：

臨床第Ⅰ相試験（0.5～40mg、単回投与）では、用量依存的な血中濃度およびAUCの上昇が認められ、下垂体・甲状腺系のホルモンもTSH、T₃、T₄の順で上昇し、用量依存性を示した。また、10mg以上の投与量で血圧の上昇がみられ、消化器症状、頭重・頭痛などの副作用が発現した。

脊髄小脳変性症に対する臨床第Ⅱ相オープン試験（1日用量：2.5-45mg、1日1～3回）では、5mgの1日2回投与で有効性がみられており、最終用量別有効率の差は小さく、用量間に大きな差異はないと考えられた。一方、20mgの1日2回では、副作用がやや多く、交感神経を亢進させる程度に甲状腺ホルモンの遊離を促進していることが伺われた。

第Ⅲ相試験（5mg、1日2回、最長1年に亘る）では有効性が確認され、長期投与に伴う作用の減弱はみられなかった。また、副作用の発現頻度はプラセボと比較して差がみられなかった。血中甲状腺ホルモン濃度では15%の上昇がみられたが、血圧・脈拍数に影響は認められず、投与終了により投与前のレベルに低下したことより、臨床上的意義は小さいものと考えられた。以上より、5mg 1日2回投与は脊髄小脳変性症の治療に適した用法用量と考えられた。

なお、健常成人男子にて食事の影響が検討された結果、食事により吸収の低下がみられた。また、高齢患者においては消化性潰瘍のリスクが大きくなるものと考えられ、用法としては食後が好ましいと考えられた。

以上より、本剤の用法及び用量は「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。」と設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ：

該当しない

(2) 臨床薬理試験^{2,3)}：

(セレジスト錠 5mg)

健康成人 12 名に対して本剤を 0.5～40mg 単回投与した結果、自覚症状、他覚症状では、10mg 投与の 1 例に軽度の胸やけ及び食欲不振、20mg 投与の 1 例に軽度の腹部不快感、40mg では 6 例中 4 例に軽度から中等度の頭痛・頭重感、顔面紅潮、食欲不振、胸やけ、吐き気、腹部不快感がみられたが、いずれも無処置で消失した。理学的所見では、10mg 投与以上で血圧が有意に上昇し、40mg 投与では投与後 1～8 時間にかけて有意な上昇が持続した。心電図、血液学的・血液生化学的検査及び尿検査では、本剤に起因すると考えられる異常所見は認められなかった。

また、健康成人 12 名に対して 1 日 5mg (分 1 又は分 2) を 14 日間連続投与した結果、自覚症状、他覚症状では、5mg×1 回投与群の 1 例で軽度の頭痛及び頭重感、他の 1 例で軽度の胃のむかつきがみられた。理学的所見、心電図、血液学的・血液生化学的検査及び尿検査では、本剤に起因すると考えられる異常所見は認められなかった。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

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。

(3) 用量反応探索試験：

(セレジスト錠 5mg)

項目	内容
試験の種類	オープン試験
対象	(1) 対象疾患 脊髄小脳変性症 (OPCA、Menzel 型、LCCA、Holmes 型など) (2) 選択基準 ① 発症後 15 年前後までの軽・中等症のもの ② 年齢：小児および 80 歳以上の高齢者を除く ③ 性別および入院・外来：不問 (3) 対象除外 ① 重症脊髄小脳変性症 ② 血管性あるいは薬物性等の二次性小脳障害による失調症状を有するもの ③ 症状の固定していないもの ④ 痴呆症状を有するもの ⑤ 視床下部障害を有するもの ⑥ その他パーキンソン病等の神経変性疾患を合併しているもの ⑦ 重篤な甲状腺疾患、心疾患、肝疾患、腎疾患などの合併症を有するもの ⑧ 情緒不安定なもの ⑨ 薬剤過敏症の既往のあるもの ⑩ 妊婦、授乳婦、または妊娠している可能性のあるもの ⑪ その他、治験成績に影響をおよぼす可能性のある要因を有するもの

V. 治療に関する項目

項目	内容
使用薬剤	タルチレリン水和物 2.5、5、10、20mg 錠
用法・用量	原則としてタルチレリン水和物 2.5～20mg 錠を 1 回 1 錠、1 日 1 ないし 2 回朝・夕食後経口投与する。症状の推移に応じ適宜増減する。
併用治療	<p>(1) 併用禁止薬剤：下垂体－甲状腺系へ影響をおよぼすと考えられる薬剤を投与している患者は調査対象としない。ただし、調査対象に加える場合は試験開始前少なくとも 2 週間前に投与を中止する。</p> <p>(2) 併用可能薬剤：試験期間を通じ試験薬の効果に影響をおよぼすと考えられる薬剤は原則として併用しない。ただし、試験開始 4 週間前から投与しており、やむを得ず継続投与する場合は試験期間中その種類および用法・用量を変更せず使用する。</p> <p>① 末梢および脳血管拡張薬、脳代謝賦活薬、血小板凝集抑制薬</p> <p>② その他の薬剤：降圧薬、抗うつ薬、精神安定薬、抗パーキンソン薬など</p> <p>(3) リハビリテーション：試験開始前から実施していたリハビリテーションはそのまま継続し、試験期間中はプログラムを変更しない。</p>
投与期間	4～16 週間
検査・観察項目	患者背景、臨床症状重症度および改善度、血圧・脈拍数、脳波、心電図、CT 検査、臨床検査、内分泌系検査、薬物血中濃度、副作用、全般重症度、全般改善度、概括安全度、総合有用度
評価方法（項目）および評価基準	<p>(1) 臨床症状の重症度 神経症状（構語障害、起立障害、歩行障害、書字障害、指鼻障害、踵膝試験など）および日常生活動作の重症度を評価</p> <p>(2) 臨床症状の改善度 臨床症状の重症度の推移から改善度を 6 段階で評価</p> <p>(3) 全般重症度 全般的な重症度を 5 段階で評価</p> <p>(4) 全般改善度 全般的な改善度を 5 段階で評価</p> <p>(5) 概括安全度 副作用、臨床検査成績などを考慮し 4 段階で評価</p> <p>(6) 総合有用度 全般改善度と概括安全度とを総合し 5 段階で評価</p>
結果	脊髄小脳変性症患者、154 名を対象に本剤 1 日量として 2.5～45mg を 1 日 1～3 回、4～16 週間投与した結果、5mg1 日 2 回投与で有効性が確認され、長期投与に伴う作用の減弱は認められなかった。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。
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。

(4) 検証的試験：

1) 有効性検証試験：

該当資料なし

2) 安全性試験¹⁾：

（セレジスト錠 5mg）

脊髄小脳変性症患者 407 名を対象に本剤 1 回 5mg 及びプラセボを 1 日 2 回投与した結果、両群間の副作用発現率に差は認められず、安全性が確認された。

(5) 患者・病態別試験：

該当資料なし

(6) 治療的使用：

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容：

① 使用成績調査

セレジスト錠 5mg、同 OD 錠 5mg（以下「本剤」という。）について、運動失調を指標とした本剤の有効性と安全性を検討することを目的に、特定の専門施設において平成 12 年 10 月から平成 16 年 9 月の期間に本剤が処方された脊髄小脳変性症の患者全例を対象に、平成 12 年 10 月から平成 17 年 9 月までの期間に実施した。

有効性解析対象症例は 2,602 例で、投与開始前と最終評価時点の運動失調重症度の推移から有効性を評価した。

本剤投与前及び投与 3、6 ヶ月後又は中止時に、運動失調（下肢機能障害、上肢機能障害、会話障害）の重症度を脊髄小脳変性症の重症度分類を参考に 6 段階（症状なし、Ⅰ度 [微度]、Ⅱ度 [軽度]、Ⅲ度 [中等度]、Ⅳ度 [重度]、Ⅴ度 [極度]）で判定し、3 障害のうち最も重症度の高いものがその時点における運動失調重症度と評価した。更に、最終評価時（投与 6 ヶ月後又は中止・脱落時）には、本剤投与前と最終評価時点の運動失調重症度の推移から、本剤の有効性を 5 段階（改善、不変、軽度悪化、中等度悪化、著明悪化）で評価し、「軽度悪化」以下を無効例とした症例比率が無効率とした。その結果、本調査の無効率は 10.8%（278/2,577 例）であった。また、下肢機能障害、上肢機能障害及び会話障害の無効率は、それぞれ、9.6%（250/2,597 例）4.8%（125/2,600 例）及び 6.6%（171/2,599 例）であった。安全性解析対象症例 3,152 例における副作用発現率は 8.6%（271/3,152 例、363 件）であった。発現した器官別大分類別の主な副作用は胃腸障害が 2.7%（84/3,152 例）と最も多く、次いで臨床検査 2.6%（82/3,152 例）、神経系障害 1.9%（61/3,152 例）であり、主な副作用発現件数は、悪心 37 件、浮動性めまい 37 件、血中甲状腺刺激ホルモン（TSH）増加 29 件等であり、承認時までの試験と比較して大きく異なる傾向は認められなかった。

（「Ⅷ. 8. (2) その他の副作用」の項の「項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」及び「基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度」参照）

② 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

使用成績調査の投与 6 ヶ月時点での処方継続例の全例を対象に、本剤の長期使用時の有効性と安全性を検討することを目的として最長 2 年間追跡し、平成 12 年 10 月から平成 19 年 9 月までの期間に実施し、国内 331 施設から 2,410 例の症例を収集した。

有効性解析対象症例は 1,940 例で、本剤投与前から本剤投与 24 ヶ月後又は中止時の運動失調重症度の推移に基づき 5 段階で評価した。その結果、「軽度悪化」以下を無効とした無効率は 33.8%（652/1,928 例）であった。

安全性解析対象症例 2,252 例における副作用発現率は 4.8%（107/2,252 例、129 件）であり、使用成績調査の副作用発現率 8.6%（271/3,152 例）を上回ることはなかった。発現した器官別大分類別の主な副作用は、臨床検査 2.5%（57/2,252 例）、胃腸障害 0.7%（16/2,252 例）であり、主な副作用発現件数は、血中 TSH 増加 17 件、T4 増加 12 件、血中 PRL 増加 7 件等といずれも既知の副作用であった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要：

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することが義務付けられたことから、使用成績調査及び長期使用に関する特定使用成績調査を実施した。その結果、安全性及び有効性に関して特に留意すべき点は認められなかった。詳細については上記 1)項を参照のこと。

(7) その他：

臨床効果¹⁾

(セレジスト錠 5mg)

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ていないが、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。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

プロチレリン酒石酸塩水和物

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

脊髄小脳変性症患者では、脳脊髄液中のアミノ酸やカテコラミン代謝物の低下が認められることから、その原因及び進行機序は神経系の機能低下が示唆されている。タルチレリン水和物は中枢神経系に広く分布する TRH 受容体に結合後、アセチルコリン、ドパミン、ノルアドレナリン及びセロトニン神経系を活性化させるとともに、その脊髄反射増強作用、神経栄養因子様作用及び局所グルコース代謝促進作用も関与して、運動失調の改善あるいは運動失調からの回復を促進するものと考えられる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

1) 運動失調改善作用

① Rolling Mouse Nagoya の運動失調に対する作用⁴⁾

タルチレリン水和物を遺伝性運動失調マウスである Rolling Mouse Nagoya に対して、1mg/kg 経口投与すると、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）。

② 3-アセチルピリジン誘発運動失調に対する作用⁵⁾

タルチレリン水和物を 3-アセチルピリジン処置による運動失調ラットに対して、3mg/kg 経口投与すると、歩行解析により運動失調指標（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。

2) 神経伝達物質に対する作用

① アセチルコリン遊離に対する作用⁶⁾

タルチレリン水和物をラット腹腔内投与後、自由行動下に海馬からのアセチルコリン遊離をマイクロダイアリシス法で検討した。タルチレリン水和物は 0.1~1mg/kg で用量依存的かつ持続的にアセチルコリン遊離促進作用を示した。タルチレリン水和物のアセチルコリン遊離促進作用は神経伝達阻害薬であるテロドトキシン $5 \times 10^{-7} \text{M}$ のマイクロダイアリシスプローブを介した局所注入で消失した。

② ドパミン遊離に対する作用⁷⁾

タルチレリン水和物をラット腹腔内投与後、自由行動下に側坐核及び線条体からのドパミン遊離をマイクロダイアリシス法で検討した。タルチレリン水和物は 1、10mg/kg で側坐核の、10mg/kg で線条体のドパミン遊離を用量依存的かつ持続的に促進させた。

③ セロトニン代謝に対する作用⁷⁾

タルチレリン水和物をラット腹腔内投与後、自由行動下に側坐核及び線条体のセロトニンの代謝物（5-ヒドロキシインドール酢酸）量をマイクロダイアリシス法で検討した。タルチレリン水和物は 1、10mg/kg で側坐核の 5-ヒドロキシインドール酢

VI. 薬効薬理に関する項目

酸を持続的に増加させ、10mg/kg では線条体 5-ヒドロキシインドール酢酸の増加傾向が認められた。

④ ノルアドレナリン代謝に対する作用⁷⁾

タルチレリン水和物をラット腹腔内に投与後、前頭皮質及び視床下部のノルアドレナリン及びその代謝物である 3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニルグリコール量を測定した。タルチレリン水和物は 3mg/kg で前頭皮質と視床下部のノルアドレナリンには影響を与えなかったが、3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニルグリコールを増加させた。

3) 中枢神経系に関する試験

① 脊髄反射に対する作用⁸⁾

麻酔・人工呼吸下、第一頸髄部切断ラットの左後肢つま先部を、同部位に刺入した一対の電極を介して電気刺激することにより、同側後肢の屈曲反射を誘発した。タルチレリン水和物は 0.3mg/kg 以上の静脈内投与で持続的（180 分以上）な屈曲反射増強作用を示した。また、同方法により誘発した屈曲反射に対して、タルチレリン水和物は 10mg/kg の十二指腸内投与で持続的（180 分以上）な増強作用を示した。

② 神経突起伸展に対する作用⁹⁾

ラット胎児（胎齢 13 日齢及び 14 日齢）から得た脊髄腹側の培養組織を用いて神経突起伸展に対する作用を検討した。タルチレリン水和物は 10^{-12} M 以上で濃度依存的かつ有意に神経突起伸展を促進させた。神経突起の長さは対照群に比較して 2.0~3.0 倍に伸長した。

③ 坐骨神経切断後の運動ニューロン変性に対する作用¹⁰⁾

ラット新生児の坐骨神経を切断し、タルチレリン水和物 2 週間反復腹腔内投与後に、第 4-6 腰髄レベルで脊髄運動ニューロンの数とその径を測定した。タルチレリン水和物の 2 及び 10mg/kg/day で脊髄運動ニューロン生存率（切断側のニューロン数/非切断側のニューロン数）は約 1.4 倍に上昇し、損傷側運動ニューロンの平均径は対照群の 1.1~1.2 倍に増大した。

④ 局所脳グルコース代謝に対する作用

軽麻酔下にペントバルビタール処置サルにおけるタルチレリン水和物の脳局所グルコース代謝率に及ぼす影響を検討した。ペントバルビタール処置サルの脳のすべての部位で局所脳グルコース代謝率は低下していたが、タルチレリン水和物 1mg/kg を静脈内投与すると、低下した局所脳グルコース代謝率は測定したすべての部位で増加した。

(3) 作用発現時間・持続時間：

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度：

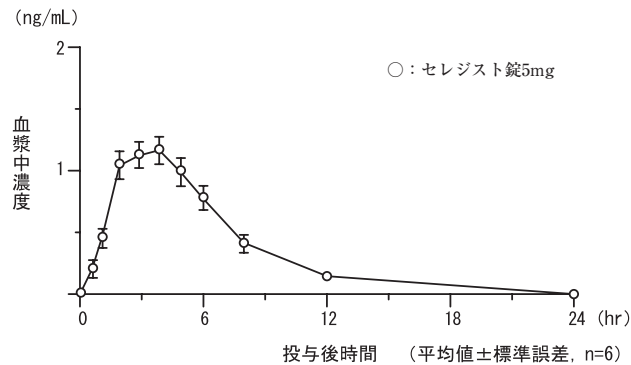
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度^{2,3)}：

1) 普通錠：

(単回投与)

健康成人男子 6 人にタルチレリン水和物錠 5mg を単回経口投与した場合、タルチレリンは投与後 3.5±0.2 時間で最高血漿中濃度 (1.20±0.14ng/mL) に達し、半減期は 2.19±0.12 時間であった。

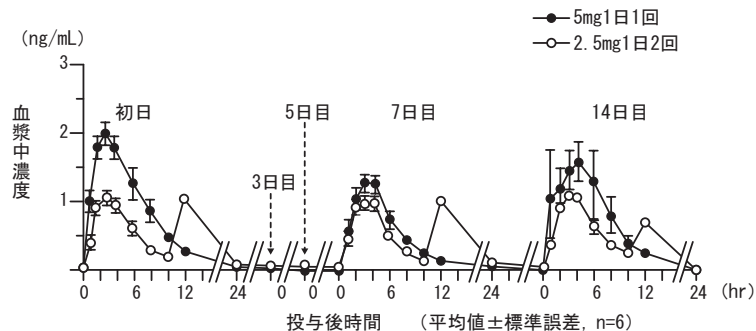


C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{∞} (ng · hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
1.20±0.14	3.5±2.0	7.58±1.07	2.19±0.12

(平均値±標準誤差、n=6)

(反復投与)

反復経口投与 (2.5mg1 日 2 回あるいは 5mg1 日 1 回、14 日間) において、血漿中タルチレリン濃度に蓄積性は認められず、本剤は反復投与によってその体内動態は大きく変化しない。



Ⅶ. 薬物動態に関する項目

投与量		C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _t (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
2.5mg×2回/日	1日目	1.06±0.14	3.2±0.2	5.56±0.95	2.14±0.07
	7日目	1.05±0.10	3.5±0.2	5.20±0.50	2.12±0.11
	14日目	1.16±0.09	4.0±0.4	6.08±0.64	2.28±0.17
5mg×1回/日	1日目	2.17±0.27	2.7±0.4	14.09±1.99	2.72±0.21
	7日目	1.48±0.19	3.5±0.3	8.87±0.96	2.59±0.27
	14日目	2.03±0.46	3.3±0.9	12.55±2.56	2.27±0.18

(平均値±標準誤差、n=6)

AUC_t : 2.5mg×2回/日 (10時間までのAUC)
5mg×1回/日 (24時間までのAUC)

注) 本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

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。

2) セレジスト OD錠 5mg :

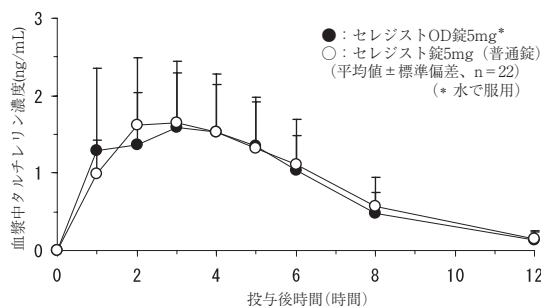
健康成人男子にセレジスト OD錠 5mg とセレジスト錠 5mg [セレジスト錠 5mg (普通錠)] を単回経口投与した時、血漿中タルチレリン濃度は以下のとおりであり、セレジスト OD錠 5mg は、セレジスト錠 5mg [セレジスト錠 5mg (普通錠)] と生物学的に同等であることが確認された。

投与製剤	T _{max} ^{**} (hr)	C _{max} (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)



3) 活性代謝物の速度論的パラメータ :

健康成人男子にセレジスト錠 5mg 1錠を単回経口投与した時の血漿中アシド体の薬物速度論的パラメータは以下の通りである¹⁵⁾。

C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC ₀₋₆₀ (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
1.45±0.17	4.3±0.3	16.81±1.67	6.36±0.29

(3) 中毒域 :

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響¹¹⁾ :

健康成人男子にタルチレリン水和物 5mg を空腹時及び食後に単回経口投与した時の薬物速度論的パラメータを示す。空腹時に比べて食後の C_{max} と AUC_{0-24} はそれぞれ約 77%と約 75%に有意に低下したが、両服薬条件間で血漿中タルチレリンの濃度推移は類似した。

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng · hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	$MRT_{0-\infty}$ (hr)
空腹時投与	2.02±0.17	3.4±0.3	11.45±1.13	1.89±0.08	4.86±0.12
食後投与	1.56±0.22*	2.9±0.5	8.63±0.94**	2.28±0.11*	5.05±0.20

(平均値±標準誤差、n=8)

MRT：平均滞留時間

パラメータはノンコンパートメントモデルにより解析した。

空腹時投与と食後投与間の有意差検定（分散分析）：* $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法：

該当資料なし

(2) 吸収速度定数：

該当資料なし

(3) 消失速度定数：

該当資料なし

(4) クリアランス：

該当資料なし

(5) 分布容積：

該当資料なし

(6) その他：

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法：

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因：

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

<参考>動物でのデータ¹²⁾

¹⁴C-タルチレリン水和物の 3mg/kg を経口投与した時、本剤は主として小腸から吸収され、吸収率は雄ラットで 9.0%、雄イヌで 19.4%であった。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

¹⁴C-タルチレリン水和物の 3mg/kg を雄ラットに経口投与した時、タルチレリン水和物は薬効の標的組織である脳に移行し、脳内の TRH 受容体に分布した。

(2) 血液-胎盤関門通過性：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ¹³⁾

妊娠 19 日ラットに ¹⁴C-タルチレリン水和物の 3mg/kg を経口投与した時、投与後 1 時間における胎児中の放射能濃度は母体血液中の濃度の約 1/10 であった。

(3) 乳汁への移行性：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ¹³⁾

¹⁴C-タルチレリン水和物 3mg/kg を分娩後 14 日の授乳期母ラットに経口投与した時、投与後 1 時間において乳汁中放射能濃度 (C_{\max} : 8.9ng eq./g) は母体血液中の濃度 (C_{\max} : 11.0ng eq./g) よりわずかに低かったが、6 時間以降は乳汁中濃度が血液中濃度の 2~3 倍高かった。

(4) 髄液への移行性：

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ¹²⁾

¹⁴C-タルチレリンの 3mg/kg を雄ラットに経口投与した時の臓器・組織内放射能濃度を測定した結果、消化管を除く各臓器・組織内放射能濃度は投与後 30 分から 3 時間に最も高く、この時点で高い放射能を示した臓器・組織は腎臓>肝臓>血液>脾臓>肺、皮膚であった。

投与後 24 時間ではほとんどの臓器・組織内放射能濃度はピーク時の 1/3 から 1/20 に減少した。薬効の標的組織である大脳、小脳および脊髄では最も放射能濃度の高い時点 (1 時間) においても、上記臓器・組織に比較し低い放射能濃度を示したが、これらの脳組織からの放射能の消失は遅かった。

(6) 血漿蛋白結合率：

セレジスト錠 5mg

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水和物の結合は認められなかった¹⁴⁾。

6. 代謝

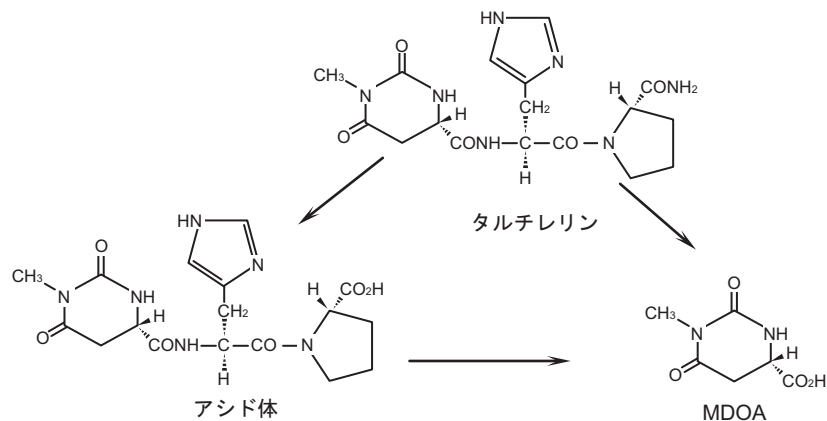
(1) 代謝部位及び代謝経路：

血漿及び尿中に代謝物としてタルチレリンの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²⁾。

<参考>動物でのデータ

ラット及びイヌにおいてタルチレリンの代謝経路は2つのアミド結合がペプチダーゼにより水解されてアシド体とメチルジヒドロオロチン酸 (MDOA) に代謝される。

以下に代謝物の構造と推定代謝経路を示す。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率：

pyroglutamate aminopeptidase 及び prolyl endopeptidase で代謝されると推定される。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

ラット及びイヌの肝臓での初回通過効果率はそれぞれ57%と5%であった。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

タルチレリンの代謝物アシド体及びMDOAをマウスあるいはラットに1、3mg/kg 静脈内投与したところ、いずれも薬理作用は認められなかった。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

吸収された本剤は主として尿中へ排泄される。

(2) 排泄率²⁾

健康成人にタルチレリン水和物を単回経口投与した場合、投与後24時間までの尿中排泄率は1%前後である。

(3) 排泄速度

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

血液透析により、除去される^{16,17)}。

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

設定されていない

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

設定されていない

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者：

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 内分泌異常のある患者

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。

<解説>

9.1.1 承認時までの臨床試験（セレジスト錠 5mg）において認められた 5 例の内分泌異常のある患者（甲状腺疾患患者）では、血圧・脈拍数に関する副作用は認められていない。しかしながら、第Ⅲ相試験における血清中ホルモン濃度測定では投与 8 週後における TSH の異常高値発現率が 11.7%（プラセボ群は 2.4%）、52 週後における TSH の異常高値発現率が 6.1%（プラセボ群は 2.5%）であり、内分泌異常のある患者では臨床症状の観察や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と考えられた。

(2) 腎機能障害患者：

9.2 腎機能障害患者

重度の腎機能障害患者 1 例で血漿中濃度が約 4.2 倍上昇した。

<解説>

承認時までの臨床試験（セレジスト錠 5mg）にて、重度の腎機能障害を伴い血液透析を必要とする脊髄小脳変性症患者 1 名（血清クレアチニン値：10.2mg/dL）に本剤 5mg を 1 日 1 回反復経口投与した時の投与後 2～4 時間の血漿中タルチレリン濃度（5.50ng/mL）が腎

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

機能正常患者（血清クレアチニン値： $0.9 \pm 0.0 \text{mg/dL}$ 、血漿中タルチレリン濃度： $1.30 \pm 0.20 \text{ng/mL}$ 、 $n=24$ ）に比べて約 4.2 倍高値を示した。また、慢性腎不全患者において TRH の消失速度が遅延するという報告⁴⁾もあり、タルチレリンにおいても消失速度が遅延する可能性が考えられた。

(3) 肝機能障害患者：

設定されていない

(4) 生殖能を有する者：

設定されていない

(5) 妊婦：

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にのみ投与すること。

<解説>

承認時までの臨床試験（セレジスト錠 5mg）において妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する使用経験がなく、妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

(6) 授乳婦：

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁への移行が認められている。

<解説>

「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照

(7) 小児等：

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。

<解説>

承認時までの臨床試験（セレジスト錠 5mg）において低出生体重児、新生児、乳児には使用経験はなく、幼児及び小児に対する臨床使用経験は少なく、安全性が確立していない。

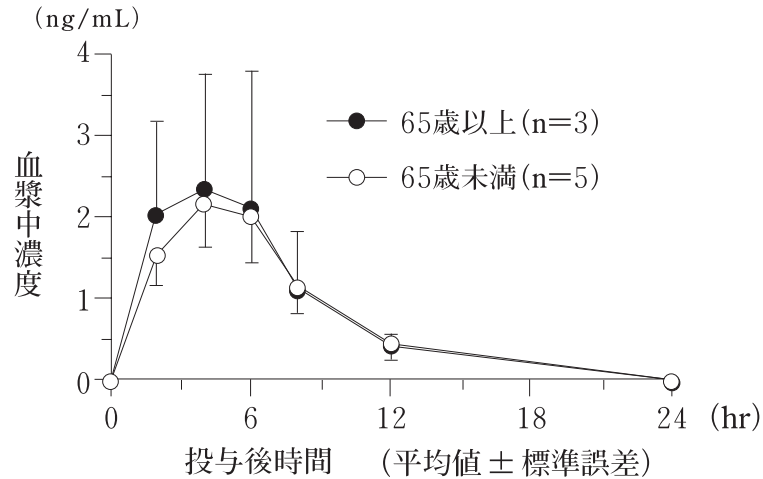
(8) 高齢者：

9.8 高齢者

用量に注意して投与すること。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。

<解説>

承認時までの臨床試験（セレジスト錠 5mg）において高齢者（65 歳以上）における副作用は 65 歳未満の症例と比べ、頻度、種類ともほぼ同様で特に高齢者に留意すべき所見は認められなかった。また、セレジスト錠 5mg を単回投与した場合の血漿中タルチレリンの濃度推移を高齢者（65 歳以上）と 65 歳未満で比較した時、差は認められなかった。しかし高齢者では腎機能が低下していることが多く、高い血中濃度が持続するおそれがあるため、注意が必要である。



脊髄小脳変性症患者にセレジスト錠 5mg 1 錠を単回経口投与^{*)}した時の血漿中タルチレリン濃度推移の年齢間の比較

*) 開発治験時の用法及び用量であり、本剤の承認用法及び用量は、「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。」である。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

設定されていない

(2) 併用注意とその理由：

設定されていない

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状：

11.1 重大な副作用

11.1.1 痙攣（1%未満）

11.1.2 悪性症候群（1%未満）

発熱、無動緘黙、筋強剛、脱力、頻脈、血圧の変動等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 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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.1.3 肝機能障害、黄疸（いずれも1%未満）

AST、ALT、ALP、LDH、 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。

11.1.4 ショック様症状（頻度不明）

一過性の血圧低下、意識喪失等のショック様症状があらわれることがある。

11.1.5 血小板減少（頻度不明）

<解説>

11.1.1 痙攣

承認時までの臨床試験（セレジスト錠 5mg）では総症例 694 例中、てんかんを含めた痙攣の報告が 2 件ある。また、市販後の使用成績調査（再審査終了時）では総症例 3,152 例中、筋痙攣の報告が 2 件ある。また、自発報告でもてんかんを含めた痙攣の報告が数件ある。

痙攣があらわれた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

以下に、セレジスト錠 5mg での痙攣（てんかん様発作）の主な症例を示す。

患者		1 日量 投与期間	経過及び処置
性 年齢	使用理由 (合併症)		
女 60 代	脊髄小脳 変性症 (合併症無)	10mg 継続	投与開始からおよそ 300 日後、てんかん様発作（痙攣）発現。発現当日の午前 4 時頃（排尿約 5 分後）、急に両上肢がけいれんし、意識を失った。目は閉じ口から泡をふいていた。救急車を呼び病院へ搬送。4 時 25 分頃到着。遅くても、5 時 15 分には意識は完全に戻り、「けいれん」は「分」の単位で終わった。本剤の投与は継続。発現後 10 日目に記録した脳波では異常所見を認めなかった。その時までと同様の症状の既往はない。それ以後にも同様の発作はない。脳血管障害とは考えられない。
併用薬：無			

11.1.2 悪性症候群

セレジスト錠 5mg の使用成績調査（再審査終了時）では総症例 3,152 例中、1 件の報告があり、自発報告でも数件の報告がある。

悪性症候群が発現した場合には、本剤の投与を中止し、体冷却、補液などの適切な処置を行うとともに、必要に応じてダントロレンナトリウム水和物等の薬剤を投与する。

以下に、セレジスト錠 5mg での悪性症候群の主な症例を示す。

症例 No.1（悪性症候群）				
50代、女性、使用理由：脊髄小脳変性症（オリブ橋小脳萎縮症）、合併症無				
投与時期	投与約1年前 投与約7カ月前 投与開始 投与15日目 投与64日目 投与65日目 中止1日後 中止5日後			
症状経過	本剤投与開始。 上腕部に筋痛。 排便後、便座に座ったまま立てず。 夕食後より本剤のみ投与中止。 大腿四頭筋の高度脱力。 アキネシアの状態（寝返り不可）。 頭部及び四肢に固縮（+）。 仮面様顔貌。 よる悪性症候群と診断。 CKの著明な上昇より本剤に急激な錐体外路症状の出現と 悪性症候群の症状軽快。 日常生活動作はまだまだかなり悪い。 錐体外路症状を30%位残すのみ。 下肢筋力はほぼ正常。			
使用薬	本剤 セレジスト 10mg（66日間）			
	併用薬 センノシド、サナクターゼ配合剤、ピコスルファートナトリウム水和物 エチゾラム			
副作用治療薬	ダントロレンナトリウム水和物 50mg			
	ペルゴリドメシル酸塩 250mg			
臨床検査	(基準値)	中止1日後	中止5日後	
	赤血球数(×10 ⁴ /mm ³)	345-460	466	
	白血球数(/mm ³)	3100-8800	7600	
	ヘモグロビン量(g/dL)	10.1-14.6	13.6	
	ヘマトクリット値(%)	32.0-43.0	39.0	
	血小板数(×10 ⁴ /mm ³)	12-35	24.6	
	A/P(IU/L)	109-336	253	
	AST(GOT)(IU/L)	12-28	68	22
	ALT(GPT)(IU/L)	8-29	37	34
	LDH(IU/L)	261-483	508	
	CK(CPK)(IU/L)	46-159	2997	136
	γ-GTP(IU/L)	10-38	21	
	LAP(IU/L)	≤200	133	
	総ビリルビン(mg/dL)	0.2-1.0	1.3	
	直接ビリルビン(mg/dL)	0-0.4	0.4	
	BUN(mg/dL)	8-20	21.3	
	血清クレアチニン(mg/dL)	0.6-1.1	0.8	
	総蛋白(g/dL)	6.5-8.2	6.9	
	総コレステロール(mg/dL)	130-220	186	
	血糖(非空腹)(mg/dL)	60-110	146	
Na(mEq/L)	135-150	143		
K(mEq/L)	3.5-5.5	4.1		
Cl(mEq/L)	96-107	99		
Ca(mEq/L)	8.6-10.4	9.5		

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

症例 No.2（悪性症候群）							
60代、男性、使用理由：脊髄小脳変性症（オリブ橋小脳萎縮症）、合併症無							
投与時期	投与約5年前 投与約4年前 投与約1.5年前 投与約1年前 投与約9カ月前 投与6カ月前 投与開始						
症状経過	本剤投与開始。 症候群発現。 プロモクリプチンメシル酸塩による悪性ドロキシシドパによる悪性症候群発現。 本剤投与中止。 高CK血症、出血性膀胱炎を認めた。 検尿の結果、潜血(3+)細菌(+)立位取れず。 脱力出現。発熱38.8℃。 悪性症候群に対してダントロレンナトリウム水和物投与開始。 障害出現。 悪性症候群によると思われる腎機能リウム水和物経口投与開始。 悪性症候群に対してダントロレンナトリウム水和物投与開始。 熱発回復。 熱発回復。 症状軽快。 出血性膀胱炎及び脱力回復。 腎機能障害あり。 後に介助で立位可能。 補液(500mL/日)の投与開始2日後						
本剤	セレジスト 10mg(29日間) 10mg(14日間) 15mg(8日間)						
併用薬	エチゾラム、センノシド ジフェニドール塩酸塩 ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 チザジン塩酸塩 バクロフェン、エピナスチン塩酸塩 テブレノン						
副作用治療薬	補液(1000mL/日間) (500mL/日間) セフォゾラン塩酸塩(2mg/日間) ダントロレンナトリウム水和物						
臨床検査	(基準値)	投与開始	投与中止日	中止1日後	中止3日後	中止10日後	
	体温(℃)	35.0-37.0		38.8	35.9	36.1	35.7
	心拍数(回/min)	60-90		112	72		85
	収縮期血圧(mmHg)	90-140	122	128	160	120	136
	拡張期血圧(mmHg)	50-90	91	92	90	80	86
	赤血球数(×10 ⁴ /mm ³)	410-530	486	538		403	407
	白血球数(/mm ³)	5000-8000	7300	22500		4900	8000
	ヘモグロビン量(g/dL)	14-18	13.5	15.5		11.8	11.7
	ヘマトクリット値(%)	40-48	42.6	47.6		36.1	36.4
	血小板数(×10 ⁴ /mm ³)	14-34	30.8	34.1		24.7	34.2
	A ₁ -P(IU/L)	115-359	272	294	223	204	229
	AST(GOT)(IU/L)	13-33	18	75	138	47	24
	ALT(GPT)(IU/L)	6-42	17	24	28	21	26
	LDH(IU/L)	255-474	337	711	587	495	440
	CK(CPK)(IU/L)	62-287	46	4871	5780	802	103
	γ-GTP(IU/L)	10-47	20	21	18	19	20
	BUN(mg/dL)	5.7-20.9	11.6	21.7	28.2	28.8	30.2
	血清クレアチニン(mg/dL)	0.40-1.00	1.13	1.41	2.18	2.38	2.15
	総蛋白(g/dL)	6.5-8.0	6.8	7.7	6.4	5.6	6.3
	Na(mEq/L)	138-148	145	143	143	145	143
K(mEq/L)	3.4-4.7	3.7	4.3	5.2	5.1	4.9	
Cl(mEq/L)	99-109	107	104	105	110	109	
尿糖(〜+++)							
尿蛋白(〜++++)			+++	++		++	
尿ウロビリノーゲン(mg/dL)	<0.1		0.1	0.1		0.1	
CRP(mg/dL)	<0.3		6.15		4.2	0.82	

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.1.3 肝機能障害、黄疸

承認時までの臨床試験（セレジスト錠 5mg）ではAST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、A α -Pなどの臨床検査値異常が認められている。また、市販後の使用成績調査（再審査終了時）では総症例 3,152 例中、肝胆道系障害の報告が 6 件、自発報告が数件ある。

肝機能障害、黄疸があらわれた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

以下に、セレジスト錠 5mg での肝機能障害、黄疸の主な症例を示す。

投与時期		投与約1年前	投与約2カ月前	投与開始	投与48日目	中止10日後					
症状経過		不眠症に対してプロチゾラムの投与開始。	プロチゾラムの投与量を倍に増量。	食欲不振出現。 本剤投与開始。	食欲不振出現。 本剤投与開始。 肝機能障害を認め、プロトロンビン当内科受診。	陰性。 A型、B型、C型肝炎ウイルス、全て					
使用薬剤		セレジスト10mg (50日間)									
併用薬		ドロキシドバ									
併用薬		イブジラスト									
併用薬		プロチゾラム									
副作用治療薬		強力ネオミノファーゲンシー 40mL(11日間)									
臨床検査		(基準値)	投与開始 3カ月前	投与中止日	中止1日後	中止3日後	中止5日後	中止8日後	中止17日後	中止24日後	中止46日後
	A α -P (IU/L)	70-220	116	366		285		255	211	171	153
	AST(GOT) (IU/L)	5-35	28	1104	594	202	102	64	31	23	18
	ALT(GPT) (IU/L)	4-40	33	1038	762	447	254	135	28	12	9
	LDH (IU/L)	210-380	268	758		463		425			308
	CK (CPK) (IU/L)	40-190	58	118							
	γ -GTP (IU/L)	5-60	12	159	139	130		94	73	51	28
	総ビリルビン (mg/dL)	0.2-1.1	0.8	12.3	12.0	15.7	11.5	6.5	3.1	2.9	1.8
	直接ビリルビン (mg/dL)	0.0-0.3			8.2	10.9	8.1	4.6		1.8	
	白血球数 (/mm ³)	4000-9000	4500	6500							
	好中球 (%)	48-61	60	79							
	好酸球 (%)	1-4	2	0							
	好塩基球 (%)	0-1	0	0							
	リンパ球 (%)	24-45	38	20							
単球 (%)	4-7	0	1								
血小板数 ($\times 10^4$ /mm ³)	10-40	17.5	8.7	7.6							
プロトロンビン濃度 (%)	80-		52	45	55	82	76	87		85.5	
CRP (mg/dL)	0.0-0.6	0.0	0.7								

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

症例 No.2 (肝障害)				
60代、男性、使用理由：脊髄小脳変性症(遺伝性皮質小脳萎縮症)、合併症：脳梗塞、高脂血症、高血圧、胃潰瘍				
投与時期	<p>投与約6年前</p> <p>投与約5年前</p> <p>投与約8カ月前</p> <p>投与約1カ月前</p> <p>投与14日前</p> <p>投与開始</p> <p>投与22日目</p> <p>中止7日後</p>			
症状経過	<p>遺伝子診断未実施。 脊髄小脳変性症発症。</p> <p>プロレリン酒石酸水和物の投与開始。</p> <p>安静と本剤の休薬の様子をみる。 胃カメラでは粘膜下腫瘍のみ。 腹部超音波診断では脂肪肝のみ。 (自覚症状は倦怠感のみ)。 採血で肝機能異常あり。 本剤服用せず受診。 朝食を少し食べたところ嘔吐。</p> <p>本剤内服直後に悪心の訴えあり。 本剤投与開始。</p> <p>プロレリン酒石酸水和物の投与中止。</p> <p>受診時、症状軽快。</p>			
使用薬剤	<p>本剤</p> <p>併用薬</p> <p>セレジスト10mg(22日間)</p> <p>アマンタジン塩酸塩</p> <p>アスピリン、ナクロビジン塩酸塩、ベザフィブラート、アムロジピンベシル酸塩</p> <p>ファモチジン</p>			
臨床検査	(基準値)	発現時(中止時)	中止4日後	
	A/P(IU/L)	93-300	277	223
	AST(GOT)(IU/L)	10-35	319	39
	ALT(GPT)(IU/L)	7-38	340	118
	γ-GTP(IU/L)	0-60	604	424
	LDH(IU/L)	195-410	516	241
総ビリルビン(mg/dL)	0.2-1.1	2.4	0.8	

(2) その他の副作用：

11.2 その他の副作用		
	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、ALT、 γ -GTP、ALP、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、頭がぼーっとする、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の上昇、血糖上昇、熱感、倦怠感、頻尿	脱毛

注) 発現頻度は、製造販売後調査の結果を含む。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 項目別副作用発現頻度

セレジスト錠 5mg の承認時まで及び市販後の使用成績調査（再審査終了時）の結果を以下に示す。

使用成績調査における副作用・感染症の発現一覧表

時期	承認時迄	使用成績調査
調査施設数	109	351
調査症例数	694	3152
副作用等の発現症例数	64	271
副作用等の発現件数	82	363
副作用等の発現症例率	9.22%	8.60%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）	
感染症および寄生虫症	—	1 (0.03)
胃腸炎	—	1 (0.03)
内分泌障害	—	1 (0.03)
高プロラクチン血症	—	1 (0.03)
代謝および栄養障害	5 (0.72)	14 (0.44)
脱水	—	1 (0.03)
高コレステロール血症	—	2 (0.06)
高血糖	—	2 (0.06)
高トリグリセリド血症	—	2 (0.06)
低カリウム血症	—	1 (0.03)
食欲減退	5 (0.72)	7 (0.22)
高脂血症	—	1 (0.03)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）	
精神障害	3 (0.43)	5 (0.16)
激越	1 (0.14)	—
怒り	1 (0.14)	—
譫妄	1 (0.14)	1 (0.03)
うつ病	—	2 (0.06)
不眠症	—	1 (0.03)
人格障害	—	1 (0.03)
神経系障害	15 (2.16)	61 (1.94)
意識変容状態	—	1 (0.03)
運動失調	—	3 (0.10)
灼熱感	—	1 (0.03)
痙攣	1 (0.14)	—
意識レベルの低下	1 (0.14)	1 (0.03)
浮動性めまい	5 (0.72)	37 (1.17)
味覚異常	—	1 (0.03)
てんかん	1 (0.14)	—
頭痛	5 (0.72)	12 (0.38)
感覚鈍麻	—	3 (0.10)
精神的機能障害	—	2 (0.06)
悪性症候群	—	1 (0.03)
傾眠	1 (0.14)	2 (0.06)
会話障害	1 (0.14)	1 (0.03)
振戦	1 (0.14)	3 (0.10)
眼障害	—	1 (0.03)
視力障害	—	1 (0.03)
心臓障害	5 (0.72)	6 (0.19)
不整脈	—	1 (0.03)
動悸	2 (0.29)	2 (0.06)
洞性頻脈	—	2 (0.06)
上室性期外収縮	2 (0.29)	—
頻脈	1 (0.14)	1 (0.03)
血管障害	—	10 (0.32)
高血圧	—	8 (0.25)
起立性低血圧	—	1 (0.03)
ほてり	—	1 (0.03)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.29)	2 (0.06)
喘息発作重積	—	1 (0.03)
咽喉刺激感	1 (0.14)	—
あくび	—	1 (0.03)
口腔咽頭痛	1 (0.14)	—
胃腸障害	29 (4.18)	84 (2.66)
腹部不快感	2 (0.29)	15 (0.48)
腹部膨満	1 (0.14)	1 (0.03)
腹痛	1 (0.14)	2 (0.06)
上腹部痛	1 (0.14)	2 (0.06)
唾液欠乏	—	1 (0.03)
呼気臭	—	1 (0.03)
便秘	1 (0.14)	1 (0.03)
下痢	3 (0.43)	11 (0.35)
口内乾燥	—	1 (0.03)
消化不良	5 (0.72)	5 (0.16)
胃炎	—	3 (0.10)
びらん性胃炎	—	1 (0.03)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）	
胃食道逆流性疾患	1 (0.14)	—
胃十二指腸潰瘍	—	1 (0.03)
舌炎	—	2 (0.06)
悪心	6 (0.86)	37 (1.17)
逆流性食道炎	—	1 (0.03)
レッチング	11 (1.59)	—
流涎過多	—	1 (0.03)
口内炎	—	1 (0.03)
舌障害	—	1 (0.03)
嘔吐	1 (0.14)	7 (0.22)
心窩部不快感	—	1 (0.03)
肝胆道系障害	—	6 (0.19)
肝機能異常	—	4 (0.13)
肝障害	—	2 (0.06)
皮膚および皮下組織障害	6 (0.86)	19 (0.60)
脱毛症	—	2 (0.06)
皮膚炎	1 (0.14)	—
薬疹	—	3 (0.10)
湿疹	1 (0.14)	2 (0.06)
多汗症	1 (0.14)	—
光線過敏性反応	1 (0.14)	—
痒疹	1 (0.14)	—
そう痒症	—	5 (0.16)
発疹	2 (0.29)	8 (0.25)
全身性そう痒症	—	1 (0.03)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.14)	4 (0.13)
背部痛	1 (0.14)	—
筋痙縮	—	2 (0.06)
重感	—	1 (0.03)
筋骨格硬直	—	1 (0.03)
腎および尿路障害	1 (0.14)	5 (0.16)
排尿困難	1 (0.14)	—
遺尿	—	1 (0.03)
排尿異常	—	1 (0.03)
夜間頻尿	—	1 (0.03)
頻尿	—	2 (0.06)
尿失禁	—	1 (0.03)
生殖系および乳房障害	1 (0.14)	1 (0.03)
無月経	—	1 (0.03)
女性化乳房	1 (0.14)	—
全身障害および投与局所様態	6 (0.86)	14 (0.44)
無力症	1 (0.14)	—
胸部不快感	—	1 (0.03)
胸痛	1 (0.14)	—
異常感	1 (0.14)	3 (0.10)
熱感	1 (0.14)	1 (0.03)
歩行障害	—	2 (0.06)
倦怠感	—	4 (0.13)
発熱	—	1 (0.03)
口渇	2 (0.29)	2 (0.06)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）	
臨床検査	2 (0.29)	82 (2.60)
血中コレステロール増加	—	2 (0.06)
血中ブドウ糖増加	—	4 (0.13)
血中乳酸脱水素酵素増加	—	1 (0.03)
血圧低下	—	1 (0.03)
血圧上昇	1 (0.14)	13 (0.41)
血中プロラクチン増加	—	11 (0.35)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	—	2 (0.06)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.14)	29 (0.92)
血中トリグリセリド増加	—	6 (0.19)
血中尿酸増加	—	1 (0.03)
C-反応性蛋白増加	—	1 (0.03)
脳波異常	—	1 (0.03)
サイロキシン増加	—	9 (0.29)
トリヨードチロニン増加	—	8 (0.25)
遊離トリヨードチロニン増加	—	5 (0.16)
遊離サイロキシン増加	—	8 (0.25)
QRS 軸異常	—	1 (0.03)
傷害、中毒および処置合併症	—	2 (0.06)
転倒・転落	—	2 (0.06)

注 1 副作用用語は「ICH 国際医薬用語集日本語版」(MedDRA/J version7.0) の PT を使用。

注 2 「承認時迄」欄は、適応疾患（脊髄小脳変性症）以外の患者を対象に実施した試験結果を含めて集計。

注 3 承認時の試験では、副作用と臨床検査値異常を別集計しているため、「承認時迄」欄には臨床検査値異常は含まない。（別途、2）に記載）

2) 臨床検査値異常一覧（承認時まで）

臨床検査値評価対象例数	659	
臨床検査値異常例数	70	
臨床検査値異常件数	122	
臨床検査値異常発現症例率	10.62%	
臨床検査値異常発現件数率	18.51%	
臨床検査項目	発現件数 (%)	対象例数
血液学的検査		
赤血球数上昇	1 (0.16)	641
赤血球数減少	4 (0.62)	641
白血球数上昇	2 (0.31)	643
白血球数減少	2 (0.31)	643
血色素減少	4 (0.62)	642
ヘマトクリット減少	3 (0.47)	642
血小板数減少	1 (0.16)	625
血液生化学的検査		
AST(GOT)上昇	14 (2.14)	655
ALT(GPT)上昇	23 (3.51)	655
γ-GTP 上昇	10 (1.77)	566
ALP 上昇	8 (1.28)	626
CK(CPK)上昇	5 (1.01)	494
LDH 上昇	6 (0.93)	643
総コレステロール上昇	2 (0.31)	643
HDL コレステロール低下	3 (2.38)	126
トリグリセリド上昇	11 (1.88)	586
トリグリセリド低下	1 (0.17)	586
BUN 上昇	4 (0.62)	643

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

臨床検査項目	発現件数 (%)	対象例数
総ビリルビン上昇	3 (0.58)	517
総蛋白減少	1 (0.16)	611
血糖上昇	4 (0.76)	527
血糖低下	1 (0.19)	527
血清電解質		
K 上昇	1 (0.16)	625
K 低下	1 (0.16)	625
Cl 上昇	2 (0.32)	621
尿検査		
尿蛋白異常	3 (0.52)	577
尿糖異常	2 (0.35)	578

基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度
使用成績調査

		症例数	副作用発現症例 (%)	備考 (χ^2 検定)
性別	男	1,651	126 (7.63)	p=0.049
	女	1,501	145 (9.66)	
年齢	15 歳未満	4	0 (0.00)	N.S.(p=0.550)
	15 歳以上 65 歳未満	1,893	156 (8.24)	
	65 歳以上	1,255	115 (9.16)	
受診区分 (入院・外来)	外来	2,511	231 (9.20)	p=0.024
	入院	173	15 (8.67)	
	入院⇔外来	468	25 (5.34)	
病型分類	オリブ橋小脳萎縮症	1,106	76 (6.87)	N.S.(p=0.052)
	皮質小脳萎縮症	703	61 (8.68)	
	Machado-Joseph 病	256	23 (8.98)	
	遺伝性オリブ橋小脳変性症	187	27 (14.44)	
	遺伝性皮質小脳萎縮症	486	53 (10.91)	
	歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症	48	4 (8.33)	
	遺伝性痙性対麻痺	26	1 (3.85)	
	Friedreich 運動失調症	13	1 (7.69)	
	Shy-Drager 症候群	54	4 (7.41)	
	その他	48	3 (6.25)	
	病型不明	215	18	
未記載	10	0		
投与前重症度	症状なし	3	1 (33.33)	N.S.(p=0.574)
	I 度 (微度)	392	35 (8.93)	
	II 度 (軽度)	939	79 (8.41)	
	III 度 (中等度)	979	87 (8.89)	
	IV 度 (重度)	562	46 (8.19)	
	V 度 (極度)	120	7 (5.83)	
	未記載	157	16	
罹病期間	～1 年未満	217	19 (8.76)	N.S.(p=0.715)
	1 年以上～3 年未満	646	53 (8.20)	
	3 年以上～5 年未満	511	37 (7.24)	
	5 年以上～10 年未満	797	75 (9.41)	
	10 年以上	818	73 (8.92)	
	判読不能	4	1	
	不明	159	13	
既往歴	無	2,339	175 (7.48)	p < 0.001
	有	754	88 (11.67)	
	不明	59	8	

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

		症例数	副作用発現症例 (%)	備考 (χ^2 検定)	
アレルギー歴	無	2,838	235 (8.28)	N.S.(p=0.115)	
	有	79	11 (13.92)		
	不明	235	25		
TRH 使用歴	無	1,426	111 (7.78)	N.S.(p=0.201)	
	有	1,618	148 (9.15)		
	不明	108	12		
合併症		無	81 (7.51)	N.S.(p=0.134)	
		有	190 (9.16)		
合併症種類	肝障害	無	3,039	262 (8.62)	N.S.(p=0.941)
		有	113	9 (7.96)	
	腎障害	無	3,132	269 (8.59)	N.S.(p=1.000)
		有	20	2 (10.00)	
	心疾患	無	2,964	249 (8.40)	N.S.(p=0.152)
		有	188	22 (11.70)	
	高血圧症	無	2,385	185 (7.76)	p=0.004
		有	767	86 (11.21)	
高脂血症	無	2,593	217 (8.37)	N.S.(p=0.366)	
	有	559	54 (9.66)		
糖尿病	無	2,910	255 (8.76)	N.S.(p=0.304)	
	有	242	16 (6.61)		
脳血管障害	無	2,873	242 (8.42)	N.S.(p=0.313)	
	有	279	29 (10.39)		
消化器疾患	無	2,605	218 (8.37)	N.S.(p=0.359)	
	有	547	53 (9.69)		
併用薬		無	823	58 (7.05)	N.S.(p=0.081)
		有	2,327	212 (9.11)	
		未記載	2	1	
併用薬種類	中枢神経用剤	無	2,431	207 (8.52)	N.S.(p=0.895)
		有	719	63 (8.76)	
	循環器官用剤	無	1,902	147 (7.73)	p=0.043
		有	1,248	123 (9.86)	
	消化器官用剤	無	2,362	207 (7.92)	p=0.028
		有	788	83 (10.53)	
ホルモン剤	無	3,058	267 (8.73)	N.S.(p=0.097)	
	有	92	3 (3.26)		
抗パーキンソン剤	無	2,709	236 (8.71)	N.S.(p=0.545)	
	有	441	34 (7.71)		
精神神経用剤	無	2,883	243 (8.43)	N.S.(p=0.409)	
	有	267	27 (10.11)		
併用療法		無	2,201	186 (8.45)	N.S.(p=0.674)
		有	946	85 (8.99)	
		未記載	5	0	
1 日投与量 (平均)		10mg 未満	206	34 (16.50)	p < 0.001
		10mg	2,902	231 (7.96)	
		10mg 超	43	5 (11.63)	
		不明	1	1	
投与期間 (累積)		3 ヶ月未満	3,151	190 (6.03)	
		3 ヶ月以上～6 ヶ月未満	2,703	61 (2.26)	
		6 ヶ月以上～	1,763	19 (1.08)	
		不明	1	1	

		症例数	副作用発現症例 (%)	備考 (χ^2 検定)
総投与量（累積）	900mg 未満	3,151	193 (6.13)	/
	900mg 以上～1.80g 未満	2,676	60 (2.24)	
	1.80g 以上～	1,685	17 (1.01)	
	不明	1	1	

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

〈OD錠〉

14.1.1 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）。

14.2 薬剤交付時の注意

〈製剤共通〉

14.2.1 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。

〈OD錠〉

14.2.2 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。

14.2.3 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。

14.2.4 本剤は舌の上に乗せて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

14.2.5 寝たままの状態では、水なしで服用しないこと。

<解説>

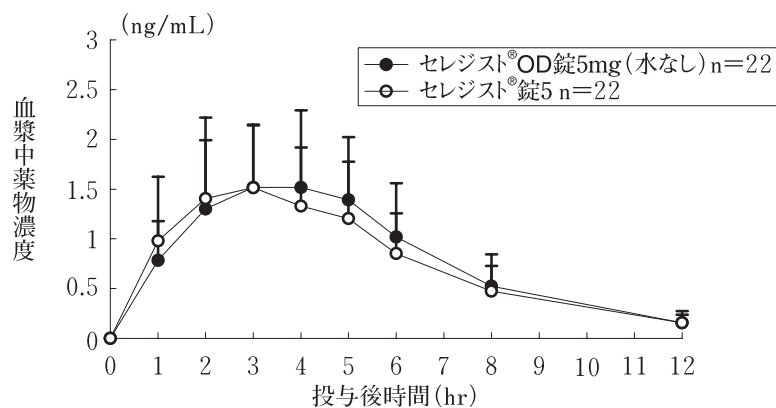
14.2.1 平成8年3月27日付日薬連発第240号に基づきPTP誤飲対策の一環として、「薬剤交付時」の注意を記載している。

14.2.2 無包装状態の苛酷試験において、温度（50℃）及び光（D65 蛍光灯）に対しては安定であった。しかし温湿度（40℃、75%RH）に対しては類縁物質の生成を認め、崩壊性及び溶出性は規格を逸脱し、本薬剤は無包装状態では温湿度に対して不安定であった。

14.2.3 通常の錠剤よりも密度の低いOD錠であり、欠けや割れが生じるおそれがある。

14.2.4 セレジスト OD錠 5mg を水なしで服用した時の血漿中タルチレリンの濃度推移は、セレジスト錠 5mg を水で服用した場合と同様であった。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目



C_{max} 及び AUC_{0-12} の統計量

剤形	統計量	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-12} (ng · hr/mL)
セレジスト OD 錠 5mg (水なし)	例数	22	22
	平均値 (標準偏差)	1.74262 (0.74326)	9.92572 (4.24733)
セレジスト錠 5mg	例数	22	22
	平均値 (標準偏差)	1.66775 (0.80178)	9.44768 (4.28386)

14.2.5 寝たままの状態での服薬は誤嚥の原因となる。

12. その他の注意

- (1) 臨床使用に基づく情報：
設定されていない
- (2) 非臨床試験に基づく情報：
設定されていない

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験：

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験^{18~20)}：

一般薬理試験として、一般症状及び行動、中枢神経系、呼吸及び循環器系、自律神経系及び平滑筋、消化器系、並びに内分泌系に対する作用を検討し、次表の試験項目において本剤の影響が認められた。

試験項目	動物	実験結果
一般症状・行動	マウス	10mg/kg 以上の経口投与で常同行動（洗顔及び身繕い行動の増加）、挙尾、自発運動亢進。 30mg/kg で上記症状に加えてまばたき、閉眼。 100mg/kg ではさらに流涎、呼吸数増加、立毛、振戦。
	ラット	10mg/kg 以上の経口投与で常同行動（洗顔、身繕い及び立ち上がり行動の増加）。 30mg/kg で上記症状に加えて身震い、自発運動亢進。 100mg/kg ではさらに閉眼。
中枢神経系	マウス	30mg/kg の経口投与で自発運動量増加。
	ウサギ	30mg/kg の経口投与で正常体温上昇。
	イヌ	10mg/kg の経口投与で自発脳波の覚醒期増加。
呼吸・循環器系	麻酔ラット	0.1mg/kg 以上の静脈内投与で総頸動脈閉塞による反射性昇圧の増強。 0.3mg/kg 以上の静脈内投与でアドレナリン、ノルアドレナリン及びドパミンによる昇圧反応の見かけ上の減弱、イソプロテレノールによる降圧反応の抑制。
	麻酔イヌ	0.3mg/kg の静脈内投与で呼吸数及び換気量増加、血圧上昇、心拍数増加、大腿動脈血流量減少。
自律神経系・平滑筋	モルモット	10 ⁻⁷ g/mL 以上で摘出回腸の筋緊張の低下あるいは上昇。
	ラット	非妊娠ラット（発情期及び休止期）及び妊娠初期ラットでは 0.3mg/kg 以上の静脈内投与で、妊娠中期及び後期ラットでは 1mg/kg 以上の静脈内投与で、生体位子宮の収縮高、律動数の変動（増加、減少、消失のいずれか）。
消化器系	マウス	3、10mg/kg の経口投与で腸管輸送能亢進。
	ラット	10、30mg/kg の経口投与又は十二指腸内投与で胃排出能亢進、胃液量増加、胃液 pH 低下、遊離塩酸濃度及び総酸度上昇。 30mg/kg の経口投与で絶食ラット胃粘膜の軽度びらん。 10、30mg/kg の十二指腸内投与で膵液分泌亢進。
	ウサギ	0.03、0.1mg/kg の静脈内投与で胃運動亢進。
内分泌系	ラット	0.45mg/kg 以上の経口投与で血中 T ₃ 、T ₄ 上昇。 4.2mg/kg 以上の経口投与で血中 TSH 上昇。

(3) その他の薬理試験：

該当資料なし

IX. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験²¹⁾ :

LD₅₀ 値 (mg/kg)

動物種	投与経路	経口	静注
マウス 5 週齢		> 5,000	> 2,000
ラット 6 週齢		> 5,000	♂ : 799 ♀ : 946
イヌ (ビーグル) 8 ヶ月齢		> 2,000	♂ : > 1,000 ♀ : 500

(2) 反復投与毒性試験 :

1) ラット 4 週間投与試験²²⁾

タルチレリン水和物 3、30、300mg/kg を雌雄ラットに 4 週間強制経口投与した。全投薬群で中枢作用に基づくと思われる、運動亢進、身繕い及び身震いが観察された。300mg/kg 群では体重増加抑制 (雄)、赤血球系パラメータの増加、一部血清蛋白の減少、唾液腺、副腎、甲状腺及び雌の心臓重量の増加がみられた。

2) ラット 13 週間投与試験²²⁾

タルチレリン水和物 3、30、300mg/kg を雌雄ラットに 13 週間強制経口投与した。全投薬群で投与 1~5 時間後に運動亢進、身繕い及び身震いが観察され、300mg/kg 群の雄では体重増加抑制、雌では摂餌量増加及び発情休止期の延長がみられた。さらに 300mg/kg 群の雌雄で 4 週間投与試験と同様の血液検査値及び臓器重量の変動が認められた。

3) イヌ 13 週間投与試験²³⁾

タルチレリン水和物 0.5、5、50mg/kg を雌雄ビーグル犬に 13 週間強制経口投与した。5mg/kg 以上の群で流涎及び嘔吐が発現し、体重増加抑制と甲状腺重量の増加及び血漿 ALT(GPT)の一過性の増加がみられた。

4) ラット 52 週間投与試験²²⁾

タルチレリン水和物 3、30、300mg/kg を雌雄ラットに 52 週間強制経口投与した。全投薬群で運動亢進、身震い、爪かじり等が観察され、300mg/kg 群では体重増加抑制 (雄)、発情休止期の延長 (雌)、赤血球系パラメータの増加、血清蛋白及びコレステロールの減少、唾液腺及び副腎重量の増加、子宮重量の減少がみられた。

5) イヌ 52 週間投与試験²³⁾

タルチレリン水和物 0.15、1.5、15mg/kg を雌雄ビーグル犬に 52 週間強制経口投与した。15mg/kg 群では嘔吐及び流涎が増加し、一時的ながら血漿 ALT(GPT)が増加した。

以上、ラット及びイヌに反復投与した結果、タルチレリン水和物投与による死亡は認められなかった。無毒性量はラットで 30mg/kg/日、イヌで 1.5mg/kg/日と判断された。

(3) 遺伝毒性試験 :

大腸菌並びにネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験、培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスの小核試験により検討したが、いずれの試験方法においても遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験²⁴⁾ :

マウスを用いた 104 週間投与試験及びラットを用いた 90～94 週間投与試験においてがん原性は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験 :

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験²⁵⁾

雌雄ラットの妊娠前及び妊娠初期（雄ラットでは交配前 63 日間と交配期間を通じて剖検前日まで、雌ラットでは交配前 14 日間、交配期間中及び妊娠 7 日まで）にタルチレリン水和物 0.15、1.5、15mg/kg を連日経口投与した。

親動物においては、15mg/kg 群では中枢作用による運動亢進及び身震いが著明で、雄で摂餌量が軽微に減少した。生殖機能には影響は認められなかった。次世代においては胚致死、催奇形性及び発育抑制は認められなかった。

2) 胎児の器官形成期投与試験

① ラットにおける試験²⁶⁾

胎児器官形成期に相当する妊娠 7 日から妊娠 17 日までタルチレリン水和物 0.15、1.5、15mg/kg を連日経口投与した。

母動物においては、15mg/kg 群で運動亢進及び身震いが著明に認められた。体重、摂餌量及び摂水量並びに分娩、哺育には、いずれの群でも影響は認められなかった。次世代においては胎児（F1）に対する胚致死、催奇形性及び発育抑制は認められず、出生児（F1）の発育、生殖機能及び胎児（F2）の発生にも影響は認められなかった。

② ウサギにおける試験²⁷⁾

胎児器官形成期に相当する妊娠 6 日から妊娠 18 日までタルチレリン水和物 0.15、1.5、15mg/kg を連日経口投与した。

母動物においては、15mg/kg 群で一過性の体重増加抑制が認められ、呼吸促進のような中枢興奮様の症状が認められた。生殖機能にはいずれの群でも影響は認められなかった。次世代においては胚致死、催奇形成及び発育抑制は認められなかった。

3) 周産期及び授乳期投与試験²⁸⁾

ラットの周産期及び授乳期に相当する妊娠 17 日から分娩後 20 日までタルチレリン水和物 0.15、1.5、15mg/kg を連日経口投与した。

母動物においては、15mg/kg 群で身震いが妊娠期間中に高頻度に認められた。体重、摂餌量の推移並びに分娩、哺育にはいずれの群でも影響は認められなかった。次世代においては出生児（F1）の発育、生殖機能及び胎児（F2）の発生に影響は認められなかった。

以上の結果、いずれの試験においても、親動物の生殖機能及び次世代に対する無毒性量は 15mg/kg/日と判断された。

(6) 局所刺激性試験 :

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性 :

1) 依存性

雄ラットを用いて予備的に場所嗜好性試験及び自己摂取試験を行い依存性を検討した結果、本剤投与による身体的及び精神的依存形成はないと判断された。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

2) 抗原性

雌モルモットを用いて、能動的全身性アナフィラキシー反応、Schultz-Dale 反応、受身皮膚アナフィラキシー反応及びゲル内沈降反応により検討したが、いずれの試験方法においても抗原性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

(1) 製剤：処方箋医薬品^{注)}

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

(2) 有効成分：該当しない

2. 有効期間

セレジスト錠 5mg

有効期間：3年

セレジスト OD 錠 5mg

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

PTP 包装開封後は、湿気を避けて保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材

脊髄小脳変性症の患者さまと家族の皆さまへ（医療・福祉制度ガイドブック）

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物多名称の製品はない。

7. 国際誕生年月日

2000年7月3日（国内開発）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
セレジスト錠 5mg	2012年1月31日	22400AMX00127000	2012年6月22日	2000年9月7日
セレジスト錠 5 (旧販売名)	2000年7月3日	21200AMZ00469000	2000年8月25日	
セレジスト OD 錠 5mg	2009年6月24日	22100AMX01070000	2009年9月18日	2009年10月26日

X. 管理的事項に関する項目

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

販売名	再審査結果公表年月日	再審査結果内容
セレジスト錠 5mg	2012年6月29日	薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。
セレジスト OD 錠 5mg	2012年6月29日	薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

セレジスト錠 5mg : 2000年7月3日～2010年7月2日（希少疾病用医薬品）（終了）

セレジスト OD 錠 5mg : 2009年6月24日～2010年7月2日（普通錠の再審査期間の残余期間）（希少疾病用医薬品）（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
セレジスト錠 5mg	1190014F1033	1190014F1033	112239801	621223901
セレジスト OD 錠 5mg	1190014F2021	1190014F2021	119333601	621933301

14. 保険給付上の注意

脊髄小脳変性症は指定難病であり、認定を受けた患者は、医療費の自己負担分の一部、または全額が公費負担される。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 金澤一郎, 他 : 臨床医薬. 1997 ; 13 (16) : 4169-4224
- 2) 甲斐沼 正, 他 : 臨床医薬. 1997 ; 13 (10) : 2501-2516
- 3) 甲斐沼 正, 他 : 臨床医薬. 1997 ; 13 (10) : 2517-2532
- 4) Kinoshita K, et al. : Eur J Pharmacol. 1995 ; 274 (1-3) : 65-72 (PMID: 7768282)
- 5) Kinoshita K, et al. : Br J Pharmacol. 1995 ; 116 (8) : 3274-3278 (PMID: 8719807)
- 6) Kinoshita K, et al. : Jpn J Pharmacol. 1996 ; 71 (2) : 139-145 (PMID: 8835640)
- 7) Fukuchi I, et al. : Arzneimittelforschung. 1998 ; 48 (4) : 353-359 (PMID: 9608876)
- 8) Kinoshita K, et al. : Neuropharmacology. 1994 ; 33 (10) : 1183-1188 (PMID: 7862253)
- 9) Iwasaki Y, et al. : J Neurol Sci. 1992 ; 112 (1-2) : 147-151 (PMID: 1469425)
- 10) Iwasaki Y, et al. : Neurol Res. 1997 ; 19 (6) : 613-616 (PMID: 9427962)
- 11) 藤田雅巳, 他 : 臨床医薬. 1997 ; 13 (13) : 3359-3369
- 12) 児玉裕彦, 他 : 薬物動態. 1997 ; 12 (5) : 460-474
- 13) 児玉裕彦, 他 : 薬物動態. 1997 ; 12 (5) : 475-482
- 14) 田辺ファーマ (株) : TA-0910 のヒト血漿蛋白結合 (社内資料) (セレジスト錠 5 承認年月日:2000.07.03、ト. I .1.(3))
- 15) 田辺ファーマ (株) : TA-0910 のヒトにおける体内動態 (社内資料) (セレジスト錠 5 承認年月日:2000.07.03、へ. III.1.(1)2))
- 16) 松川則之, 他 : 神経治療学. 2002 ; 19 (5) : 497-501
- 17) 逸見由紀子, 他 : 臨床透析. 2004 ; 20 (5) : 601-605
- 18) 旭 聡夫, 他 : 応用薬理. 1997 ; 54 (6) : 349-360
- 19) 稲益正徳, 他 : 応用薬理. 1997 ; 54 (6) : 361-381
- 20) 森安眞津子, 他 : 日薬理誌. 1996 ; 107 (6) : 285-297 (PMID: 8690309)
- 21) Hishida N, et al. : J Toxicol Sci. 1997 ; 22 (Suppl. II) : 327-334 (PMID: 9430092)
- 22) Inui T, et al. : J Toxicol Sci. 1997 ; 22 (Suppl. II) : 335-356 (PMID: 9430093)
- 23) Inui T, et al. : J Toxicol Sci. 1997 ; 22 (Suppl. II) : 357-369 (PMID: 9430094)
- 24) Yamamura T, et al. : J Toxicol Sci. 1997 ; 22 (Suppl. II) : 419-430 (PMID: 9430099)
- 25) Imahie H, et al. : J Toxicol Sci. 1997 ; 22 (Suppl. II) : 371-379 (PMID: 9430095)
- 26) Imahie H, et al. : J Toxicol Sci. 1997 ; 22 (Suppl. II) : 381-394 (PMID: 9430096)
- 27) Imahie H, et al. : J Toxicol Sci. 1997 ; 22 (Suppl. II) : 395-403 (PMID: 9430097)
- 28) Imahie H, et al. : J Toxicol Sci. 1997 ; 22 (Suppl. II) : 405-417 (PMID: 9430098)

2. その他の参考文献

- a) Duntas L, et al. : Clin Nephrol. 1992 ; 38 (4) : 214-218 (PMID: 1424308)

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない（本剤は外国では発売していない）

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉碎：

粉碎後の安定性

セレジスト錠 5mg・OD 錠 5mg の粉碎後の安定性は、以下のとおりであった。

【保存条件】

- 1) 温度：40℃±2℃、褐色ガラス瓶/密栓（暗所）
- 2) 湿度：30℃±2℃/75%RH±5%RH、褐色ガラス瓶/開放（暗所）
- 3) 光：D₆₅ ランプ（2000lx）、25℃±2℃/湿度なりゆき、透明ガラスシャーレ又は透明ガラス瓶*（ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆う）

※性状・定量法・純度試験の試料は透明ガラスシャーレ、重量変化の試料は透明ガラス瓶に入れて保存

【測定項目】

性状、重量変化、定量法（含量）、純度試験（類縁物質）

【結果】

<セレジスト錠 5mg >

- 1) 温度：40℃±2℃

測定項目	保存期間				
	試験開始時	7日	14日	21日	28日
性状	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
重量変化 (%)	100.0	99.6	99.4	99.4	99.5
定量法 (含量) (%)	100.96	100.36	99.69	99.02	98.03
純度試験 (類縁物質) 合計 (%)	0.126	0.184	0.210	0.308	0.327

(1ロット)

- 2) 湿度：30℃±2℃/75%RH±5%RH

測定項目	保存期間				
	試験開始時	7日	14日	21日	28日
性状	白色の粉末	白色の粉末*	白色の粉末*	白色の粉末*	白色の粉末*
重量変化 (%)	100.0	101.0	101.0	101.1	100.9
定量法 (含量) (%)	100.96	97.55	97.04	96.61	96.52
純度試験 (類縁物質) 合計 (%)	0.126	0.195	0.211	0.238	0.320

*塊が見られたが、スパーテルで容易に分散できたため、粉末と判断した

(1ロット)

XIII. 備考

3) 光 : D₆₅ ランプ (2000lx)

測定項目	保存期間		
	試験開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性状	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
重量変化 (%)	100.0	99.6	99.6
定量法 (含量) (%)	100.96	99.24	99.39
純度試験 (類縁物質) 合計 (%)	0.126	0.140	0.234

(1 ロット)

<セレジスト OD 錠 5mg >

1) 温度 : 40°C ± 2°C

測定項目	保存期間				
	試験開始時	7 日	14 日	21 日	28 日
性状	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
重量変化 (%)	100.0	99.6	99.5	99.5	99.6
定量法 (含量) (%)	100.02	99.99	99.56	99.09	99.50
純度試験 (類縁物質) 合計 (%)	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

(1 ロット)

2) 湿度 : 30°C ± 2°C / 75%RH ± 5%RH

測定項目	保存期間				
	試験開始時	7 日	14 日	21 日	28 日
性状	白色の粉末	白色の粉末*	白色の粉末*	白色の粉末*	白色の粉末*
重量変化 (%)	100.0	100.7	100.7	100.7	100.6
定量法 (含量) (%)	100.02	99.52	98.91	98.81	99.03
純度試験 (類縁物質) 合計 (%)	0.000	0.000	0.000	0.037	0.084

*塊が見られたが、スパーテルで容易に分散できたため、粉末と判断した

(1 ロット)

3) 光 : D₆₅ ランプ (2000lx)

測定項目	保存期間		
	試験開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性状	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
重量変化 (%)	100.0	99.7	99.8
定量法 (含量) (%)	100.02	98.92	98.56
純度試験 (類縁物質) 合計 (%)	0.000	0.036	0.055

(1 ロット)

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性：

1) 崩壊性及び懸濁液の経管通過性

【試験方法】

・崩壊懸濁試験

シリンジのピストン部を抜き取り、シリンジ内に錠剤をそのまま1個入れてピストンを戻し、シリンジに55℃の温湯20mLを吸い取り、筒先に蓋をして5分間自然放置した。5分後にシリンジを手で90度15往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察した。5分後に崩壊・懸濁が不十分な場合は、更に5分間放置後に同様の操作を行った。計10分間放置しても崩壊・懸濁しない場合は、錠剤1個を破壊（シートの上から錠剤を乳棒で5回叩く）してから同様の操作を行い、崩壊・懸濁状況を観察した。

・通過性試験

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液をチューブの注入端より約2~3mL/秒の速度で注入した。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から3分の2を水平にし、他端（注入端）を30cmの高さにセットして注入操作を行い、通過性を観察した。懸濁液注入後、懸濁液の注入に使用したシリンジを用いて20mLの水でフラッシングするとき、シリンジ及びチューブ内に残存物がみられなければ、通過性に問題なしとした。

【試験結果】

<セレジスト錠 5mg >

		簡易懸濁法				備考
適否*	通過サイズ	水(約55℃)		破壊→水(約55℃)		
		5分	10分	5分	10分	
条3	8Fr.	×	○			通過性試験において、シリンジ内にわずかな固形物の付着、及びやや多めの残存物が認められた。また、8Fr.カテーテルチューブ内にはごくわずかな残存物が認められた。

条3：条件付通過。備考欄参照

<セレジスト OD 錠 5mg >

		簡易懸濁法				備考
適否*	通過サイズ	水(約55℃)		破壊→水(約55℃)		
		5分	10分	5分	10分	
適1	8Fr.	○				

適1：10分以内に崩壊・懸濁し、8Fr.経鼻チューブ（カテーテルチューブ）を通過する

* 藤島一郎監修「内服薬 経管投与ハンドブック第3版」（2015年）表9 経管投与可否判定基準に基づく判定結果。

2) 懸濁液の安定性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし