

貯法：室温保存

有効期間：4年 処方箋医薬品^注

トフィソパム細粒10%「ツルハラ」

Tofisopam Fine Granules [TSURUHARA]

承認番号 22500AMX01968000

販売開始 1995年7月

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

ロミタピドメシル酸塩を投与中の患者 [10.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分	1g 中 トフィソパム 100mg
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドン、含水二酸化ケイ素、ポリソルベート 80

3.2 製剤の性状

剤形	細粒剤
色調	微黄白色
味	わずかに甘い

4. 効能又は効果

下記疾患における心悸亢進、発汗、頭痛・頭重、倦怠感等の自律神経症状

更年期障害・卵巣欠落症状、自律神経失調症、頭部・頸部損傷

6. 用法及び用量

通常、成人にはトフィソパムとして1回50mg、1日3回経口投与する。

なお、年齢・症状により適宜増減する。

8. 重要な基本的注意

眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 急性閉塞隅角緑内障の患者

抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。

9.1.2 重症筋無力症の患者

筋弛緩作用を若干有する。

9.1.3 脳に器質的障害のある患者

作用が強くあらわれることがある。

9.1.4 中等度又は重篤な呼吸不全のある患者

呼吸機能が低下することがある。

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のみ投与すること。

9.5.1 妊娠中に他のベンゾジアゼピン系薬剤（ジアゼパム、クロルジアゼポキッド等）の投与を受けた患者の中に奇形を有する児等の障害児を出産した例が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査報告がある。

9.5.2 ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に哺乳困難、嘔吐、活動低下、筋緊張低下、過緊張、嗜眠、傾眠、呼吸抑制・無呼吸、チアノーゼ、易刺激性、神経過敏、振戦、低体温、頻脈等を起こすことが報告されている。なお、これらの症状は、離脱症状あるいは新生児仮死として報告される場合もある。また、ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に黄疸の増強を起こすことが報告されている。

9.5.3 分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状があらわれることが、ベンゾジアゼピン系薬剤で報告されている。

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。動物実験（ラット）において、乳汁中に移行することが認められている。

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ロミタピドメシル酸塩 ジャクスタピッド [2. 参照]	ロミタピドメシル酸塩の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。	本剤がCYP3Aを阻害することにより、ロミタピドメシル酸塩の代謝が阻害される。

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
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体 バルビツール酸誘導体 等	中枢神経抑制作用が増強することがある。	両薬剤の中枢神経抑制作用が相加的に増強する可能性がある。
アルコール	中枢神経抑制作用が増強することがある。	両者の中枢神経抑制作用が相加的に増強する可能性がある。
タクロリムス水和物	タクロリムスの血中濃度が上昇することがあるので、本剤を減量又は休薬する等適切な処置を行うこと。	本剤がCYP3A4によるタクロリムスの代謝を抑制することによると考えられる。

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。

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	頻度不明
依存性 ^注		薬物依存
精神神経系	眠気、めまい・ふらつき、不眠、頭痛	不安、焦躁、抑うつ症状、手足のふるえ、しびれ等
消化器	口渇、腹痛、悪心・嘔吐、便秘	食欲不振、下痢等
過敏症	発疹	そう痒感、発熱、顔面浮腫等
肝臓		AST・ALTの上昇等
その他	脱力感、動悸	倦怠感、血圧上昇、ほてり、乳房痛、乳汁分泌、月経異常

注) 他のベンゾジアゼピン系薬剤で連用により薬物依存を生ずることが報告されているので、本剤の投与にあたっては観察を十分に行い、用量及び使用期間に注意し慎重に投与すること。

13. 過量投与

13.1 処置

本剤の過量投与が明白又は疑われた場合の処置としてフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）を投与する場合には、使用前にフルマゼニルの使用上の注意を必ず読むこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

投与した薬剤が特定されないままにフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）を投与された患者で、新たに本剤を投与する場合、本剤の鎮静・抗痙攣作用が変化、遅延するおそれがある。

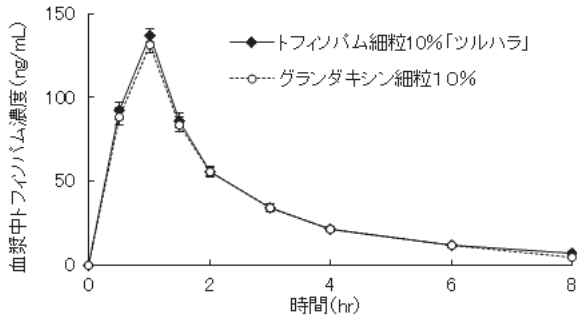
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 生物学的同等性試験

トフィソパム細粒10%「ツルハラ」とグランダキシム細粒10%を、クロスオーバー法によりそれぞれ1.5g（トフィソパム 150mg：トフィソパム細粒10%「ツルハラ」の承認用法・用量は1回トフィソパムとして

50mg) を健康成人男子に絶食時単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、Cmax) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された¹⁾。



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₈ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
トフィソパム細粒 10% 「ツルハラ」	294.4 ± 9.3	137.2 ± 4.0	1.00 ± 0.00	1.9 ± 0.1
グランダキシソ 細粒10%	286.2 ± 12.3	132.8 ± 4.4	1.04 ± 0.04	1.9 ± 0.1

(Mean ± S.E., n=12)

血漿中濃度並びに AUC、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。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

トフィソパムは、主として自律神経系の高位中枢を介して交感及び副交感神経間の緊張不均衡を改善するが、末梢性にも自律神経系の過度の興奮を抑制することが認められている²⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：トフィソパム (Tofisopam)

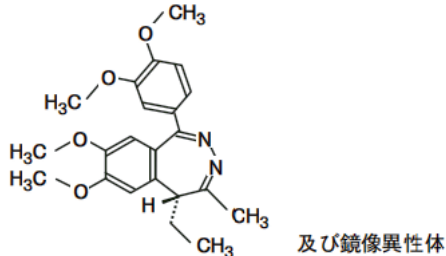
化学名：(5*RS*)-1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5-ethyl-7,8-dimethoxy-4-methyl-5*H*-2,3-benzodiazepine

分子式：C₂₂H₂₆N₂O₄

分子量：382.45

性状：微黄白色の結晶性の粉末である。酢酸 (100) に溶けやすく、アセトンにやや溶けやすく、エタノール (95) にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。エタノール (95) 溶液 (1→100) は旋光性を示さない。

化学構造式：



融点：155~159℃

22. 包装

バラ [缶]：100g、500g (乾燥剤入り)

23. 主要文献

- 社内資料：生物学的同等性試験
- 第十八局日本薬局方解説書, 廣川書店, 2021; C3568-C3571

24. 文献請求先及び問い合わせ先

鶴原製薬株式会社 医薬情報部
〒563-0036 大阪府池田市豊島北1丁目16番1号
TEL: 072-761-1456 (代表) FAX: 072-760-5252

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

鶴原製薬株式会社

大阪府池田市豊島北1丁目16番1号