

| | |
|-----------------------------|----------|
| 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) | |
| 貯 法 | 室温保存 |
| 使用期限 | 外箱、容器に表示 |

自律神経調整剤 トフィソパム細粒10%「ツルハラ」 Tofisopam Fine Granules 「TSURUHARA」

| | |
|------|----------------------|
| 承認番号 | 22500AMX 01968000 |
| 薬価収載 | 2014年6月 |
| 販売開始 | 1995年7月 |

※【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(「相互作用」の項参照)

【組成・性状】

組 成

トフィソパム細粒10%「ツルハラ」は1g中トフィソパム100mgおよび添加物として乳糖水和物、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を含有する。

製剤の性状

トフィソパム細粒10%「ツルハラ」は微黄白色の細粒剤においてはなく、味はわずかに甘い。

【効能・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

【用法・用量】

通常、成人にはトフィソパムとして1回50mg(トフィソパム細粒10%「ツルハラ」0.5g)、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。

【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) 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。〕
- 2) 重症筋無力症の患者〔筋弛緩作用を若干有する。〕
- 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。〕
- 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。〕

(2) 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。

(3) 相互作用

※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 | 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。 |

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。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|-----------|---|--|
| 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ため、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って考えられる。 |

(4) 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

| 頻 度 不 明 | |
|---------|---|
| 依存性* | 薬物依存 |
| 精神神経系 | 眠気、めまい・ふらつき、頭痛、不眠、不安、焦燥、抑うつ症状、手足のふるえ、しびれ等 |
| 消化器 | 悪心・嘔吐、口渇、食欲不振、便秘、腹痛、下痢等 |
| 過敏症** | 発疹、痒痒感、発熱、顔面浮腫等 |
| 肝臓 | AST(GOT)の上昇、ALT(GPT)の上昇等 |
| その他 | 倦怠感、脱力感、動悸、血圧上昇、ほてり、乳房痛、乳汁分泌、月経異常 |

*: 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。

** : 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。

(5) 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量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(3カ月以内)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回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。妊娠中に他のベンゾジアゼピン系薬剤(ジアゼパム、クロルジアゼポキシド等)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。〕

2) 妊娠後期の婦人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。〔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。〕

- 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。
- 4) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）において、乳汁中に移行することが認められている。〕

(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) 過量投与

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（禁忌、慎重投与、相互作用等）を必ず読むこと。

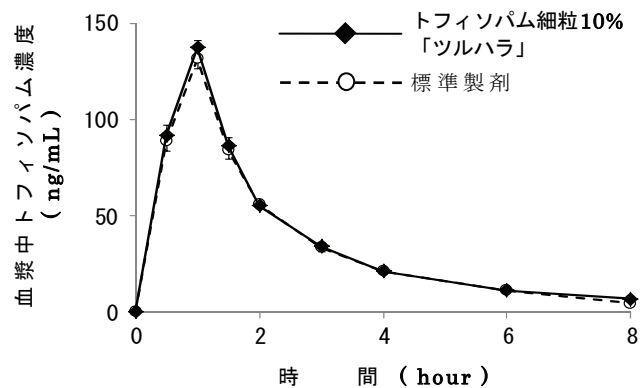
(9) その他の注意

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。

【薬物動態】

(1) 生物学的同等性試験¹⁾

トフィソパム細粒10%「ツルハラ」と標準製剤を、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)～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。



| | 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 |
| 標準製剤 (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。

(2) 溶出挙動²⁾

トフィソパム細粒10%「ツルハラ」は、日本薬局方外医薬品規格第3部に定められたトフィソパム細粒の溶出規格に適合していることが確認されている。

【薬効薬理】

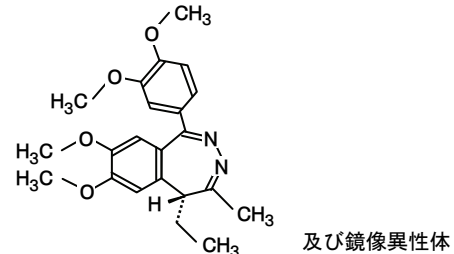
ラットでストレス負荷により生じる交感・副交感神経間の緊張状態の不均衡を改善する。マウスでの馴化作用、睡眠増強作用、筋弛緩作用は1,4-ベンゾジアゼピン系薬剤に比し弱いことが報告されており、また、メタンフェタミンの興奮作用への拮抗やカタレプシー誘発作用が認められている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：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

構造式：



分子式：C₂₂H₂₆N₂O₄

分子量：382.45

融点：155～159℃

性状：本品は微黄白色の結晶性の粉末である。

本品は酢酸(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。

本品のエタノール(95)溶液(1→100)は旋光性を示さない。

【取扱い上の注意】

安定性試験³⁾

最終包装製品を用いた長期保存試験(室温、4年)の結果、トフィソパム細粒10%「ツルハラ」は通常の市場流通下において4年間安定であることが確認された。

【包装】

100g、500g

【主要文献】

- 1) 鶴原製薬株式会社 社内資料
- 2) 鶴原製薬株式会社 社内資料
- 3) 鶴原製薬株式会社 社内資料

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料についても下記へご請求ください。

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



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

(T20-13 13-1907)
A907