

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(1998年9月)に準拠して作成

自律神経調整剤

処方箋医薬品

グランダキシシン錠50 グランダキシシン細粒10%

GRANDAXIN Tab. 50 GRANDAXIN Fine gran. 10%

(トフィソパム・素錠、細粒剤)

剤形	グランダキシシン錠50 : 素錠 グランダキシシン細粒10% : 細粒剤
規格・含量	グランダキシシン錠50 : 1錠中、日局トフィソパム50mg グランダキシシン細粒10% : 1g中、日局トフィソパム100mg
一般名	和名 : トフィソパム(JAN) 洋名 : Tofisopam(JAN)、tofisopam(INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	グランダキシシン錠50 : 製造販売承認年月日 : 1985年11月5日 薬価基準収載年月日 : 1985年12月17日 発売年月日 : 1986年3月1日 グランダキシシン細粒10% : 製造販売承認年月日 : 2008年3月14日 薬価基準収載年月日 : 2008年6月20日 発売年月日 : 1987年11月1日(旧販売名)
開発・製造販売・ 提携・販売会社名	製造販売元 : 持田製薬株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・ FAX番号	TEL — — FAX — —

本IFは2019年7月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

IF利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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薬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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。

3. IFの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

4. IFの利用にあたって

IF策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、IFの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の特徴及び有用性 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名 2
 - (1) 和名 2
 - (2) 洋名 2
 - (3) 名称の由来 2
2. 一般名 2
 - (1) 和名(命名法) 2
 - (2) 洋名(命名法) 2
3. 構造式又は示性式 2
4. 分子式及び分子量 2
5. 化学名(命名法) 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 2
7. CAS登録番号 2

III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分 3
2. 物理化学的性質 3
 - (1) 外観・性状 3
 - (2) 溶解性 3
 - (3) 吸湿性 3
 - (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点 3
 - (5) 酸塩基解離定数 3
 - (6) 分配係数 3
 - (7) その他の主な示性値 3
3. 有効成分の各種条件下における安定性 3
4. 有効成分の確認試験法 3
5. 有効成分の定量法 3

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 4
 - (1) 剤形の区別及び性状 4
 - (2) 製剤の物性 4
 - (3) 識別コード 4
 - (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等 4
 - (5) 酸価、ヨウ素価等 4
2. 製剤の組成 4
 - (1) 有効成分(活性成分)の含量 4
 - (2) 添加物 4
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 5

4. 製剤の各種条件下における安定性 5
5. 調製法及び溶解後の安定性 5
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化) 5
7. 混入する可能性のある夾雑物 5
8. 溶出試験 5
9. 生物学的試験法 5
10. 製剤中の有効成分の確認試験法 5
11. 製剤中の有効成分の定量法 6
12. 力価 6
13. 容器の材質 6
14. その他 6

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 7
2. 用法及び用量 7
3. 臨床成績 7
 - (1) 臨床効果 7
 - (2) 臨床薬理試験：忍容性試験 7
 - (3) 探索的試験：用量反応探索試験 7
 - (4) 検証的試験 7
 - 1) 無作為化並行用量反応試験 7
 - 2) 比較試験 8
 - 3) 安全性試験 9
 - 4) 患者・病態別試験 9
 - (5) 治療的使用 9
 - 1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験 9
 - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要 9

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 10
2. 薬理作用 10
 - (1) 作用部位・作用機序 10
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績 10

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 13
 - (1) 治療上有効な血中濃度 13
 - (2) 最高血中濃度到達時間 13
 - (3) 通常用量での血中濃度 13
 - (4) 中毒症状を発現する血中濃度 13
2. 薬物速度論的パラメータ 13
 - (1) 吸収速度定数 13

(2) バイオアベイラビリティ	13
(3) 消失速度定数	14
(4) クリアランス	14
(5) 分布容積	14
(6) 血漿蛋白結合率	14
3. 吸 収	14
4. 分 布	15
(1) 血液－脳関門通過性	15
(2) 胎児への移行性	15
(3) 乳汁中への移行性	15
(4) 髄液への移行性	15
(5) その他の組織への移行性	15
5. 代 謝	16
(1) 代謝部位及び代謝経路	16
(2) 代謝に關与する酵素 (CYP450等) の分子種	17
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	17
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	17
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	17
6. 排 泄	17
(1) 排泄部位	17
(2) 排泄率	17
(3) 排泄速度	17
7. 透析等による除去率	17
(1) 腹膜透析	17
(2) 血液透析	17
(3) 直接血液灌流	17

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	18
2. 禁忌内容とその理由	18
3. 効能・効果に關連する使用上の注意とその理由	18
4. 用法・用量に關連する使用上の注意とその理由	18
5. 慎重投与内容とその理由	18
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	18
7. 相互作用	19
(1) 併用禁忌とその理由	19
(2) 併用注意とその理由	19
8. 副作用	20
(1) 副作用の概要	20
1) 重大な副作用と初期症状	20
2) その他の副作用	20
(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	21
(3) 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	22
(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	22
9. 高齢者への投与	23
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	23

11. 小児等への投与	23
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	23
13. 過量投与	23
14. 適用上及び薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	23
15. その他の注意	24
16. その他	24

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	25
2. 毒 性	25
(1) 単回投与毒性試験	25
(2) 反復投与毒性試験	25
(3) 生殖発生毒性試験	26
(4) その他の特殊毒性	26

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	27
2. 貯法・保存条件	27
3. 薬剤取扱い上の注意点	27
4. 承認条件	27
5. 包 装	27
6. 同一成分・同効薬	27
7. 国際誕生年月日	27
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	27
9. 薬価基準収載年月日	27
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の 年月日及びその内容	27
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	28
12. 再審査期間	28
13. 長期投与の可否	28
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	28
15. 保険給付上の注意	28

XI. 文 献

1. 引用文献	29
2. その他の参考文献	29

XII. 参考資料

主な外国での発売状況	30
------------	----

XIII. 備 考

その他の関連資料	31
----------	----

1. 開発の経緯

本剤の有効成分であるトフィソパムはハンガリーで合成され、我国における基礎的な研究の結果、薬理学的特性が明らかにされた2,3-ベンゾジアゼピン系化合物である。

本剤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。

一方、臨床的評価は各科領域で幅広く行われ、頭痛・頭重、倦怠感、心悸亢進、発汗等の各種自律神経症状に効果のあることが確認され、1985年11月に「下記疾患における頭痛・頭重、倦怠感、心悸亢進、発汗等の自律神経症状—自律神経失調症、頭部・頸部損傷、更年期障害・卵巣欠落症状—」の効能・効果にてグラндаキシン錠50が承認された。さらに、1987年5月に用量を増減できる剤形としてグラндаキシン細粒(旧販売名)が承認された。7,990例の使用成績調査を実施し、再審査申請を行なった結果、1993年9月薬事法第14条第2項各項(承認拒否事由)のいずれにも該当しないと再審査結果を得た。

2. 製品の特徴及び有用性

1. 視床下部に作用し、自律神経系の緊張不均衡を是正する(ウサギ)。
2. 頭痛・頭重、倦怠感、心悸亢進などの自律神経症状を幅広く改善する。
3. 副作用の発現率は2.6%で、その主なものは眠気、悪心、腹痛、ふらつきなどである。(再審査終了時の副作用発現症例数は、8,803例中、232例である。)

II 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和 名

グラндаキシシ錠50
グラндаキシシ細粒10%

(2) 洋 名

GRANDAXIN Tab. 50
GRANDAXIN Fine gran.10%

(3) 名称の由来

該当資料なし

2. 一般名

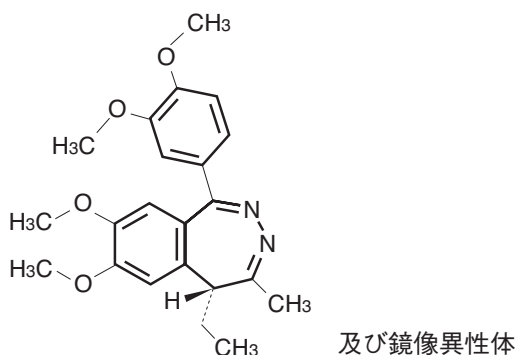
(1) 和 名(命名法)

トフィソパム (JAN)

(2) 洋 名(命名法)

Tofisopam (JAN)、 tofisopam (INN)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₂H₂₆N₂O₄
分子量：382.45

5. 化学名(命名法)

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

6. 慣用名、別名、略号、 記号番号

記号番号：EGYT-341

7. CAS登録番号

22345-47-7

Ⅲ 有効成分に関する項目




1. 有効成分の規制区分	劇薬
2. 物理化学的性質	
(1) 外観・性状	微黄白色の結晶性の粉末である。
(2) 溶解性	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。
(3) 吸湿性	ほとんど認められない。
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	融点：155～159℃
(5) 酸塩基解離定数	PKb=10.3
(6) 分配係数	該当資料なし
(7) その他の主な示性値	比旋光度： $[\alpha]_D^{20} = -0.01$ ほとんど0でラセミ体であった。 吸光度： $E_{1cm}^{1\%} (310nm) : 435 \sim 455$ (乾燥後、0.1g、エタノール、16,000mL)
3. 有効成分の各種条件下における安定性	遮光して室温保存した場合、外観、におい、味及びTLC試験において、3年後も変化を認めず安定であった。
4. 有効成分の確認試験法	(1) 紫外可視吸光度測定法 ・日局 トフィソパムの確認試験(1)に適合する。 (2) 赤外吸収スペクトル測定法 ・日局 トフィソパムの確認試験(2)に適合する。
5. 有効成分の定量法	・日局 トフィソパムの定量法 (電位差滴定法) に適合する。

IV 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

製剤の区別 グランダキシ錠50 : 錠剤(素錠)
 グランダキシ細粒10% : 細粒剤
 性状 グランダキシ錠50 : 微黄白色の素錠
 グランダキシ細粒10% : 微黄白色の細粒剤

販売名	識別コード	外形			サイズ 平均重量
		表面	裏面	側面	
グランダキシ錠50	MO 110				直径 : 8.0mm 厚さ : 3.2mm 重量 : 210mg
グランダキシ細粒10%	MO 112	(No image provided)			

(2) 製剤の物性

グランダキシ錠50 :
 硬度 : 錠剤破壊強度測定器を用いて破壊強度を測定するとき、3.0kg以上である。
 グランダキシ細粒10% :
 粒度試験 : 18号 (850 μ m) のふるいを全量通過し、30号 (500 μ m) のふるいに残留するものは全量の10%以下である。

(3) 識別コード

グランダキシ錠50	MO 110
グランダキシ細粒10%	MO 112

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当しない

(5) 酸価、ヨウ素価等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

グランダキシ錠50 : 1錠中に日局 トフィソパムを50mg含有する。
 グランダキシ細粒10% : 1g中に日局 トフィソパムを100mg含有する。

(2) 添加物

グランダキシ錠50 : 結晶セルロース、乳糖水和物、リン酸水素カルシウム造粒物、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム
 グランダキシ細粒10% : 結晶セルロース、乳糖水和物、部分アルファール化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	該当しない																																										
4. 製剤の各種条件下における安定性	<p>グラダキシ錠50：</p> <table border="1" data-bbox="572 405 1418 483"> <thead> <tr> <th>安定性試験</th> <th>保存条件</th> <th>保存期間</th> <th>保存形態</th> <th>結果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>長期安定性試験</td> <td>室温</td> <td>5年間</td> <td>PTP・ピロー</td> <td>安定であった</td> </tr> </tbody> </table> <p>グラダキシ細粒10%：</p> <table border="1" data-bbox="572 575 1418 848"> <thead> <tr> <th>安定性試験</th> <th>保存条件</th> <th>保存期間</th> <th>保存形態</th> <th>結果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">長期安定性試験</td> <td>室温</td> <td>4年間</td> <td>分包</td> <td>安定であった</td> </tr> <tr> <td>室温</td> <td>4年間</td> <td>ポリ瓶</td> <td>安定であった</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">苛酷試験</td> <td>室内散乱光下</td> <td>12ヵ月間</td> <td>分包</td> <td>安定であった</td> </tr> <tr> <td>高温(50℃)</td> <td>6ヵ月間</td> <td>分包</td> <td>安定であった</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">加速試験</td> <td>40℃、75%</td> <td>6ヵ月間</td> <td>分包</td> <td>安定であった</td> </tr> <tr> <td>40℃、75%</td> <td>6ヵ月間</td> <td>ポリ瓶</td> <td>安定であった</td> </tr> </tbody> </table>	安定性試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果	長期安定性試験	室温	5年間	PTP・ピロー	安定であった	安定性試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果	長期安定性試験	室温	4年間	分包	安定であった	室温	4年間	ポリ瓶	安定であった	苛酷試験	室内散乱光下	12ヵ月間	分包	安定であった	高温(50℃)	6ヵ月間	分包	安定であった	加速試験	40℃、75%	6ヵ月間	分包	安定であった	40℃、75%	6ヵ月間	ポリ瓶	安定であった
安定性試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果																																							
長期安定性試験	室温	5年間	PTP・ピロー	安定であった																																							
安定性試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果																																							
長期安定性試験	室温	4年間	分包	安定であった																																							
	室温	4年間	ポリ瓶	安定であった																																							
苛酷試験	室内散乱光下	12ヵ月間	分包	安定であった																																							
	高温(50℃)	6ヵ月間	分包	安定であった																																							
加速試験	40℃、75%	6ヵ月間	分包	安定であった																																							
	40℃、75%	6ヵ月間	ポリ瓶	安定であった																																							
5. 調製法及び溶解後の安定性	該当しない																																										
6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	該当資料なし																																										
7. 混入する可能性のある夾雑物	該当資料なし																																										
8. 溶出試験	<p>グラダキシ錠50：</p> <p>日本薬局方外医薬品規格トフィソパム錠 溶出試験を行うとき、これに適合する。</p> <p>グラダキシ細粒10%：</p> <p>日本薬局方外医薬品規格トフィソパム細粒 溶出試験を行うとき、これに適合する。</p>																																										
9. 生物学的試験法	該当しない																																										
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	<ol style="list-style-type: none"> クエン酸一水和物の無水酢酸溶液による赤色呈色反応 ヘキサシアノ鉄(Ⅲ)酸カリウム・塩化鉄(Ⅲ)による暗青色沈殿 吸収スペクトル(極大吸収波長：236～240nm、270～274nm、309～313nm) 																																										

11. 製剤中の有効成分の 定量法	日本薬局方一般試験法・紫外可視吸光度測定法(2.24)による。
12. 力 価	該当しない
13. 容器の材質	<p>グラダキシ錠50：</p> <p>【PTP包装】 PTP：ポリプロピレンシート、アルミニウム箔 内包(ピロー)：ポリプロピレンシート</p> <p>【瓶包装】 瓶：ポリエチレン キャップ：ブリキ パッキン・内緩衝材：ポリエチレン</p> <p>グラダキシ細粒10%：</p> <p>【四方シール包装】 分包：アルミニウム箔</p> <p>【瓶包装】 瓶：ポリエチレン キャップ：ブリキ パッキン：ポリエチレン</p>
14. その他	該当しない

V 治療に関する項目

1. 効能又は効果

下記疾患における頭痛・頭重、倦怠感、心悸亢進、発汗等の自律神経症状
自律神経失調症、頭部・頸部損傷、更年期障害・卵巣欠落症状

2. 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。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

二重盲検試験を含む臨床試験によりグラндаキシン錠50の臨床効果を検討した結果、次のような成績が得られている^{1~18)}。

診断名	症例数	やや有効以上	有効以上
自律神経失調症	133	115 (86%)	89 (67%)
頭部・頸部損傷	88	77 (88%)	56 (64%)
更年期障害	190	154 (81%)	123 (65%)
卵巣欠落症状	67	45 (67%)	30 (45%)

(2) 臨床薬理試験： 忍容性試験

・単回経口投与試験¹⁹⁾

健康成人男子4例にグラндаキシン錠50を、初回50mg (1錠)、以後150mg (3錠)、250mg (5錠)を1週間間隔で1回服用させた。諸検査(一般、血液、血液生化学、尿検査等)及び自覚症状の調査を行なった。250mg投与後、1例で一過性のねむけを認めたが、本剤によるものか否かの判断は困難であった。一般検査では脈拍数の増加及び血圧の上昇、白血球数の軽度の増加を認めた症例が1例ずつあったが、いずれも用量反応関係は認められず、本剤との因果関係は考えられなかった。その他の所見では異常を認めなかった。以上より、本剤は1回50mg~250mgの用量にて安全であることが確認された。

19) 持田製薬社内資料(EGYT-341(Tofisopam)の第1相試験)[承認時評価資料]

(3) 探索的試験： 用量反応探索試験

更年期障害ならびに自律神経失調症患者等を対象にトフィソパム75mg/日(分3)及び150mg/日(分3)を3~4週間投与した。有効以上の有効率は、75mg/日投与群で75%(6/8例)、150mg/日投与群で88%(7/8例)であり、150mg/日投与群で高い有効率を示した⁶⁾。

6) 長谷川直義：産婦人科治療 43(6), 719(1981)

(4) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

無作為化並行用量反応試験(多施設二重盲検群間比較による用量設定試験)は実施していない。

2) 比較試験

①更年期障害及び卵巣欠落症状の患者を対象に、グラндаキシン錠50 (50mg) の有効性、安全性及び有用性をγ-オリザノール16.7mg及びプラセボを対照薬として多施設二重盲検比較試験により検討した。1週間の観察期間を設けプラセボを投与 (1回1錠、1日3回) した後、グラндаキシン錠50、γ-オリザノール及びプラセボをそれぞれ1回1錠、1日3回、4週間投与した。更年期障害に対する有効以上の有効率は、グラндаキシン錠50で46.4% (13/28例) であり、γ-オリザノール31.3% (10/32例)、プラセボ10.3% (3/29例) に比し有意差が認められた (Mann-WhitneyのU検定、 $p < 0.05$, $p < 0.01$)。また、卵巣欠落症状に対する有効以上の有効率は、グラндаキシン錠50で31.6% (12/38例)、γ-オリザノール31.0% (9/29例)、プラセボ13.5% (5/37例) であった。症状別効果では、頭痛、易疲労感、倦怠感、不安感、うつ気分、発汗、首のこり、肩のこり及び関節痛でプラセボに比し有意差 (Mann-WhitneyのU検定) が認められた。安全性は3群間に差を認めなかった⁹⁾。

9) 小林拓郎 他：産科と婦人科 49 (2), 120 (1982)

②更年期障害の患者を対象にジアゼパム及びエストリオールを対照薬として二重盲検比較試験を実施した。グラндаキシン錠50 (50mg)、ジアゼパム2mg錠、エストリオール0.3mg錠を、それぞれ1回1錠、1日3回、4週間投与し、その後引き続きfollow upのためプラセボを2週間投与した。有効以上の有効率は、グラндаキシン錠52.5% (32/61)、ジアゼパム41.5% (27/65) 及びエストリオール38.2% (21/55) であった⁵⁾。

5) 馬島季磨 他：産婦人科の世界 33 (9), 95 (1981)

③自律神経失調症、心臓神経症、過呼吸症候群及び過敏性大腸症候群の患者を対象に、ジアゼパムを対照薬とした二重盲検試験を実施した。グラндаキシン錠50 (50mg)、ジアゼパム2mg錠を、それぞれ1回1錠、1日3回、4週間投与した。有効以上の有効率は、グラндаキシン錠50で62% (50/81)、ジアゼパム54% (44/81) であった⁴⁾。

4) 阿部達夫 他：臨床と研究 58 (9), 297 (1981)

④自律神経失調症の患者を対象に、プラセボを対照薬とし、二重盲検比較試験を実施した。グラндаキシン錠50 (50mg) 及びプラセボは、1回1錠、1日3回、毎食後に4週間投与させた。最終全般改善度 (改善以上) は、グラндаキシン錠50で64% (43/67例)、プラセボ38% (30/79例) であり、有意差が認められた (Mann-WhitneyのU検定、 $p < 0.01$)。層別解析では、比較的病状が重いことが想定される再来例で罹病期間の長いケースや再来例で先行療法のあるケースにおいても、グラндаキシン錠50の効果がかめられた。安全度評価において、グラндаキシン錠50はプラセボと同等の安全性が確認された¹⁸⁾。

18) 長谷川和夫、筒井末春 他：臨床と研究 62 (12), 283 (1985)

⑤頭部・頸部損傷ならびに頸椎疾患で自律神経失調様の症状を有する患者を対象に、 γ -オリザノールを対照薬とし、二重盲検比較試験を実施した。グラダキシジン錠50 (50mg) は1回1錠を1日3回投与した。 γ -オリザノール50mgは1回2錠 (100mg) を1日3回投与した。投与期間は両群ともに4週間であった。その結果、グラダキシジン錠50の有用性が認められた¹⁷⁾。

17) 牧山友三郎 他：臨床と研究 60 (6), 329 (1983)

3) 安全性試験

依存性

更年期障害並びに卵巣欠落症状の患者10例を対象にグラダキシジン錠50 (50mg) を1回1錠、1日3回、4～8週間投与し、本剤の依存性を依存性調査票を用いて検討した。その結果、依存性に関連すると考えられる所見はなく、グラダキシジン錠50が依存性を生じる可能性は考えにくいと結論された²⁰⁾。

20) 荒井清 他：産婦人科の世界 35 (11), 73 (1983)

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験

《使用成績調査》

使用成績調査での調査症例7,990例中172例 (2.2%) に副作用が認められた。主な副作用は、悪心、食欲不振、腹痛等の消化管障害67例 (0.84%)、眠気等の精神障害46例 (0.58%)、頭痛・頭重感、めまい・ふらつき等の中枢・末梢神経系障害26例 (0.33%) であった。

総投与量別、使用期間別の解析の結果、本剤による副作用は投与開始初期に発現しやすいことが認められた。また、長期投与により副作用発現率が高くなる傾向は認められなかった。

なお、今回の調査では、依存性を積極的に示唆する症例は認められなかった。

承認適応症に使用され、かつ改善度評価のなされた6,888例中4,407例が改善以上を示し、改善以上の改善率は64.0%であった。適応疾患ごとの自律神経症状の改善率は、更年期障害68.3%、卵巣欠落症状65.3%、自律神経失調症63.2%、頭部・頸部損傷55.3%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試験の概要

該当しない

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

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

(2) 薬効を裏付ける
試験成績

2、3-ベンゾジアゼピン誘導体

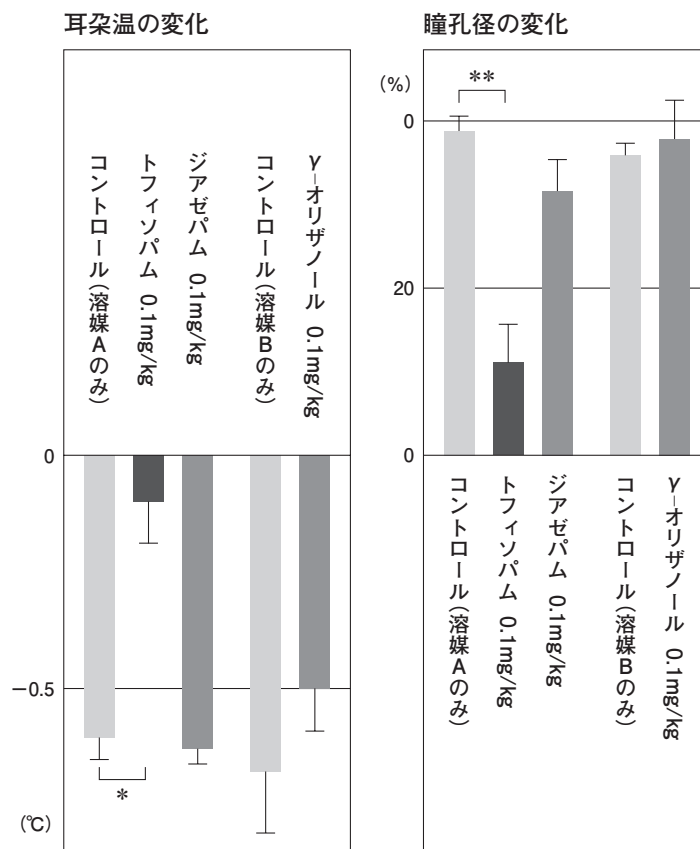
本剤は、主として自律神経系の高位中枢を介して交感及び副交感神経間の緊張不均衡を改善するが、末梢性にも自律神経系の過度の興奮を抑制することが認められている。

1. 自律神経系の緊張不均衡改善作用

(1) 視床下部の電気刺激によって生ずる血管収縮、耳朶温の低下、瞳孔径の増大など、交感神経中枢の興奮による異常反応の改善が認められた(ウサギ)²¹⁾。

・ 視床下部電気刺激実験(ウサギ)²¹⁾。

ウサギ視床下部を電気刺激することによって、耳朶温の低下及び瞳孔径の増大などの変化が認められる。トフィソパム0.1mg/kgの脳脊髄内投与により、視床下部電気刺激によって惹起される反応異常は有意に抑制された(Student's t-test)。



mean±S.E.(n=3) * : p<0.05, **p<0.01

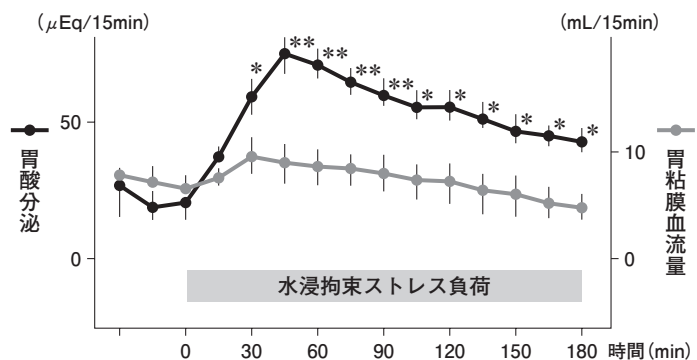
(2)ストレス負荷時にみられる交感及び副交感神経間の緊張不均衡の改善が認められた(ラット)²²⁾。

・水浸拘束ストレス負荷実験(ラット)²²⁾

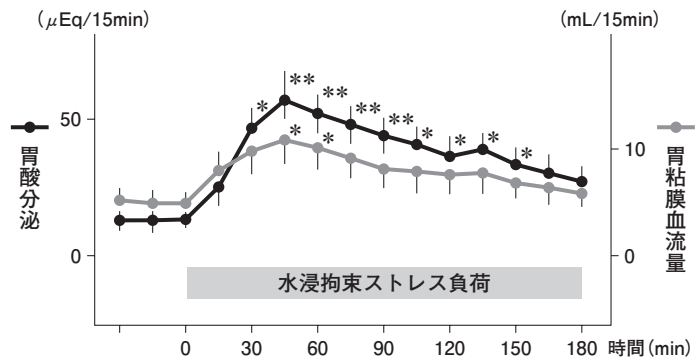
ラットに水浸拘束ストレスを負荷した。ストレス負荷時には、交感・副交感神経間の緊張不均衡により胃酸分泌は亢進するが、胃粘膜血流は増加せず潰瘍が発生する(潰瘍係数 4.5 ± 1.2)。

トフィソパム投与により自律神経の緊張不均衡は改善し、胃酸分泌と胃粘膜血流のバランスの改善が認められた(潰瘍係数 1.3 ± 1.0)。

コントロール



トフィソパム100mg/kg 投与(負荷2時間前、十二指腸内投与)



mean±S.E.(n=6) ストレス負荷前に対する有意差 * : p<0.05, **p<0.01

(3)アドレナリン又はノルアドレナリンによる平滑筋収縮を軽度抑制し(*in vitro*)^{23~25)}、交感神経の節前・節後刺激及び副交感神経刺激による興奮を軽度抑制する(イヌ)²⁵⁾。

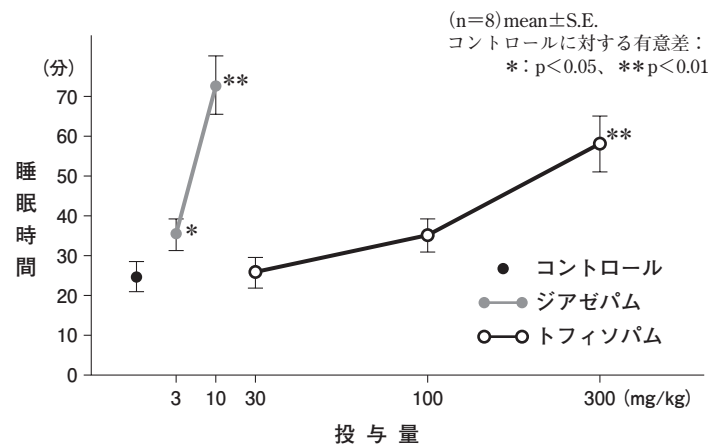
(4)ヒトの自律神経機能検査において、メコリール試験では交感神経過反応型及び低反応型のいずれをも正常化し、寒冷昇圧試験では血管運動神経緊張亢進状態の改善が認められた¹⁾。また、polyplethysmographを用いた試験においても、局所血流量増加作用を有すると共に全身末梢の血流配分バランスの改善が認められた²⁾。

2. その他の薬理作用

末梢血流量の増加作用 (イヌ、ウサギ)^{23,24}、馴化作用・抗コンフリクト作用 (マウス、ラット)²⁶が認められた。また、筋弛緩作用及び睡眠増強作用はほとんど有さないか、もしくは極めて弱い (マウス)^{25~27}。

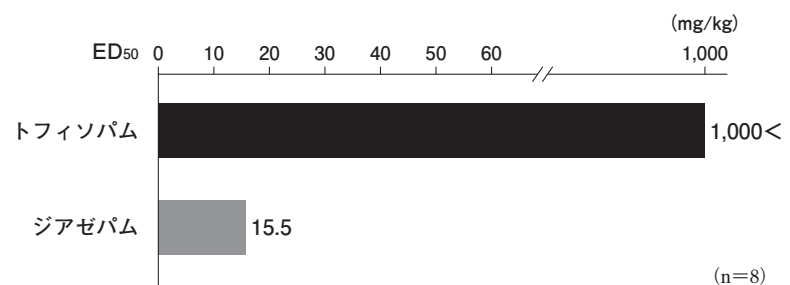
・ヘキサバルビタール睡眠増強作用 (マウス)²⁶

マウスにトフィソパムを経口投与し、1時間後にヘキサバルビタール70mg/kgを腹注し、睡眠時間を測定した。100mg/kg以下のトフィソパム投与群ではコントロール群との有意差が認められず、睡眠増強作用は認められなかった。



・筋弛緩作用 (ED₅₀) (マウス)²⁶

マウスにトフィソパムを経口投与し、1時間後に45度に傾斜させた台に乗せ、滑り落ちるか否かを検討した。トフィソパムのED₅₀は1,000mg/kg以上と筋弛緩作用が弱いことが認められた。



VII 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

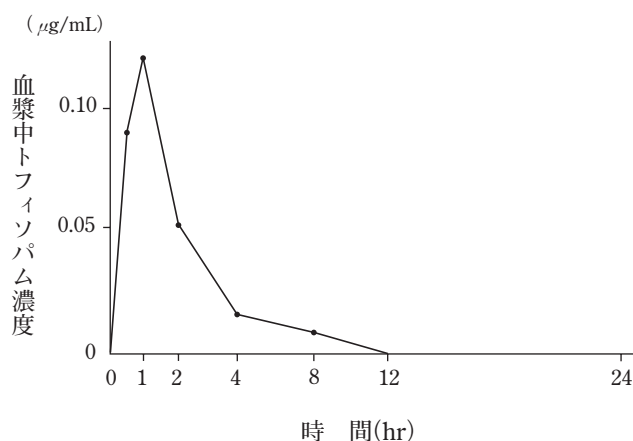
(2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

(3) 通常用量での血中濃度

グラндаキシ錠50：

健常成人男子3名にグラндаキシ錠50 (1錠中トフィソパム50mg含有) を1回3錠服用させ、トフィソパム及び代謝物の血漿中濃度の推移を検討した。なお血漿を分画後、ガスクロマトグラフィー、マスフラグメントグラフィーで定量した。トフィソパムの血漿中濃度は投与1時間後に最高値となり、以後漸減して12時間後に血漿中から消失した^{19, 28)}。なお、トフィソパムの半減期を算出すると47.1分であった²⁸⁾。



(4) 中毒症状を発現する
血中濃度

該当資料なし

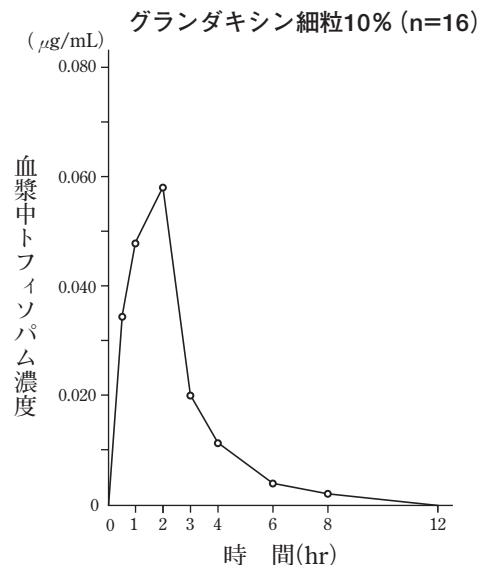
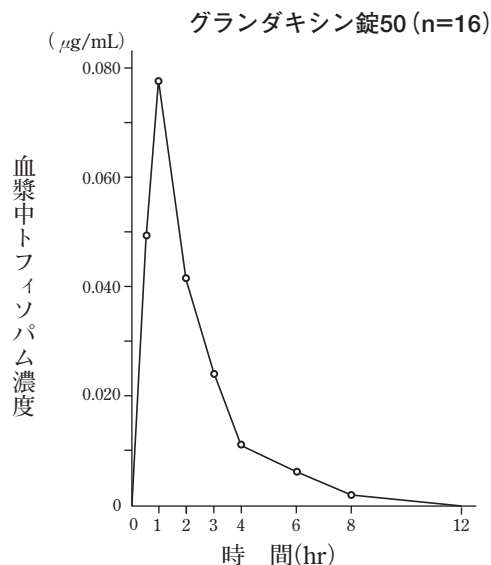
2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ

グラндаキシ細粒10%を3包 (トフィソパム150mg) 及びグラндаキシ錠50を3錠 (トフィソパム150mg) をクロスオーバー方式で16名の被験者に経口投与し、12時間にわたり所定の時間に測定した血漿中トフィソパム濃度を比較した場合、両製剤間には有意差 (分散分析) は認められず、 C_{max} 、AUCの両面から生物学的に同等であると判断された²⁹⁾。



経口投与後の平均血漿中トフィソパム濃度の推移

バイオアベイラビリティ・パラメーターについては、グラндаキシシ細粒10%、グラндаキシシ錠50の両製剤間に有意差（分散分析）は認められなかった。

	グラндаキシシ錠50	グラндаキシシ細粒10%
C _{max} (µg/mL)	0.087	0.075
AUC _{0→12} (µg/mL・hr)	0.189	0.155

(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) 血漿蛋白結合率

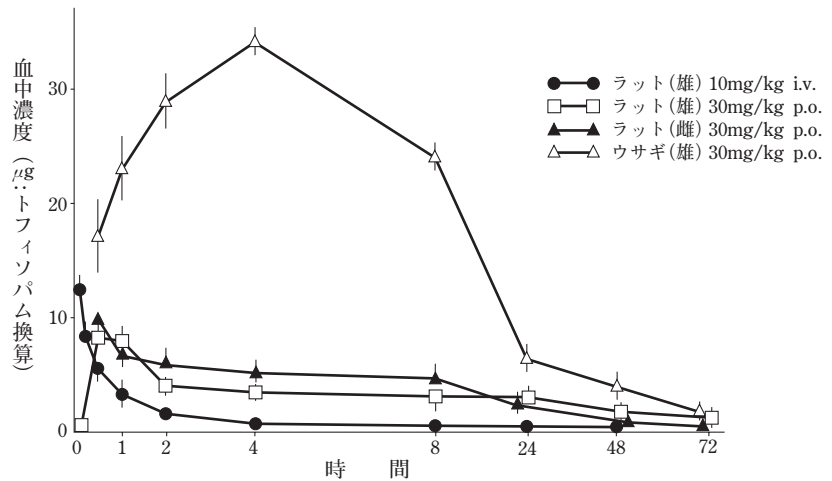
該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

《参考》単回投与試験³⁰⁾

ラット雌雄及び雄ウサギ¹⁴C-トフィソパム30mg/kgを1回経口投与、又は雄ラットに¹⁴C-トフィソパム10mg/kgを1回静脈内投与し、経時的に採血後、血中放射能濃度を測定してその推移について検討した。ラットの血中濃度は投与後すみやかに上昇し、1/2時間後に最高値、雄8.2及び雌10.0 µg/mLに達した後緩徐に低下し、72時間後には雄0.8及び雌0.2 µg/mLとなった。ウサギでは投与4時間後に最高値34 µg/mLに達した後漸減し、72時間後には0.9 µg/mLとなった。



¹⁴C-トフィソパム経口又は静脈内投与によるラット及びウサギの血中濃度

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

《参考》血液-脳関門通過性

全身オートラジオグラフィーを用いた検討で、脳内への移行が認められた³⁰⁾。

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

《参考》血液-胎盤関門通過性

ラットに経口投与したときに胎盤通過による胎仔への移行が認められたが、その値は母獣の血中濃度に比し低値であった³⁰⁾。

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

《参考》母乳中への移行性

ラットに経口投与したときに乳汁による新生仔への移行がわずかに認められた³⁰⁾。

(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》

雄ラット¹⁴C-トフィソパムを30mg/kg投与したときの臓器内放射能濃度は投与30分後に最高値を示し、肝及び消化管に比較的高濃度が高く、次いで副腎、雌の脂肪が比較的高濃度であった。生殖器では卵巣の濃度がやや高い傾向を示した³⁰⁾。

・1回投与による試験³⁰⁾

ラット雌雄及び妊娠ラットに¹⁴C-トフィソパム30mg/kgを経口投与、各組織内の放射能濃度を測定し、その分布について検討した。また、全身オートラジオグラフィーによる検索も行った。なお、全身オート

ラジオグラフィ実施時の投与放射能は212.0 μ Ci/kg (経口)あるいは155.9 μ Ci/kg (静注)とした。ラットにおける経口投与後の組織内放射能濃度は肝及び消化管が高く、ついで副腎、脂肪及び卵巣がやや高かった。消化管、脂肪及び雌の生殖器以外の組織内濃度は1/2時間後に最高値となり、72時間後にはいずれの組織においても低値となった。全身オートラジオグラムでも同様に、肝及び消化管に高い放射能分布がみられたが、24時間後には消化管を除きほとんど検出されなかった。

・連続投与による試験³⁰⁾

雄ラットに¹⁴C-トフィソパム30mg/kg/dayを7及び14日間連続経口投与後、各組織内の放射能濃度を測定し、その分布について検討した。7及び14日間連続投与したラットの組織内放射能濃度は、1回投与の成績とほぼ同様であり、連続投与による影響は認められなかった。

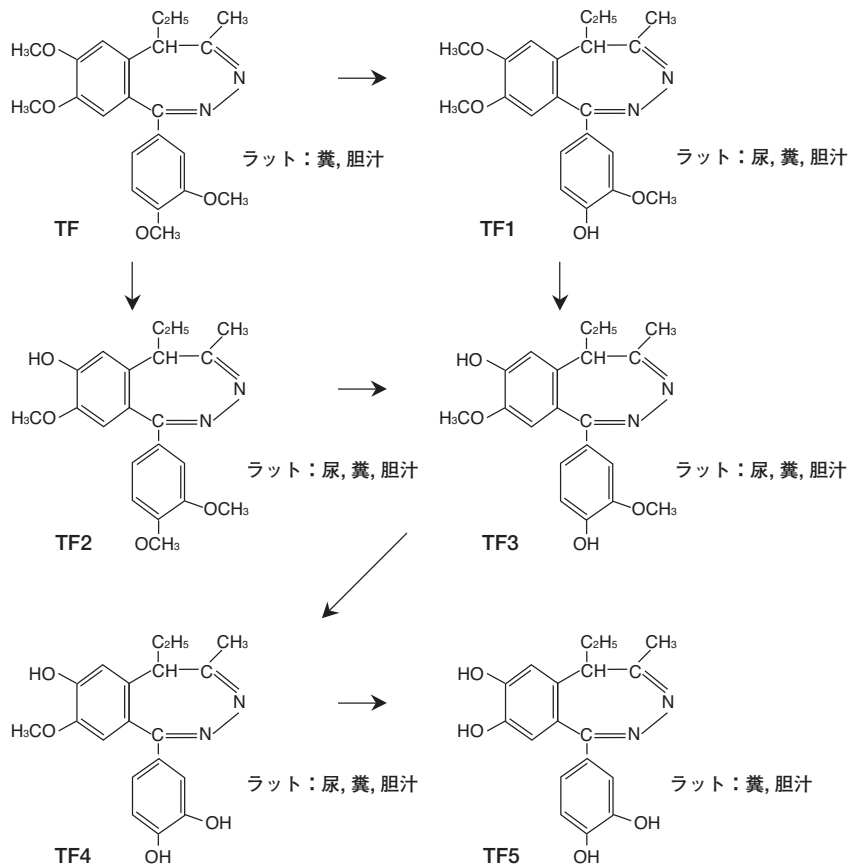
5.代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

《参考》

¹⁴C-トフィソパム30mg/kgを経口投与し、糞より5種類の代謝物を単離し、その代謝経路を推定した³¹⁾。



トフィソパムの推定代謝経路

(2)代謝に関与する酵素 (CYP450等)の分子種	ヒト肝ミクロソームを用いた <i>in vitro</i> 代謝試験において、本剤は主としてCYP3A4で代謝されること、また、CYP3A4での代謝を阻害することが示唆された ³²⁾ 。従って、CYP3A4で代謝される薬物の血中濃度を上昇させる可能性がある。
(3)初回通過効果の有無 及びその割合	該当資料なし
(4)代謝物の活性の有無 及び比率	該当資料なし
(5)活性代謝物の速度論的 パラメータ	該当資料なし
6. 排泄	
(1)排泄部位	健常成人男子3名にグラндаキシン錠50 (1錠中トフィソパム50mg含有) を1回3錠服用させたところ、尿中には主に代謝産物が検出され、投与24時間後までに投与量の10.58～18.10%が尿中に排泄された ^{19, 28)} 。
	<p>《参考》</p> <p>ラット及びウサギに経口投与したとき、投与72時間までにほとんど排泄され、ラットでは尿中に約10%、糞中に約89%、ウサギでは尿中に約47%、糞中に約48%が排泄された。投与後24時間の胆汁中排泄率は約94%で、更に採取した胆汁を十二指腸内に再投与すると、24時間までにその約60%が胆汁中に排泄され、腸肝循環が認められた³⁰⁾。</p>
(2)排泄率	該当資料なし
(3)排泄速度	該当資料なし
7. 透析等による除去率	
(1)腹膜透析	該当資料なし
(2)血液透析	
(3)直接血液灌流	

1. 警告内容とその理由	該当しない
#2. 禁忌内容とその理由	<p>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)</p> <p>解説: 販売名: ジャクスタピッドカプセル(ロミタピドメシル酸塩)の添付文書との整合性を図り、本剤の「禁忌」の項を新設し、ジャクスタピッドカプセルとの併用に関する注意喚起を追記した。</p>
3. 効能・効果に関連する 使用上の注意とその理由	該当しない
4. 用法・用量に関連する 使用上の注意とその理由	該当しない
##5. 慎重投与内容とその理由	<p>慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(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。]</p> <p>(2) 重症筋無力症の患者[筋弛緩作用を若干有する。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>解説: (1)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)本剤は筋弛緩作用を若干有するため、筋無力症を悪化させるおそれがある。 (3)脳機能が低下している患者では、中枢神経系に作用する薬剤に対し過剰反応を示し易く、副作用(眠気、脱力、倦怠感、ふらつき、運動失調等)を起こし易い。 (4)他のベンゾジアゼピン系薬剤で、呼吸機能を悪化させたとの報告があるため。</p>
6. 重要な基本的注意と その理由及び処置方法	<p>重要な基本的注意</p> <p>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。</p> <p>解説: 本剤は中枢神経抑制作用を有するため。</p>

#7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

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。

解説：販売名：ジャクスタピッドカプセル (ロミタピドメシル酸塩) の添付文書との整合性を図り、本剤の「併用禁忌」の項を新設し、ジャクスタピッドカプセルとの併用に関する注意喚起を追記した。

(2) 併用注意とその理由

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		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。

解説：

- ・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)
一般薬理試験において、ヘキソバルビタール、ペントバルビタール等によるマウスの睡眠時間を軽度であるが延長させた。
- ・アルコール
一般薬理試験において、エタノールによるマウスの睡眠時間を軽度であるが延長させた。
- ・タクロリムス水和物
本剤においてタクロリムスとの相互作用発現例が認められている。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

総症例8,803例中、232例 (2.6%) に副作用が認められている。その主なものは眠気、ふらつき等の精神神経系症状 (1.1%)、口渇、悪心・嘔吐、食欲不振、便秘、腹痛等の消化器症状 (1.1%)、倦怠感・脱力感 (0.3%) 等であった。(再審査終了時)

1) 重大な副作用と初期症状

該当しない

2) その他の副作用

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。

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
依存性 ^{注1)}			薬物依存
精神神経系	眠気、めまい・ふらつき	頭痛、不眠、不安、焦躁、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 ^{注2)}	発疹、痒痒感	発熱、顔面浮腫等	
肝臓		AST (GOT)・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

注1) 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。

注2) 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) 項目別副作用発現頻度
及び臨床検査値異常一
覧

●副作用発現件数

	承認時までの 治 験 成 績	使用成績調査 S60.11.5~H3.11.4	計
症 例 数	813例	7,990例	8,803例
副作用発現症例数	60例	172例	232例
副作用発現件数	91件	264件	355件
副作用発現症例率	7.4%	2.2%	2.6%

●種類別副作用発現件数－(1)

()内：%

副作用の種類		承認時までの 治 験 成 績	使用成績調査 S60.11.5~H3.11.4	計
皮膚・皮膚付属器障害	紅 斑	—	1 (0.01)	1 (0.01)
	発 疹	—	12 (0.15)	12 (0.14)
	湿 疹	1 (0.12)	2 (0.03)	3 (0.03)
	蕁麻疹	—	1 (0.01)	1 (0.01)
	掻痒感	—	10 (0.13)	10 (0.11)
	手の発汗	—	1 (0.01)	1 (0.01)
	筋・骨格系障害	関節痛	1 (0.12)	—
中枢・末梢神経系障害	頭 痛	1 (0.12)	4 (0.05)	5 (0.06)
	頭重感	—	3 (0.04)	3 (0.03)
	頭がぼーっとする	1 (0.12)	1 (0.01)	2 (0.02)
	めまい	1 (0.12)	7 (0.09)	8 (0.09)
	立ちくらみ	—	1 (0.01)	1 (0.01)
	ふらつき	8 (0.98)	8 (0.10)	16 (0.18)
	手足のふるえ	—	2 (0.03)	2 (0.02)
	しびれ	—	4 (0.05)	4 (0.05)
	ジスキネジアの悪化	—	1 (0.01)	1 (0.01)
自律神経系障害	顔面発赤	—	2 (0.03)	2 (0.02)
	動 悸	1 (0.12)	4 (0.05)	5 (0.06)
	血圧上昇	—	2 (0.03)	2 (0.02)
	血圧低下	—	1 (0.01)	1 (0.01)
聴覚・前庭障害	耳の中の異常感	1 (0.12)	—	1 (0.01)
精神障害	眠 気	21 (2.58)	34 (0.43)	55 (0.62)
	不 眠	1 (0.12)	4 (0.05)	5 (0.06)
	不 安	—	3 (0.04)	3 (0.03)
	焦 躁	1 (0.12)	1 (0.01)	2 (0.02)
	興 奮	—	1 (0.01)	1 (0.01)
	気がめいる	—	1 (0.01)	1 (0.01)
	抑うつ症状	—	3 (0.04)	3 (0.03)

●種類別副作用発現件数－(2)

()内：%

副作用の種類		承認時までの 治 験 成 績	使用成績調査 S60.11.5~H3.11.4	計	
消化管障害	口 渴	8 (0.98)	7 (0.09)	15 (0.17)	
	悪 心	3 (0.37)	18 (0.23)	21 (0.24)	
	嘔 吐	1 (0.12)	2 (0.03)	3 (0.03)	
	げっぷ	1 (0.12)	—	1 (0.01)	
	胸やけ	1 (0.12)	5 (0.06)	6 (0.07)	
	腹部膨満感	—	3 (0.04)	3 (0.03)	
	腹部不快感	2 (0.25)	10 (0.13)	12 (0.14)	
	食欲不振	1 (0.12)	13 (0.16)	14 (0.16)	
	腹 痛	5 (0.62)	13 (0.16)	18 (0.20)	
	下 痢	1 (0.12)	6 (0.08)	7 (0.08)	
	便 秘	1 (0.12)	10 (0.13)	11 (0.12)	
	消化器症状	—	2 (0.03)	2 (0.02)	
	胃腸障害	6 (0.74)	2 (0.03)	8 (0.09)	
	肝臓・胆管系障害	肝機能異常	—	1 (0.01)	1 (0.01)
		AST (GOT) 上昇	1 (0.12)	3 (0.04)	4 (0.05)
ALT (GPT) 上昇		1 (0.12)	3 (0.04)	4 (0.05)	
γ-GTP上昇		—	1 (0.01)	1 (0.01)	
TTTの上昇		—	1 (0.01)	1 (0.01)	
ZTTの上昇		—	1 (0.01)	1 (0.01)	
代謝・栄養障害	ALP上昇	—	1 (0.01)	1 (0.01)	
	ChEの上昇	—	1 (0.01)	1 (0.01)	
呼吸器系障害	喉の閉塞感	—	1 (0.01)	1 (0.01)	
赤血球障害	高色素性貧血	—	1 (0.01)	1 (0.01)	
泌尿器系障害	蛋白尿	—	1 (0.01)	1 (0.01)	
	BUN上昇	—	1 (0.01)	1 (0.01)	
女性生殖(器)障害	乳汁分泌	—	2 (0.03)	2 (0.02)	
	乳房痛	1 (0.12)	2 (0.03)	3 (0.03)	
	乳房腫大	—	2 (0.03)	2 (0.02)	
	性交痛	—	1 (0.01)	1 (0.01)	
一般的全身障害	発 熱	—	3 (0.04)	3 (0.03)	
	熱 感	—	2 (0.03)	2 (0.02)	
	ほてり感	—	1 (0.01)	1 (0.01)	
	顔面浮腫	—	5 (0.06)	5 (0.06)	
	ヒリヒリ感	1 (0.12)	1 (0.01)	2 (0.02)	
	足甲の痛み	—	1 (0.01)	1 (0.01)	
	倦怠感	10 (1.23)	5 (0.06)	15 (0.17)	
	脱力感	6 (0.74)	3 (0.04)	9 (0.10)	
	気分不良	1 (0.12)	2 (0.03)	3 (0.03)	
	胸部重苦感	1 (0.12)	—	1 (0.01)	
	胸部絞扼感	—	1 (0.01)	1 (0.01)	
	体にカラをかぶった感じ	—	1 (0.01)	1 (0.01)	
	体の冷え傾向	1 (0.12)	—	1 (0.01)	
	そ の 他	症状の悪化	—	11 (0.14)	11 (0.12)

(3)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

使用成績調査における患者背景因子別解析の結果、本剤による副作用発現率は、女性及び合併症を有する患者等で高かった。

(4)薬物アレルギーに
対する注意及び試験法

過敏症があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9. 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。
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	<p>(1) 妊婦（3ヵ月以内）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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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。</p> <p>(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。]</p>
11. 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)。
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	該当しない
13. 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。
14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)	<p>薬剤交付時</p> <p>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）。</p>

15. 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。

16. その他

該当しない

Ⅸ 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

- ・一般症状²⁴⁾
マウスにおいて高用量で中枢抑制症状がみられた。
- ・自発運動量²⁴⁾
マウスにおいて100mg/kg以上で自発運動量の減少がみられた。
- ・睡眠増強作用²⁶⁾
マウスにおいて30mg/kg以上で増強作用の減少がみられた。このことから睡眠増強作用は非常に弱いと考えられた。
- ・協調運動失調・筋弛緩作用²⁶⁾
マウスにおいてED₅₀はいずれも1,000mg/kg以上であり、極めて弱い作用だった。
- ・鎮痛作用²⁴⁾
マウスにおいて300mg/kg以上で鎮痛作用を示した。
- ・抗けいれん作用²⁷⁾
マウスにおいて100mg/kg以上で極めて弱い抑制がみられた。
- ・体温²⁴⁾
ラットにおいて30mg/kg以上で体温の低下がみられた。
- ・腎機能²⁴⁾
ラットにおいて30mg/kg以上で尿量、Na⁺、K⁺及びCl⁻排泄量の減少が認められた。300mg/kgで腎クリアランスへの影響は認められなかった。
- ・呼吸血圧・心拍数・心電図²³⁾
イヌ、ウサギにおいて1mg/kg (静注) 以上で吸息量、血圧の一過性減少、心拍数の増加が認められた。また、心電図に影響はなかった。
- ・胃酸分泌²²⁾
ラットにおいて10mg/kg (静注) で影響はなかった。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験³³⁾

LD₅₀ (mg/kg)

動物	性	経口	腹腔内	静脈内	皮下
マウス	♂	4,950	2,150	415	>10,000
	♀	3,800	1,950	461	>10,000
ラット	♂	1,250	1,650	103	>10,000
	♀	820	1,270	103	>10,000

(2) 反復投与毒性試験²²⁾

1) ラット

① 30日間

ラットに50、100、200、300、400mg/kg/dayを30日間連日経口投与したところ、300mg/kg/day以上で、体重増加抑制、貧血(造血器ではむしろ造血亢進像が観察された)、白血球数及び好中球の増加、肝及び副腎重量の増加が認められた。最大無作用量は100mg/kg/dayと考えられる。

②182日間

ラットに25、50、100、200mg/kg/dayを182日間連日経口投与したところ、100、200mg/kg/day群で、AST (GOT) の低下、200mg/kg/day以上群で肝重量の増加が認められた。また、雌の50mg/kg/day以上の群でA/G比の低下、ALT (GTP) の低下が認められた。最大無作用量は25mg/kg/dayと考えられる。

(3)生殖発生毒性試験

ラット及びウサギにおいて100mg/kg/day経口投与したとき、母動物の一般症状、体重、妊娠期間及び分娩率に影響は認められず、また、胎児発育の障害及び催奇形性も認められなかった。更に、出生児においても、外表異常、内臓異常、骨格奇形、分化、機能、発育、情動性、学習能及び生殖能に異常は認められなかった^{34,35)}。

(4)その他の特殊毒性

溶血性：認められなかった²⁴⁾。

抗原性：モルモットにおけるactive anaphylaxis反応、Schultz-Dale反応及びPCA反応はいずれも陰性であった。また、ウサギでArthus反応は陰性であり、passive hemagglutination反応においても血清中の凝集抗体は検出されなかった³⁶⁾。

変異原性：Salmonella typhimuriumを用いたAmes試験において、トフィソパムは突然変異性誘起能を有さないものと考えられた³⁷⁾。

雄マウスの優性致死試験では1,240mg/kg 1回経口投与によっても生殖細胞に対し優性致死突然変異を誘発せず、細胞遺伝学的試験においては1,650mg/kg 1回経口投与でも染色体異常誘発能を示さなかった³⁸⁾。

X

取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	使用期限：グラダキシ錠50 : 5年 (安定性試験結果に基づく) グラダキシ細粒10% : 4年 (安定性試験結果に基づく)
2. 貯法・保存条件	室温保存
3. 薬剤取扱い上の注意点	規制区分：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
4. 承認条件	該当しない
5. 包装	グラダキシ錠50 : PTP : 100錠、500錠、1,000錠、1,050錠 バラ : 500錠 グラダキシ細粒10% : ポリ容器入り : 100g、500g 分 包 : 60g (0.5g×120包)、300g (0.5g×600包)
6. 同一成分・同効薬	同効薬：ガンマオリザノール、ジアゼパム、エストリオールなど
7. 国際誕生年月日	1975年
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	グラダキシ錠50 : 1985年11月5日 (60AM) 第5220号 グラダキシ細粒10% : 2008年3月14日 22000AMX01086000
9. 薬価基準収載年月日	グラダキシ錠50 : 1985年12月17日 グラダキシ細粒10% : 2008年6月20日
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない

11.再審査結果、再評価結果 公表年月日及びその内容	再審査結果公表年月日：1993年9月8日 内容：承認事項に変更なし
12.再審査期間	1985年11月5日～1991年11月4日
13.長期投与の可否	本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。
14.厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	グラндаキシン錠50 : 1124026F1022 グラндаキシン細粒10% : 1124026C1085
15.保険給付上の注意	該当しない

1. 引用文献

- 1) 持田製薬社内資料 (EGYT-341 (Tofisopam) の自律神経系、内分泌系への作用)
- 2) 竹宮敏子 他：日本臨床生理学会雑誌 **15** (3), 165-181 (1985)
- 3) 小林拓郎 他：産科と婦人科 **48** (12), 127-132 (1981)
- 4) 阿部達夫 他：臨床と研究 **58** (9), 297-309 (1981)
- 5) 馬島季麿 他：産婦人科の世界 **33** (9), 95-113 (1981)
- 6) 長谷川直義：産婦人科治療 **43** (6), 719-725 (1981)
- 7) 山田雄飛 他：臨床婦人科産科 **35** (12), 907-911 (1981)
- 8) 岩淵庄之助 他：産婦人科の実際 **30** (6), 731-737 (1981)
- 9) 小林拓郎 他：産科と婦人科 **49** (2), 120-138 (1982)
- 10) 中島清子 他：新薬と臨床 **30** (6), 20-27 (1981)
- 11) 菊川 寛：新薬と臨床 **30** (5), 87-95 (1981)
- 12) 篠田知璋：基礎と臨床 **15** (3), 455-463 (1981)
- 13) 桂 戴作 他：基礎と臨床 **15** (3), 478-489 (1981)
- 14) 筒井末春 他：基礎と臨床 **15** (3), 490-498 (1981)
- 15) 喜多村孝一 他：新薬と臨床 **30** (6), 3-9 (1981)
- 16) 前田博司 他：新薬と臨床 **30** (6), 10-18 (1981)
- 17) 牧山友三郎 他：臨床と研究 **60** (6), 329-340 (1983)
- 18) 長谷川和夫、筒井末春 他：臨床と研究 **62** (12), 283-298 (1985)
- 19) 持田製薬社内資料 (EGYT-341 (Tofisopam) の第1相試験) [承認時評価資料]
- 20) 荒井 清 他：産婦人科の世界 **35** (11), 73-77 (1983)
- 21) 大西治夫 他：日本薬理学雑誌 **78**, 139-144 (1981)
- 22) 佐藤正巳 他：日本薬理学雑誌 **79**, 307-315 (1982)
- 23) 北川晴雄 他：応用薬理 **19** (1), 161-168 (1980)
- 24) 伊藤千尋 他：医薬品研究 **12** (2), 587-600 (1981)
- 25) 古川達雄 他：福岡大学医学紀要 **8** (3), 283-296 (1981)
- 26) 伊藤千尋：東京医科大学雑誌 **39** (3), 369-384 (1981)
- 27) 君島健次郎 他：米子医学雑誌 **30** (2), 137-147 (1979)
- 28) 持田製薬社内資料 (ヒトにおける血漿中濃度および尿中排泄)
- 29) 持田製薬社内資料 (トフィソパム製剤の生物学的同等性試験)
- 30) 小雀浩司 他：医薬品研究 **12** (2), 601-609 (1981)
- 31) 小雀浩司 他：医薬品研究 **12** (2), 610-619 (1981)
- 32) 持田製薬社内資料 (トフィソパムの代謝に関するCYP分子種の同定とヒトCYP活性に対する阻害作用の検討)
- 33) 林裕 他：医薬品研究 **12** (2), 547-564 (1981)
- 34) 林裕 他：医薬品研究 **12** (2), 565-580 (1981)
- 35) 渋谷康義 他：医薬品研究 **12** (2), 581-586 (1981)
- 36) 持田製薬社内資料 (Tofisopamの抗原性試験)
- 37) 持田製薬社内資料 (TofisopamのAmes試験による突然変異性誘起能の検討)
- 38) 持田製薬社内資料 (Tofisopamの突然変異性試験)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII 参考資料

主な外国での発売状況

Grandaxinは、ハンガリーにおいて販売されている。

XII 備考

その他の関連資料

該当資料なし

<文献請求先・製品情報お問い合わせ先>

持田製薬株式会社 くすり相談窓口

東京都新宿区四谷1丁目7番地 〒160-8515

TEL 0120-189-522 03-5229-3906

FAX 03-5229-3955