

東京クリニック

医薬品情報

TEL 03-5287-5532

Web <http://www.tokyo-clinic.jp>

Mail info@tokyo-clinic.jp

※2004年12月改訂（第2版）
1998年2月改訂

日本標準商品分類番号
871239

自律神経調整剤

指定医薬品、要指示医薬品^{注)}

グランダキシ錠50

グランダキシ細粒

GRANDAXIN

（日局 トフィソパム・素錠、細粒剤）

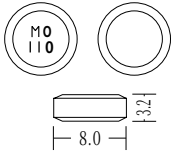
貯 法：室温保存

使用期限：直接容器、シート及び外箱に表示

注）注意－医師等の処方せん・指示により使用すること

	錠 50	細 粒
承認番号	(60AM)第5220号	(62AM)第875号
薬価収載	1985年12月	1987年10月
販売開始	1986年3月	1987年11月
再審査結果	1993年9月	

【組成・性状】

販売名	グランダキシ錠50	グランダキシ細粒
成分・含量	1錠中 日局 トフィソパム 50 mg	1g中 日局 トフィソパム 100 mg
添加物	結晶セルロース 乳糖 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	結晶セルロース 乳糖 部分アルファー化デンプン ヒドロキシプロピルセルロース
色調・剤形	微黄白色・素錠	微黄白色・細粒剤
外形(mm)		
重量(mg)	210	
識別コード	MO 110	MO 111

【効能・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

【用法・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。

【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）

- 急性狭隅角緑内障の患者〔本剤は抗コリン作用を若干有する。〕
- 重症筋無力症の患者〔筋弛緩作用を若干有する。〕
- 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。〕
- 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

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 ^{水剤}	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とせよ。	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

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）

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化合物で大量投与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、用量を超えないよう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。

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。〕

- (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。

〔新生児に哺乳困難、筋緊張低下、嗜眠、黄疸の増強等を起こすことが、他のベンゾジアゼピン系化合物（ジアゼパム、ニトラゼパム）で報告されている。〕

- (3) 分娩前に連用した場合、出産後新生児に禁断症状（神経過敏、振戦、過緊張等）があらわれることが、他のベンゾジアゼピン系化合物（ジアゼパム）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

小児等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. 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）。

10. 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. 血中濃度

健常成人男子に本剤を経口投与したところ、投与1時間後には最高血中濃度に達し、以後漸減して12時間後には血中からほぼ消失した¹⁾。

2. 排泄

経口投与後、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約14%が尿中に排泄された¹⁾。

3. 代謝

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 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²⁾。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。

【臨床成績】

二重盲検試験を含む臨床試験によりグランダキシン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^{3~20)}。

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%)

【薬効薬理】

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⁾。
- (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⁾。
- (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³⁾。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⁴⁾。

2. その他の薬理作用

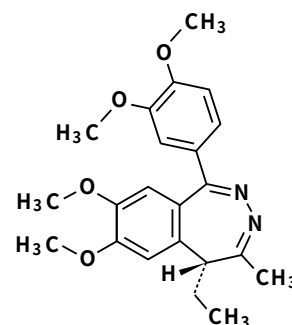
末梢血流量の増加作用（イヌ、ウサギ）^{23, 24)}、馴化作用・抗コンフリクト作用（マウス、ラット）²⁶⁾が認められた。また、筋弛緩作用及び睡眠増強作用はほとんど有さないか、もしくは極めて弱い（マウス）^{25~27)}。

【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：(RS)-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-7,8-dimethoxy-4-methyl-5H-2,3-benzodiazepine

構造式：



及び鏡像異性体

分子式：C₂₂H₂₆N₂O₄

分子量：382.45

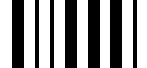
性状：トフィソパムは微黄白色の結晶性の粉末である。本品は酢酸(100)に溶けやすく、アセトンにやや溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点：155~159℃

【包装】

錠 (PTP)：100錠、500錠、1,000錠、1,050錠
(バラ)：500錠

細粒 (ポリ容器入り)：100g、500g
(分包)：60g (0.5g×120)、300g (0.5g×600)



※【主 要 文 献】

- 1) 持田製薬社内資料
- 2) 持田製薬社内資料
- 3) 持田製薬社内資料
- 4) 竹宮敏子 他：日本臨床生理学会雑誌 **15** (3), 165～181 (1985)
- 5) 小林拓郎 他：産科と婦人科 **48** (12), 127～132 (1981)
- 6) 阿部達夫 他：臨床と研究 **58** (9), 297～309 (1981)
- 7) 馬島季麿 他：産婦人科の世界 **33** (9), 95～113 (1981)
- 8) 長谷川直義：産婦人科治療 **43** (6), 719～725 (1981)
- 9) 山田雄飛 他：臨床婦人科産科 **35** (12), 907～911 (1981)
- 10) 岩淵庄之助 他：産婦人科の実際 **30** (6), 731～737 (1981)
- 11) 小林拓郎 他：産科と婦人科 **49** (2), 120～138 (1982)
- 12) 中島清子 他：新薬と臨床 **30** (6), 20～27 (1981)
- 13) 菊川 寛：新薬と臨床 **30** (5), 87～95 (1981)
- 14) 篠田知璋：基礎と臨床 **15** (3), 455～463 (1981)
- 15) 桂 戴作 他：基礎と臨床 **15** (3), 478～489 (1981)
- 16) 筒井末春 他：基礎と臨床 **15** (3), 490～498 (1981)
- 17) 喜多村孝一 他：新薬と臨床 **30** (6), 3～9 (1981)
- 18) 前田博司 他：新薬と臨床 **30** (6), 10～18 (1981)
- 19) 牧山友三郎 他：臨床と研究 **60** (6), 329～340 (1983)
- 20) 長谷川和夫, 筒井末春 他：臨床と研究 **62** (12), 283～298 (1985)
- 21) 大西治夫 他：日本薬理学雑誌 **78**, 139～144 (1981)
- 22) 藤原元始 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)

【文献請求先】

持田製薬株式会社 学 術
東京都新宿区四谷1丁目7番地 〒160-8515
TEL (03)3358-7211 FAX (03)5229-3955



N 22 ⑩

製 造 販 売 元



持田製薬株式会社
東京都新宿区四谷1丁目7番地
電話(03)3358-7211(代) 〒160-8515