

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 2013 に準拠して作成

抗めまい剤

ジフェニドール塩酸塩錠 25mg「トワ」

DIFENIDOL HYDROCHLORIDE TABLETS 25 mg “TOWA”

《ジフェニドール塩酸塩錠》

| | |
|---------------------------|---|
| 剤形 | 糖衣錠 |
| 製剤の規制区分 | 該当しない |
| 規格・含量 | 1錠中 日局 ジフェニドール塩酸塩 25mg 含有 |
| 一般名 | 和名：ジフェニドール塩酸塩 (JAN) 洋名：Difenidol Hydrochloride (JAN) Difenidol (INN) |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日 | 製造販売承認年月日：2017年 2月 1日 薬価基準収載年月日：2017年 6月 16日 販売開始年月日：1981年 9月 1日 |
| 開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名 | 製造販売元：東和薬品株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | 電話番号： FAX： |
| 問い合わせ窓口 | 東和薬品株式会社 学術部 DIセンター(24時間受付対応)  0120-108-932 TEL 06-6900-9108 FAX 06-6908-5797 http://www.towayakuhin.co.jp/forstaff |

本 IF は 2017 年 6 月改訂(第 12 版、販売名の変更)の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

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

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、添付文書と略す)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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会(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)の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を保管する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの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。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」(以下、「IF 記載要領 2013」と略す)により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等自らが内容を充実させ、IF 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、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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

IF を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月)

目 次

| | | | |
|-----------------------------|----|----------------------------------|----|
| I. 概要に関する項目 | 1 | VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 | 20 |
| 1. 開発の経緯 | 1 | 1. 警告内容とその理由 | 20 |
| 2. 製品の治療学的・製剤学的特性 | 1 | 2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む) | 20 |
| II. 名称に関する項目 | 2 | 3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由 | 20 |
| 1. 販売名 | 2 | 4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由 | 20 |
| 2. 一般名 | 2 | 5. 慎重投与内容とその理由 | 20 |
| 3. 構造式又は示性式 | 2 | 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 | 20 |
| 4. 分子式及び分子量 | 2 | 7. 相互作用 | 20 |
| 5. 化学名(命名法) | 2 | 8. 副作用 | 21 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 3 | 9. 高齢者への投与 | 21 |
| 7. CAS登録番号 | 3 | 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 | 22 |
| III. 有効成分に関する項目 | 4 | 11. 小児等への投与 | 22 |
| 1. 物理化学的性質 | 4 | 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 22 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 5 | 13. 過量投与 | 22 |
| 3. 有効成分の確認試験法 | 5 | 14. 適用上の注意 | 22 |
| 4. 有効成分の定量法 | 5 | 15. その他の注意 | 22 |
| IV. 製剤に関する項目 | 6 | 16. その他 | 22 |
| 1. 剤形 | 6 | IX. 非臨床試験に関する項目 | 23 |
| 2. 製剤の組成 | 6 | 1. 薬理試験 | 23 |
| 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 | 7 | 2. 毒性試験 | 23 |
| 4. 製剤の各種条件下における安定性 | 7 | X. 管理的事項に関する項目 | 24 |
| 5. 調製法及び溶解後の安定性 | 9 | 1. 規制区分 | 24 |
| 6. 他剤との配合変化(物理化学的変化) | 9 | 2. 有効期間又は使用期限 | 24 |
| 7. 溶出性 | 10 | 3. 貯法・保存条件 | 24 |
| 8. 生物学的試験法 | 12 | 4. 薬剤取扱い上の注意点 | 24 |
| 9. 製剤中の有効成分の確認試験法 | 12 | 5. 承認条件等 | 24 |
| 10. 製剤中の有効成分の定量法 | 12 | 6. 包装 | 24 |
| 11. 力価 | 12 | 7. 容器の材質 | 25 |
| 12. 混入する可能性のある夾雑物 | 12 | 8. 同一成分・同効薬 | 25 |
| 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 | 12 | 9. 国際誕生年月日 | 25 |
| 14. その他 | 12 | 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 | 25 |
| V. 治療に関する項目 | 13 | 11. 薬価基準収載年月日 | 25 |
| 1. 効能・効果 | 13 | 12. 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 | 25 |
| 2. 用法・用量 | 13 | 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 25 |
| 3. 臨床成績 | 13 | 14. 再審査期間 | 26 |
| VI. 薬効薬理に関する項目 | 15 | 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 | 26 |
| 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 | 15 | 16. 各種コード | 26 |
| 2. 薬理作用 | 15 | 17. 保険給付上の注意 | 26 |
| VII. 薬物動態に関する項目 | 16 | XI. 文 献 | 27 |
| 1. 血中濃度の推移・測定法 | 16 | 1. 引用文献 | 27 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ | 17 | 2. その他の参考文献 | 27 |
| 3. 吸収 | 18 | XII. 参考資料 | 27 |
| 4. 分布 | 18 | 1. 主な外国での発売状況 | 27 |
| 5. 代謝 | 18 | 2. 海外における臨床支援情報 | 27 |
| 6. 排泄 | 19 | XIII. 備 考 | 27 |
| 7. トランスポーターに関する情報 | 19 | その他の関連資料 | 27 |
| 8. 透析等による除去率 | 19 | | |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ジフェニドール塩酸塩錠は抗めまい剤であり、本邦では1974年に上市されている。東和薬品株式会社が後発医薬品として、トスペラール錠の開発を企画し、規格及び試験方法を設定、経時変化試験を実施し、1980年4月に承認を取得、1981年9月に発売した。

その後、医療事故防止のため、2008年6月にトスペラール錠25mgと販売名の変更を行った。更に、2017年6月にジフェニドール塩酸塩錠25mg「トーワ」と販売名の変更を行い、現在に至る。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

臨床的特性

有用性：ジフェニドール塩酸塩錠25mg「トーワ」は、内耳障害に基づくめまいに対して、通常成人1回1～2錠、1日3回経口投与することにより有用性が認められている。

安全性：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。

副作用として、浮動感・不安定感、頭痛・頭重感、発疹・蕁麻疹、調節障害、口渇、食欲不振、胃・腹部不快感、胸やけ、悪心・嘔吐、胃痛、傾眠、動悸、顔面熱感、口内違和感等が報告されている。〔Ⅷ. 8. (3) その他の副作用の項を参照〕

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ジフェニドール塩酸塩錠 25mg 「トローワ」

(2) 洋名

DIFENIDOL HYDROCHLORIDE TABLETS 25mg “TOWA”

(3) 名称の由来

一般名+剤形+規格(含量)+「トローワ」

〔「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」(平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号)に基づく〕

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ジフェニドール塩酸塩 (JAN)

(2) 洋名(命名法)

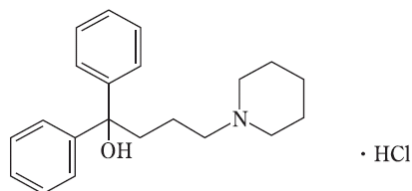
Difenidol Hydrochloride (JAN)

Difenidol (INN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{21}H_{27}NO \cdot HCl$

分子量 : 345.91

5. 化学名(命名法)

1,1-Diphenyl-4-piperidin-1-ylbutan-1-ol monohydrochloride (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

別名：塩酸ジフェニドール

7. CAS登録番号

3254-89-5

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、においはない。

(2) 溶解性

| 溶 媒 | 1g を溶かすのに要する溶媒量 | | 溶 解 性 |
|-----------|-----------------|----------|----------|
| メタノール | 1mL 以上 | 10mL 未満 | 溶けやすい |
| エタノール(95) | 10mL 以上 | 30mL 未満 | やや溶けやすい |
| 水 | 30mL 以上 | 100mL 未満 | やや溶けにくい |
| 酢酸(100) | 30mL 以上 | 100mL 未満 | やや溶けにくい |
| ジエチルエーテル | 10000mL 以上 | | ほとんど溶けない |

(3) 吸 湿 性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)・沸点・凝固点

融点：約 217°C(分解)

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

pH：本品 1.0g を新たに煮沸して冷却した水 100mL に溶かした液の pH は 4.7～6.5 である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

日局「ジフェニドール塩酸塩」の確認試験による




4. 有効成分の定量法

日局「ジフェニドール塩酸塩」の定量法による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

| | | | | |
|--------|----|--|--|---|
| 剤形の区別 | | 糖衣錠 | | |
| 性状 | | 白色の糖衣錠 | | |
| 識別コード | 本体 | Tw302 | | |
| | 包装 | | | |
| 外形 | | 表  | 裏  | 側面  |
| 錠径(mm) | | 7.8 | | |
| 厚さ(mm) | | 4.3 | | |
| 質量(mg) | | 180 | | |

(2) 製剤の物性

| | |
|----|--------------|
| 硬度 | 31N(3.2kg 重) |
|----|--------------|

(3) 識別コード

(1) 剤形の区別、外観及び性状の項を参照

(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

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

1 錠中 日局 ジフェニドール塩酸塩 25mg を含有する。

(2) 添加物

| 使用目的 | 添加物 |
|------|---|
| 賦形剤 | 乳糖水和物、トウモロコシデンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース |
| 結合剤 | ヒドロキシプロピルセルロース |
| 滑沢剤 | ステアリン酸 Mg |
| 糖衣剤 | 白糖、タルク、アラビアゴム末、酸化チタン、ヒプロメロース、ポリオキシエチレン (105) ポリオキシプロピレン (5) グリコール |

(3) その他

該当資料なし

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

(1) 経時変化試験¹⁾

1) 机上放置試験

包装形態：PTP 包装した製品

試験条件：室温保存、3ロット(n=3)

| 試験項目 | 開始時 | 6 箇月 |
|------------|-------------|-------------|
| 性状 | 白色の糖衣錠 | 同左 |
| 確認試験 | 適合 | 同左 |
| 崩壊時間(分) | 8.8~9.2 | 8.0~10.4 |
| 素錠重量試験(mg) | 101.6~102.7 | 101.3~102.8 |
| 含量(%) | 99.1~102.9 | 99.8~101.5 |

包装形態：無包装のもの

試験条件：室温保存、3ロット(n=3)

| 試験項目 | 開始時 | 6 箇月 |
|------------|-------------|-------------|
| 性状 | 白色の糖衣錠 | 同左 |
| 確認試験 | 適合 | 同左 |
| 崩壊時間(分) | 8.8~9.2 | 8.1~11.9 |
| 素錠重量試験(mg) | 101.6~102.7 | 101.3~102.9 |
| 含量(%) | 99.1~102.9 | 99.6~101.8 |

2) 加温加湿試験

包装形態：PTP 包装した製品

試験条件：40℃、80%RH、3ロット(n=3)

| 試験項目 | 開始時 | 2 箇月 |
|------------|-------------|-------------|
| 性状 | 白色の糖衣錠 | 同左 |
| 確認試験 | 適合 | 同左 |
| 崩壊時間(分) | 8.8~9.2 | 9.3~10.8 |
| 素錠重量試験(mg) | 101.6~102.7 | 101.4~103.3 |
| 含量(%) | 99.1~102.9 | 99.0~101.5 |

包装形態：無包装のもの

試験条件：40℃、80%RH、3ロット(n=3)

| 試験項目 | 開始時 | 2 箇月 |
|------------|-------------|-------------|
| 性状 | 白色の糖衣錠 | 同左 |
| 確認試験 | 適合 | 同左 |
| 崩壊時間(分) | 8.8~9.2 | 9.2~9.5 |
| 素錠重量試験(mg) | 101.6~102.7 | 102.3~102.6 |
| 含量(%) | 99.1~102.9 | 99.7~102.0 |

3) 散光下試験

包装形態：PTP 包装した製品

試験条件：1000lx、3ロット(n=3)

| 試験項目 | 開始時 | 2 箇月 |
|------------|-------------|-------------|
| 性状 | 白色の糖衣錠 | 同左 |
| 確認試験 | 適合 | 同左 |
| 崩壊時間(分) | 8.8~9.2 | 9.4~11.6 |
| 素錠重量試験(mg) | 101.6~102.7 | 100.9~103.3 |
| 含量(%) | 99.1~102.9 | 99.2~101.1 |

包装形態：無包装のもの

試験条件：1000lx、3ロット(n=3)

| 試験項目 | 開始時 | 2 箇月 |
|------------|-------------|-------------|
| 性状 | 白色の糖衣錠 | 同左 |
| 確認試験 | 適合 | 同左 |
| 崩壊時間(分) | 8.8~9.2 | 10.9~11.8 |
| 素錠重量試験(mg) | 101.6~102.7 | 100.7~101.7 |
| 含量(%) | 99.1~102.9 | 99.1~102.2 |

ジフェニドール塩酸塩錠 25mg「トーワ」を机上放置試験、加温加湿試験及び散光下試験の各条件で外観試験、確認試験、重量試験、崩壊試験及び主薬定量を行ったところ、安定な薬剤であると考察された。

(2) 長期保存試験²⁾

包装形態：PTP 包装した製品

試験条件：25℃、60%RH、1ロット(n=1)

| 試験項目 | 開始時 | 5 年 6 箇月 |
|--------|--------|----------|
| 性状 | 白色の糖衣錠 | 同左 |
| 確認試験 | 適合 | 同左 |
| 溶出率(%) | 98~100 | 96~99 |
| 含量(%) | 100 | 98 |

包装形態：PTP 包装した製品

試験条件：25℃、60%RH、2 ロット(n=1)

| 試験項目 | 開始時 | 5年6箇月 |
|--------|--------|--------|
| 性状 | 白色の糖衣錠 | 同左 |
| 溶出率(%) | 95~99 | 90~102 |
| 含量(%) | 97~99 | 99~100 |

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品(乾燥剤入り)

試験条件：25℃、60%RH、1 ロット(n=1)

| 試験項目 | 開始時 | 5年6箇月 |
|--------|--------|--------|
| 性状 | 白色の糖衣錠 | 同左 |
| 溶出率(%) | 95~99 | 98~104 |
| 含量(%) | 98 | 99 |

最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃、相対湿度 60%、5年6箇月)の結果、ジフェニドール塩酸塩錠 25mg「トーワ」は通常の市場流通下において5年間安定であることが確認された。

(3) 無包装状態における安定性³⁾

| 試験項目 | 開始時 | 温度 (40℃、3箇月) | 湿度 (25℃、75%RH、3箇月) | 光 (60万lx・hr) |
|------|------|-----------------|-----------------------|-----------------|
| 外観 | 問題なし | 問題なし | 問題なし* | 問題なし |
| 含量 | 問題なし | 問題なし | 問題なし | 問題なし |
| 硬度 | 問題なし | 問題なし | 問題なし | 問題なし |
| 溶出性 | 問題なし | 問題なし | 問題なし | 問題なし |

*：白色→白色(1箇月)、僅かに光沢消失(3箇月)

注)「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申、平成11年8月20日)」に準じて試験を実施した。

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)

該当しない

7. 溶出性

(1) 規格及び試験方法⁴⁾

ジフェニドール塩酸塩錠 25mg「トーワ」は、日本薬局方外医薬品規格第3部に定められたジフェニドール塩酸塩錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

方 法：日局溶出試験法(パドル法)

試験液：水 900mL

回転数：50rpm

測定法：液体クロマトグラフィー

規 格：30 分間の溶出率が 85%以上のときは適合とする。

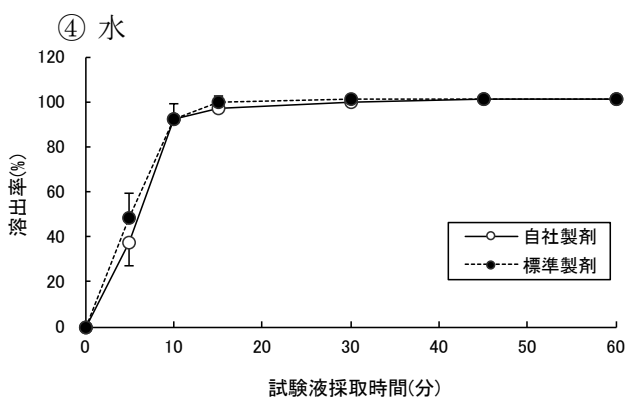
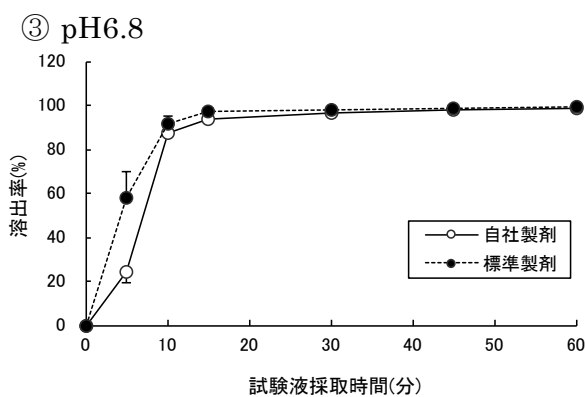
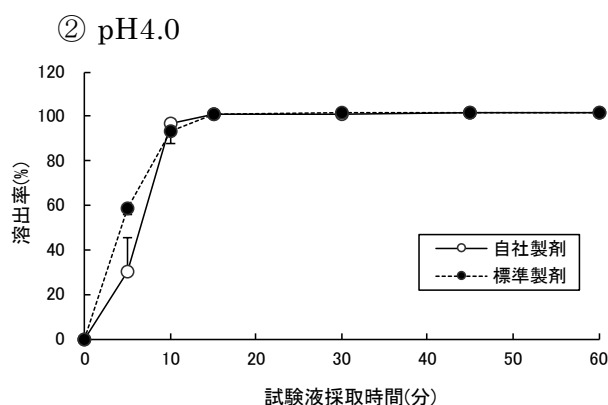
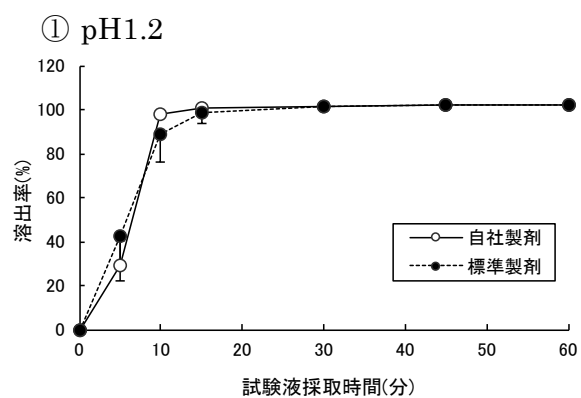
〔出典：日本薬局方外医薬品規格第3部〕

(2) 品質再評価⁵⁾

ジフェニドール塩酸塩錠25mg「トーワ」の溶出試験

ジフェニドール塩酸塩錠25mg「トーワ」につき、標準製剤を用いて、品質再評価(第11次)で指定された下記4種の試験液を用いて溶出試験を行った。

| | | | | | |
|---------|-------|---------------------------|----------------------------|--|--|
| 名称 | 販売名 | ジフェニドール塩酸塩錠25mg「トーワ」 | | | |
| | 有効成分名 | ジフェニドール塩酸塩 | | | |
| 剤形 | 錠剤 | 含量 | 25mg | | |
| | | | | | |
| 溶出試験条件 | 回転数 | 50rpm | | | |
| | 界面活性剤 | なし | | | |
| | 試験液 | ① pH1.2 | : 日本薬局方崩壊試験の第1液 | | |
| | | ② pH4.0 | : 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(0.05mol/L) | | |
| ③ pH6.8 | | : 日本薬局方試薬・試液のリン酸塩緩衝液(1→2) | | | |
| ④ 水 | | : 日本薬局方精製水 | | | |



後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに従い、自社製剤と標準製剤の4種の試験液における溶出挙動の同等性を判定した結果、自社製剤と標準製剤は同等であると判定された。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) ライネッケ塩試液による沈殿反応
- (2) 紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

塩酸 1,1-ジフェニル-4-ピペリジノ-1-ブテン、ベンズヒドロール、ベンゾフェノン

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能・効果

内耳障害に基づくめまい

2. 用法・用量

通常成人1回1～2錠、1日3回経口投与する。
年齢、症状により適宜増減する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

該当資料なし

- 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

ベタヒスチンメシル酸塩、*dl*-イソプレナリン塩酸塩

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

攣縮した椎骨動脈を緩解し血流を増加させ、左右椎骨動脈の血流差を改善する。また、末梢前庭神経からの異常インパルスを遮断することで、平衡感覚を司る前庭神経路を調整し、めまいを改善する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(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・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) 臨床試験で確認された血中濃度

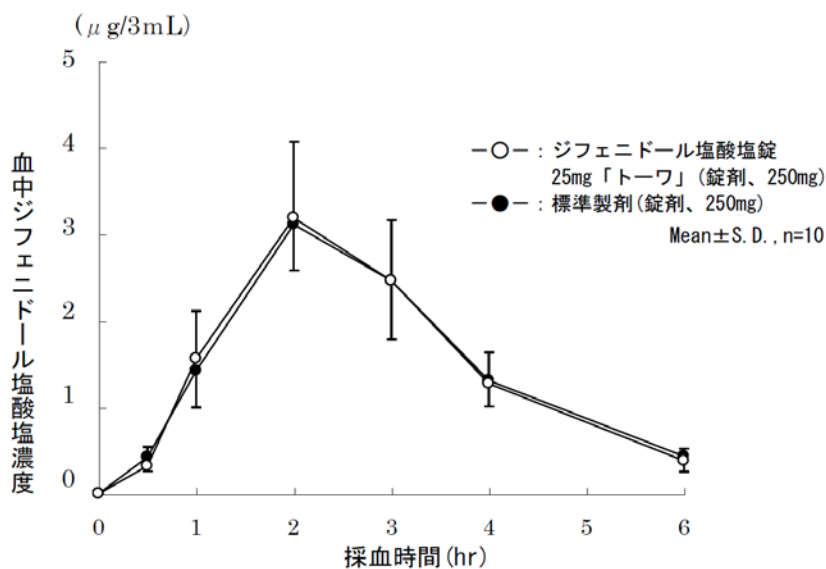
生物学的同等性試験

ジフェニドール塩酸塩錠 25mg「トーワ」は旧販売名のトスペラル錠として昭和 54 年 8 月 21 日付で申請し、現行の後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン（平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号）及び昭和 55 年 5 月 30 日 薬審第 718 号(旧ガイドライン)の施行以前の品目となるため、ヒトでの生物学的同等性試験を実施していません。

なお、トスペラル錠は平成 20 年 6 月 20 日にトスペラル錠 25mg と販売名を変更し、その後、トスペラル錠 25mg は平成 29 年 6 月 16 日にジフェニドール塩酸塩錠 25mg「トーワ」と販売名を変更致しました。

<参考資料>⁶⁾

ジフェニドール塩酸塩錠 25mg「トーワ」と標準製剤をクロスオーバー法によりそれぞれ 10 錠（ジフェニドール塩酸塩として 250mg）雄性家兎(n=10)に絶食単回経口投与して血中未変化体濃度を測定し、同等性を比較検討した結果、両製剤間には推計学的に有意差のないことが確認された。



薬物動態パラメータ

| | AUC ₆ (μ g \cdot hr/3mL) | t 検定 |
|---|--|------------------------|
| ジフェニドール塩酸塩錠 25mg 「トーワ」 (錠剤、250mg) | 9.26 | N.S. ($\alpha=0.05$) |
| 標準製剤 (錠剤、250mg) | 9.14 | |

(Mean, n=10)

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

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) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸 収

該当資料なし

4. 分 布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

VIII. 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項を参照

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(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

5. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種

該当資料なし

(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) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 1) 重篤な腎機能障害のある患者 [本剤の排泄が低下し、蓄積が起これ副作用の発現のおそれがある。]
- 2) 本剤に過敏症の既往歴のある患者

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

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 緑内障の患者 [抗コリン作用により眼圧を上昇させるおそれがある。]
- 2) 薬疹、蕁麻疹等の既往歴のある患者
- 3) 前立腺肥大等尿路に閉塞性疾患のある患者 [抗コリン作用により排尿困難を悪化させることがある。]
- 4) 胃腸管に閉塞のある患者 [抗コリン作用により症状を悪化させることがある。]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

該当しない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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。

(2) 重大な副作用と初期症状

該当しない

(3) その他の副作用

| | 頻度不明 |
|-------------------|--|
| 精神神経系 | 浮動感・不安定感 ^{注1)} 、頭痛・頭重感、幻覚 ^{注1)} 、錯乱等 |
| 皮膚 ^{注2)} | 発疹・蕁麻疹等 |
| 眼 ^{注2)} | 調節障害、散瞳等 |
| 肝臓 | 肝機能異常 [AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P 上昇等] |
| 消化器 | 口渇、食欲不振、胃・腹部不快感、胸やけ、悪心・嘔吐、胃痛等 |
| その他 | 傾眠、動悸、顔面熱感、口内違和感、排尿困難 |

注1) 減量又は投与を中止すること。
注2) 投与を中止すること。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 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

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

添付文書より抜粋

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

2) 本剤に過敏症の既往歴のある患者

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

2) 薬疹、蕁麻疹等の既往歴のある患者

9. 高齢者への投与

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

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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。]

11. 小児等への投与

該当しない

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上の注意

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、更には穿孔を起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。]

15. その他の注意

その他の注意

制吐作用を有するため、他の薬物（ジギタリス等）の過量投与に基づく中毒、腸閉塞、脳腫瘍等による嘔吐症状を不顕性化することがある。

16. その他

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

該当資料なし

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：該当しない

有効成分：劇薬

劇薬：1個中ジフェニドールとして25mg以下を含有する内用剤、ジフェニドールとして10%以下を含有する内用剤は除かれる。

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：5年(外箱、ラベルに記載)

3. 貯法・保存条件

貯法：室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当資料無し

(2) 薬剤交付時の取扱いについて

患者向け医薬品ガイド：無

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：無

VIII. 14. 適用上の注意の項を参照

(3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

| 包装形態 | 内容量(重量、容量又は個数等) |
|-------|-----------------|
| PTP包装 | 100錠、1000錠 |
| バラ包装 | 1000錠 |

7. 容器の材質

| 包装形態 | 材質 |
|--------|--------------------|
| PTP 包装 | PTP : ポリ塩化ビニル、アルミ箔 |
| バラ包装 | 瓶 : ポリエチレン |
| | 蓋(乾燥剤入り) : ポリプロピレン |

8. 同一成分・同効薬

同一成分：セファドール錠 25mg、セファドール顆粒 10%

同効薬：*dl*-イソプレナリン塩酸塩、ベタヒスチンメシル酸塩

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

| 製造販売承認年月日 | 承認番号 | 備考 |
|------------|------------------|----------|
| 1980年4月9日 | (55AM)592 | |
| 2008年3月14日 | 22000AMX01029000 | 販売名変更による |
| 2017年2月1日 | 22900AMX00105000 | 販売名変更による |

11. 薬価基準収載年月日

| 薬価基準収載年月日 | 備考 |
|------------|----------|
| 1981年9月1日 | |
| 2008年6月20日 | 販売名変更による |
| 2017年6月16日 | 販売名変更による |

12. 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

13. 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：該当しない

品質再評価結果公表年月日：2007年9月28日

品質再評価結果：6頁 IV. 2. 製剤の組成の項に示す処方に変更を行うことにより、公的溶出試験に適合することが確認され、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。

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

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。

16. 各種コード

| HOT 番号 | 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード | レセプト 電算コード |
|-----------|-----------------------|--------------------|
| 102336715 | 1339002F1012 (統一名) | 622717600 (統一名) |
| | 1339002F1527 (個別) | 620233615 (個別) |

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 東和薬品株式会社 社内資料：経時変化試験
- 2) 東和薬品株式会社 社内資料：長期保存試験
- 3) 東和薬品株式会社 社内資料：無包装状態における安定性試験
- 4) 東和薬品株式会社 社内資料：製品試験；溶出試験
- 5) 東和薬品株式会社 社内資料：品質再評価；溶出試験
- 6) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験(ウサギ；血中未変化体濃度)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II . 参 考 資 料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

X III . 備 考

その他の関連資料

東和薬品株式会社 製品情報ホームページ

<https://med.towayakuhin.co.jp/medical/product/index.php>



製造販売元

東和薬品株式会社

大阪府門真市新橋町2番11号