

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

抗不安剤

向精神薬 処方箋医薬品

ソラナックス[®] 0.4mg錠
ソラナックス[®] 0.8mg錠Solanax[®] Tablets 0.4mg
Solanax[®] Tablets 0.8mg

アルプラゾラム錠

剤形	錠剤
規格・含量	1錠中 日局 アルプラゾラム0.4mg又は0.8mgを含有
一般名	和名：アルプラゾラム（JAN） 洋名：Alprazolam（JAN、INN）
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造・輸入承認年月日：1984年 2月15日 薬価基準収載年月日：1984年 3月17日 発売年月日：1984年 7月16日
開発・製造・輸入・ 発売・提携・販売会社名	製造販売：ヴィアトリス製薬株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	TEL： FAX：

本IFは2021年9月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

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
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	2
1. 販売名	2
2. 一般名	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	3
7. CAS登録番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 有効成分の規制区分	4
2. 物理化学的性質	4
3. 有効成分の各種条件下における安定性	5
4. 有効成分の確認試験法	5
5. 有効成分の定量法	6
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 製剤の各種条件下における安定性	7
4. 溶出試験	8
5. 製剤中の有効成分の確認試験法	8
6. 製剤中の有効成分の定量法	8
7. 容器の材質	8
V. 治療に関する項目	9
1. 効能又は効果	9
2. 用法及び用量	9
3. 臨床成績	9
VI. 薬効薬理に関する項目	11
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	11
2. 薬理作用	11
VII. 薬物動態に関する項目	14
1. 血中濃度の推移・測定法	14
2. 薬物速度論的パラメータ	16
3. 吸収	16
4. 分布	17
5. 代謝	19
6. 排泄	20
7. 透析等による除去率	21
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	22
1. 警告内容とその理由	22
2. 禁忌内容とその理由	22
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由.....	22
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由.....	22

5. 慎重投与内容とその理由	23
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	23
7. 相互作用	23
9. 高齢者への投与	29
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	29
11. 小児等への投与	29
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	30
13. 過量投与	30
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）	30
15. その他の注意	31
16. その他	31
IX. 非臨床試験に関する項目	32
1. 一般薬理	32
2. 毒性	32
X. 取扱い上の注意等に関する項目	34
1. 有効期間又は使用期限	34
2. 貯法・保存条件	34
3. 薬剤取扱い上の注意点	34
4. 承認条件	34
5. 包装	34
6. 同一成分・同効薬	34
7. 国際誕生年月日	34
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	34
9. 薬価基準収載年月日	34
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	35
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	35
12. 再審査期間	35
13. 長期投与の可否	35
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	35
15. 保険給付上の注意	36
XI. 文献	37
1. 引用文献	37
2. その他の参考文献	37
XII. 参考資料	38
主な外国での発売状況	38
XIII. 備考	39
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	39
2. その他の関連資料	40

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

武田薬品と米国アップジョンで、それぞれ独自にベンゾジアゼピン系化合物の基礎研究を進めていたが、研究対象に選んだ一連の化合物（トリアゾロベンゾジアゼピン系）が偶然にも一致していることが特許出願の段階であきらかになった。以後研究開発を効率的に行うために共同開発に関する基本契約を締結し（1972年）、両社ともこれらの化合物の中からアルプラゾラムを選択し開発することにした。

国内においては、武田薬品、日本アップジョンに加え、日本アップジョンが輸入した製剤バルクを小分け製造する住友化学の3社で共同開発することになった（1976年）。その後、基礎的及び臨床的検討によりアルプラゾラムは心身症（胃・十二指腸潰瘍、過敏性大腸症候群）及び自律神経失調症における不安・緊張・抑うつ及び睡眠障害に有用性が認められ、1984年2月15日に製造承認を得た。

8,459例の使用成績調査を実施し、1990年2月に再審査申請を行った。再審査結果通知の際、効能・効果の表現を抗不安薬の臨床評価方法に関するガイドラインを踏まえ「心身症（胃・十二指腸潰瘍、過敏性腸症候群、自律神経失調症）における身体症候並びに不安・緊張・抑うつ・睡眠障害」と改められた。

2021年9月、ファイザー株式会社からヴィアトリス製薬株式会社へ製造販売移管された。

2. 製品の特徴及び有用性

- (1) アルプラゾラムはトリアゾロベンゾジアゼピン系化合物に属し、薬効スペクトラムはジアゼパムに類似するが、動物実験においてジアゼパムの2~7倍の効力を示し、臨床試験においてもジアゼパム錠の1/7の用量で同等の効果を示す効力の強い抗不安薬である。
- (2) アルプラゾラム錠（1.2~2.4mg/日）は、比較試験により心身症に対し、ジアゼパム錠（9~18mg/日）及びロラゼパム錠（1.5~3.0mg/日）とほぼ同等の有用性を有する。
- (3) アルプラゾラム錠はロラゼパム錠と比較して心身症の精神症状、とくに緊張、焦燥、抑うつ、攻撃性（易怒性）並びに肩・首のこりなどの改善でよりすぐれており、また、これらの差は投与後の早い時期に認められたことから、効果発現がより早いことが示された。
- (4) アルプラゾラム錠はジアゼパム錠と比較して心身症のめまい・ふらつき感の改善ですぐれていた。
- (5) 心身症の代表疾患のひとつである胃・十二指腸潰瘍において、アルプラゾラム錠とゲファルナートとの併用投与はそれぞれの単独投与に比し高い潰瘍治癒率を示しアルプラゾラム錠とゲファルナートとを併用投与することの意義が示唆された。
- (6) アルプラゾラム錠の概括的な安全性はジアゼパム錠及びロラゼパム錠とほぼ同等であった。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ソラナックス[®]0.4mg錠、ソラナックス[®]0.8mg錠

(2) 洋名

Solanax[®] Tablets 0.4mg、Solanax[®] Tablets 0.8mg

(3) 名称の由来

米国の販売名 Xanax はすでに国内で他剤が類似した名前を使用していたため Solanax(ソラナックス)とした。

2. 一般名

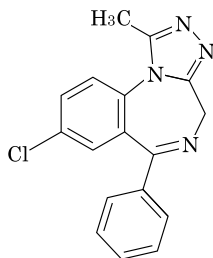
(1) 和名 (命名法)

アルプラゾラム (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Alprazolam (JAN、INN)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₁₇H₁₃ClN₄

分子量 : 308.76

5. 化学名 (命名法)

8-Chloro-1-methyl-6-phenyl-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]benzodiazepine

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号：TUS-1

7. CAS 登録番号

28981-97-7

III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

向精神薬

2. 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ある。

(2) 溶解性

クロロホルムに溶けやすく、メタノール又はエタノール（95）にやや溶けやすく、無水酢酸にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

希硝酸に溶ける。

(3) 吸湿性

乾燥減量 0.5%以下（1g、減圧・0.67kPa以下、60℃、4時間）

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点（分解点）：228～232℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa：2.6（25℃）

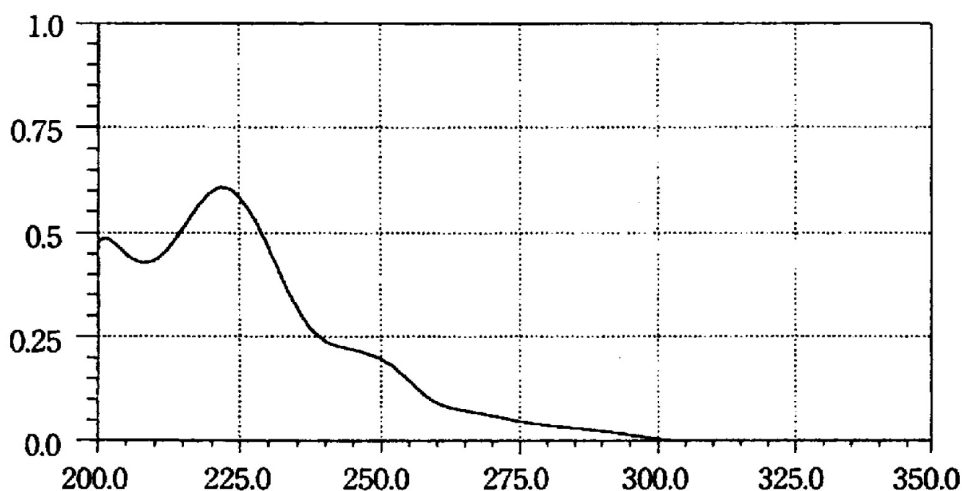
(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

1) 紫外吸収スペクトル

極大吸収波長：220～224nm（エタノール（95）溶液、1→200,000）



2) 吸光度

$E_{1cm}^{1\%}$ (222nm) : 1,260～1,360（乾燥後、0.01g、エタノール、2,000mL）

3. 有効成分の各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
室温	24ヵ月	ふたつきガラス容器	いずれの項目も変化なし
40℃	12ヵ月	ふたつきガラス容器	
50℃	6ヵ月	中密せん	
室温・75%RH	12ヵ月	ガラス容器	
40℃・75%RH	6ヵ月		
室内散光	12ヵ月	無色透明ガラス容器	
屋外直射日光	4週間		
pH6～9の溶液、37℃	24時間	—	

4. 有効成分の確認試験法

日局「アルプラザラム」の確認試験による。

- (1) 本品のエタノール（95）溶液（1→200000）につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。
- (2) 本品 0.05g を核磁気共鳴スペクトル測定用重水素化クロロホルム 0.7mL に溶かし、核磁気共鳴スペクトル測定用テトラメチルシランを内部基準物質として核磁気共鳴スペクトル測定法 (1H) により測定するとき、 δ 2.6ppm 付近に単一線のシグナル A を、 δ 4.0ppm 及び δ 5.4ppm 付近に二重線のシグナル B 及び C を、 δ 7.1～7.9ppm に幅広いシグナル D を示し、各シグナルの面積強度比 A : B : C : D はほぼ 3 : 1 : 1 : 8 である。
- (3) 本品につき、炎色反応試験 (2) を行うとき、緑色を呈する。

5. 有効成分の定量法

日局「アルプラゾラム」の定量法による。



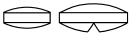



本品を乾燥し、その約 0.25g を精密に量り、無水酢酸 100mL に溶かし、0.1mol/L 過塩素酸で滴定する（電位差滴定法）。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1mol/L 過塩素酸 1mL = 15.44mg $C_{17}H_{13}ClN_4$

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

販売名	含量	外形				色調等
		上面	下面	側面		
ソラナックス 0.4mg錠	0.4mg					白色 割線入り 素錠
		長径 9.1mm	短径 5.6mm	厚さ 3.2mm	重量 0.13g	
ソラナックス 0.8mg錠	0.8mg					白色 割線入り 素錠
		直径 7.2mm	厚さ 2.9mm	重量 0.13g		

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

ソラナックス 0.4mg 錠 UPJOHN72

ソラナックス 0.8mg 錠 UPJOHN91

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

本剤 1 錠中 日局 アルプラゾラム 0.4mg 又は 0.8mg 含有

(2) 添加物

添加物として安息香酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、ステアリン酸マグネシウム、トウモロコシデンプン、乳糖水和物を含有する。

3. 製剤の各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
室温	24ヵ月	ふたつきガラス容器、 PTP包装又はアルミニウム箔 ラミネート包装	いずれの項目も変化なし
40℃	6ヵ月	ふたつきガラス容器 PTP包装	僅かな崩壊時間の短縮
50℃	3ヵ月		
室温・75%RH	12ヵ月	ふたなしガラス容器 PTP包装	崩壊時間の短縮と含量低下傾向
40℃・75%RH	3ヵ月		
室内散光	6ヵ月	無色ふたつきガラス容器 又はPTP包装	いずれの項目も変化なし
直射日光	4週間		

4. 溶出試験

日本薬局方外医薬品規格「アルプラゾラム錠」の溶出試験法による。
溶出率：45分後85%以上（パドル法、水900mL、50回転/分）

5. 製剤中の有効成分の確認試験法

定量法で得られた試料溶液及び標準溶液それぞれ4mLをとり、メタノール/水混液（7：3）を加えて20mLとし、試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、両者の吸収スペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

6. 製剤中の有効成分の定量法

本品20錠以上をとり、粉末とする。アルプラゾラム（ $C_{17}H_{13}ClN_4$ ）約0.4mg（0.4mg錠）又は約0.8mg（0.8mg錠）に対応する量を精密に量り、移動相を加えて超音波処理し、さらに移動相を加えて正確に0.4mg錠では25mL、0.8mg錠では50mLとする。この液を遠心分離し、上澄液を試料溶液とする。別に、アルプラゾラム標準品を減圧60℃で4時間減圧乾燥し、その約20mgを精密に量り、移動相を加えて溶かし、正確に100mLとする。この液4mLを正確にとり、移動相を加えて正確に50mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 μ Lにつき、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い、それぞれの液のアルプラゾラムのピーク面積 A_T 及び A_S を求める。

0.4mg錠

アルプラゾラム（ $C_{17}H_{13}ClN_4$ ）の量（mg）＝アルプラゾラム標準品の秤取量（mg） \times （ A_T/A_S ） \times （1/50）

0.8mg錠

アルプラゾラム（ $C_{17}H_{13}ClN_4$ ）の量（mg）＝アルプラゾラム標準品の秤取量（mg） \times （ A_T/A_S ） \times （1/25）

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：254nm）

カラム：内径4.6mm、長さ15cmのステンレス管に5 μ mの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：30℃付近の一定温度

移動相：メタノール/水混液（7：3）

流量：アルプラゾラムの保持時間が約5分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能：標準溶液10 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、アルプラゾラムのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ5000段以上、1.5以下である。

システムの再現性：標準溶液10 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、アルプラゾラムのピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

7. 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル・アルミ箔

瓶：ガラス

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

心身症（胃・十二指腸潰瘍、過敏性腸症候群、自律神経失調症）における身体症候ならびに不安・緊張・抑うつ・睡眠障害

2. 用法及び用量

通常、成人にはアルプラザラムとして1日1.2mgを3回に分けて経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。増量する場合には最高用量を1日2.4mgとして漸次増量し、3～4回に分けて経口投与する。

高齢者では、1回0.4mgの1日1～2回投与から開始し、増量する場合でも1日1.2mgを超えないものとする。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

臨床試験において、心身症（胃・十二指腸潰瘍、過敏性腸症候群、自律神経失調症）に対する全般改善度は次表のとおりである。なお、投与量はほとんどが1日1.2mgであり、投与期間は一般臨床試験では主として4週間、二重盲検比較試験では3～4週間（但し、胃・十二指腸潰瘍は8～12週間）である。症状別では不安、緊張、抑うつ、睡眠障害等の症状の改善に優れており、投与開始後通常1週間で効果の発現がみられた。

全般改善度

疾患名		例数	改善度 (%) (中等度改善以上)
心身症	胃・十二指腸潰瘍	151	69.5
	過敏性腸症候群	79	57.0
	自律神経失調症	53	71.7
計		283	66.4

なお、二重盲検比較試験の結果、本剤の有用性が認められた。^{1)～3)}

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

神経症及び心身症を対象に初回アルプラゾラム 0.4mg、ジアゼパム 3mg をそれぞれ 1 日 3 錠よりはじめ、2 週間目からは症状により適宜増減投与し、最高投与錠数はいずれも 1 日 6 錠までとした二重盲検比較試験を実施し、有効率はアルプラゾラム 63.6%、ジアゼパム 67.2%で有意差はみられなかった。

また、神経症、心身症の2群に分けた場合、神経症ではアルプラゾラム 77.4%、ジアゼパム 80.6%、心身症ではアルプラゾラム 51.4%、ジアゼパム 51.6%の有効率で両薬剤間に有意差はみられなかった。¹⁾

3) 安全性試験

該当しない

4) 患者・病態別試験

該当しない

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

該当しない

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

ベンゾジアゼピン系化合物

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

情動活動及び覚醒維持に関与している視床下部、並びに情動面で視床下部に対し、促進的に働く大脳辺縁系（扁桃核を含む）神経回路に対する抑制と推定される。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

既存のベンゾジアゼピン系化合物と類似した薬理的スペクトラムを有するが、作用は概してジアゼパム並びにロラゼパムより強く、特に、葛藤行動緩解作用・馴化作用・鎮静作用においてはジアゼパムの2～7倍強力である。⁴⁾

1) 葛藤行動緩解作用

葛藤条件下における罰期のレバー押し反応を増加させ、その作用はジアゼパムの2倍、ロラゼパムの10倍である（ラット）。⁴⁾

	MED mg/kg (p. o)		
	アルプラゾラム	ジアゼパム	ロラゼパム
葛藤行動緩解作用	5 (2.0)	10 (1.0)	≥50 (≤0.2)

() 内は効力比

2) 馴化作用

嗅球摘出ラットの情動過多並びにマウス殺し行動に対する抑制作用は、ジアゼパムの約2.5倍であり、ロラゼパムとほぼ同等である。また、中脳縫線核破壊ラットのマウス殺し行動に対する抑制作用はジアゼパムの約7倍、ロラゼパムの約2倍であり、ニトラゼパムよりやや強い。⁴⁾

	ED ₅₀ mg/kg (p. o)			
	アルプラゾラム	ジアゼパム	ニトラゼパム	ロラゼパム
嗅球摘出ラットの情動過多に対する抑制作用	14.0 (2.6)	37.0 (1.0)	—	12.0 (3.1)
嗅球摘出ラットの殺し行動に対する抑制作用	16.5 (2.4)	40.0 (1.0)	—	8.4 (4.8)
中脳縫線核破壊ラットのマウス殺し行動に対する抑制作用	6.2 (6.5)	40.0 (1.0)	8.7 (4.6)	12.5 (3.2)

() 内は効力比

3) 鎮静作用

チオペンタール麻酔、エーテル麻酔及びエタノール麻酔を増強し、その作用はロラゼパムよりわずかに強く、ジアゼパムの5~8倍強力である(マウス)。⁴⁾

	ED ₅₀ mg/kg (p. o)		
	アルプラゾラム	ジアゼパム	ロラゼパム
チオペンタール麻酔増強作用	0.11 (4.8)	0.53 (1.0)	0.18 (2.9)
エーテル麻酔増強作用	0.34 (7.6)	2.6 (1.0)	0.88 (3.0)
エタノール麻酔増強作用	0.74 (6.2)	4.6 (1.0)	0.86 (5.3)

()内は効力比

4) 筋弛緩作用

回転棒法及び傾斜板法における作用は、ジアゼパムの1.5~3倍強い(マウス、ラット)。⁴⁾

	ED ₅₀ mg/kg (p. o)		
	アルプラゾラム	ジアゼパム	ロラゼパム
回転棒法(マウス)	1.35 (3.1)	4.2 (1.0)	3.2 (1.3)
回転棒法(ラット)	18.0 (1.4)	25.0 (1.0)	7.6 (3.3)
傾斜板法(マウス)	16.5 (1.5)	25.5 (1.0)	23.0 (1.1)

()内は効力比

5) 抗けいれん作用

最大電撃けいれん及びペンチレンテトラゾールけいれんに対する防御作用を有し、その作用はジアゼパムより強い(マウス)。⁴⁾

	ED ₅₀ mg/kg (p. o)		
	アルプラゾラム	ジアゼパム	ロラゼパム
最大電撃けいれんに対する防御作用	5.8 (1.4)	8.0 (1.0)	15.1 (0.5)
ペンチレンテトラゾールけいれんに対する防御作用	0.24 (2.6)	0.63 (1.0)	0.13 (4.8)

()内は効力比

6) 薬物による興奮行動に対する作用

メスカリン及び5-HTPによる首振り運動を増強し、脳内セロトニン系ニューロンへの関与の可能性が支持された。また、メタンフェタミンによる自発運動亢進を増強し、脳内カテコールアミン機構への作用も考えられ、その作用はジアゼパム、ロラゼパム及びニトラゼパムよりもかなり強い(マウス)。⁴⁾

7) 脳波に対する作用

自発脳波に対する影響は、鎮静を伴った傾眠パターンを示し、音刺激・中脳網様体刺激あるいは後部視床下部電気刺激による覚醒反応を抑制した。これら作用はジアゼパムの2~3倍である(ウサギ)。⁴⁾

また、脳波に対する急性作用は $\alpha \cdot \beta 1 \cdot \beta 2$ 成分の増加及び振幅増大を示し、その作用はジアゼパムの約8倍である(サル)。

夜間睡眠-覚醒サイクルに対しては、逆説睡眠期の軽度増加が認められたが、その作用はジアゼパムより弱い。連続投与によってもサイクルに著明な影響はみられなかった(サル)。

8) 脳内アミンに対する作用

1又は10mg/kg腹腔内投与により、脳内DA、NA、5-HT及び5-HIAAの含量は変化しなかったが、HVA含量を有意に減少した。

また、 α -メチル-P-チロシンによるカテコールアミン蛍光の減弱を軽度に遅延した。ジアゼパム及びロラゼパム同様、脳内DAの代謝回転を軽度に抑制した(ラット)。

9) 諸種薬物との相互作用 (LD₅₀値に及ぼす影響)

本剤の前処置はほとんどの薬物のLD₅₀値に有意な影響を及ぼさなかったが、3、10あるいは30mg/kgの経口投与により、クロルプロマジン、チオリダジン及びフェニルヒダントインの毒性を増強し、ジフェンヒドラミンの毒性を抑制した。なお、以下の薬物の毒性に関しては有意な作用を示さなかった(マウス)。

アミトリプチリン、アスピリン、クロフィブレート、ジェチルスチルベストロール、ジゴキシン、フルラゼパム、ヒドロクロロチアジド、メチルドパ、ペントバルビタール、硝酸ナトリウム及びトラザミド。

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

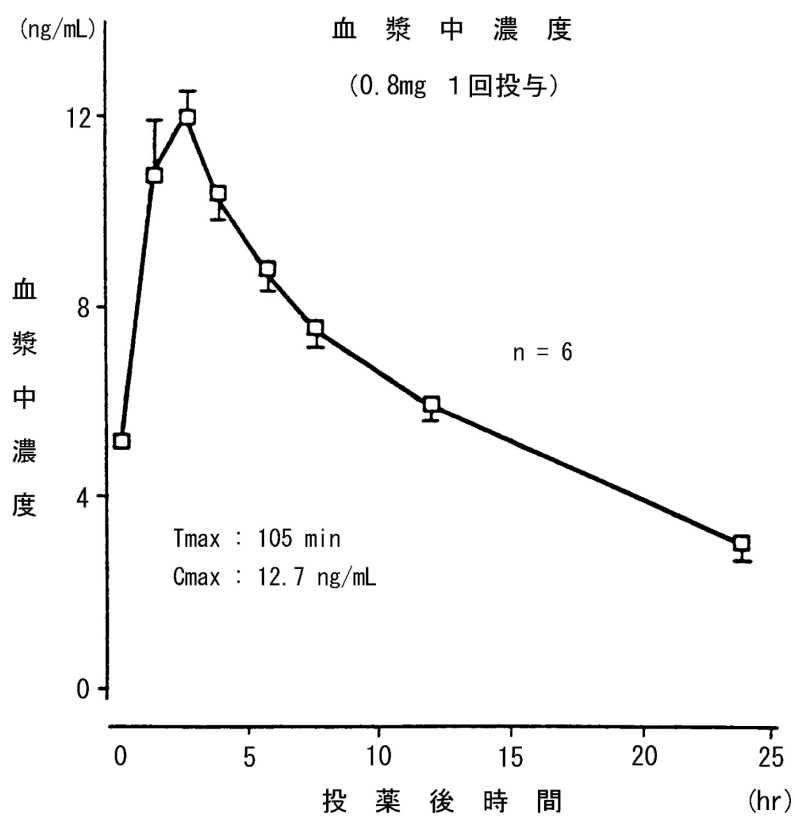
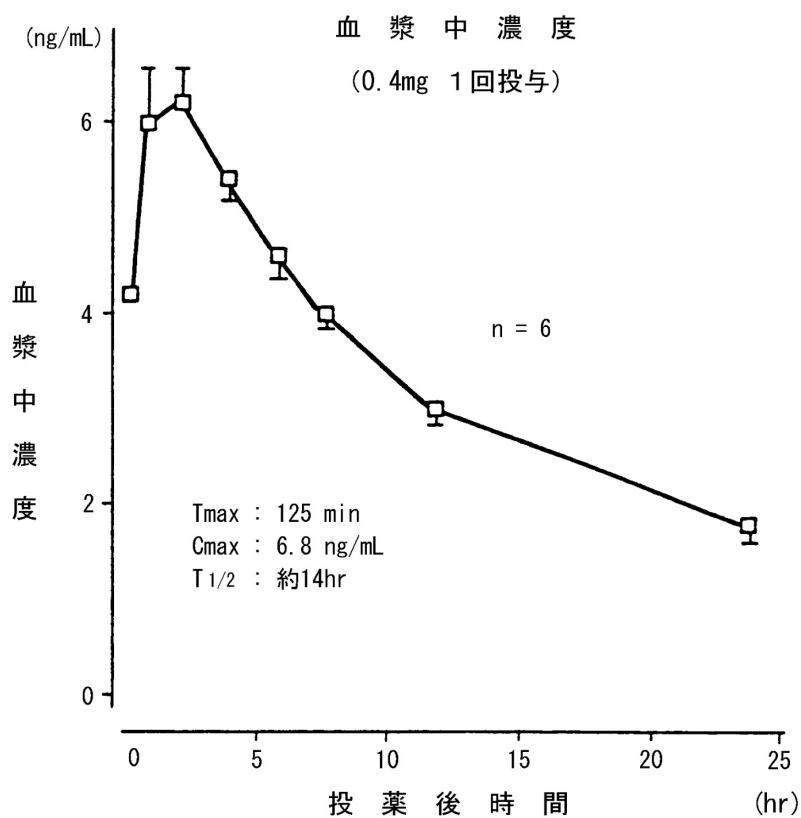
(2) 最高血中濃度到達時間

0.4mg 1回投与 T_{max} 125min

0.8mg 1回投与 T_{max} 105min

(3) 通常用量での血中濃度

本剤を健康な男子成人に経口投与した際の血漿中アルプラゾラム濃度の推移は以下のとおりである。



(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

1) 生物学的利用性

〈参考〉 イヌにおけるデータ

イヌを用いて、本剤 0.4mg 錠 6 錠を経口投与し AUC を求め、アルプラゾラム 2.4mg の溶液を静脈内投与した際の AUC と比較検討した結果、生物学的利用性は約 62%であった。

2) 生物学的同等性

本剤 0.4mg 錠 2 錠と 0.8mg 錠 1 錠の生物学的同等性を検討するために、健康人の志願者を対象として二交叉試験法により試験を実施した。血漿中アルプラゾラム濃度はガスクロマトグラフィーで測定し、各々の C_{max} 、 T_{max} 、及び AUC を求め、これらについて検定（分散分析）した結果、製剤間に有意差は認められず生物学的に同等であった。

(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

血清蛋白との結合率は動物種によって差はなく、また薬物濃度にかかわらず一定であった（ヒト、イヌ、ラット）。

血清蛋白	結合率 (%)
ヒト血清	79.5±0.8
イヌ血清	74.8±0.8
ラット血清	74.0±1.2
ヒト血清アルブミン	68.4±2.0

3. 吸収

吸収部位：小腸

吸収率：該当資料なし

4. 分布

〈参考〉ラットにおけるデータ

分布は雌雄ほぼ同じ傾向を示し、投与 10 分後にはすでに全身に分布し、多くの組織では 30 分後にピークとなる。

濃度は、胃・膀胱・肝臓・小腸・腎臓で高く脳への移行も認められるが、特定組織に蓄積する傾向は認められず、24 時間後には各組織とも極めて低濃度となる。

胎仔への移行は母獣の血中濃度や胎盤中濃度より低く、脳内濃度よりわずかに高い値を示した。血球への移行率は約 40% である（ラット、経口）。

¹⁴C-alprazolam をラットに経口投与後の組織内放射能濃度

組織名	放射能濃度 (μg eq. of alprazolam/mL or g)		
	30分後	1.5時間後	24時間後
血液	0.23±0.03	0.14±0.08	0.01±0.00
脳	0.05±0.02	0.04±0.04	0.00±0.00
甲状腺	0.47±0.05	0.31±0.23	0.04±0.01
心	0.30±0.06	0.20±0.17	0.01±0.00
肺	0.32±0.04	0.20±0.14	0.01±0.00
肝	4.22±0.33	1.64±0.24	0.21±0.05
脾	0.31±0.03	0.18±0.13	0.01±0.00
腎	1.70±0.24	0.88±0.48	0.02±0.00
副腎	1.16±0.20	0.65±0.28	0.01±0.01
精巣	0.09±0.03	0.10±0.07	0.00±0.00
前立腺	0.89±1.00	0.74±0.91	0.01±0.00
膵	0.64±0.06	0.53±0.26	0.01±0.00
膀胱	5.13±7.68	1.46±0.42	0.01±0.00
骨格筋	0.19±0.02	0.13±0.07	0.00±0.00
脂肪	0.11±0.02	0.07±0.06	0.00±0.00
胃（前胃部）	15.4±2.19	2.06±0.70	0.02±0.01
胃（腺胃部）	14.2±4.35	2.09±1.03	0.02±0.01
小腸	2.73±0.35	3.40±1.98	0.03±0.02

投与量：1mg/kg 各次点 3 匹のラットの平均±標準偏差

(1) 血液-脳関門通過性

〈参考〉ラットにおけるデータ

通過する。（ラット、経口）「VII-4. 分布」参照

(2) 胎児への移行性

〈参考〉ラットにおけるデータ

胎盤関門通過性 (ラット、経口)

胎児への移行は、投与 30 分後で母動物血中濃度の 72%、2.5 時間後では 50% であり、母動物血中よりも速やかに減衰する。

¹⁴C-alprazolam をラットに経口投与後の組織内放射能濃度

組 織 名		放射能濃度 ($\mu\text{g eq. of alprazolam/mL or g}$)	
		30分	2.5時間
母動物	血 液	0.478 \pm 0.038	0.138 \pm 0.023
	胎 盤	0.601 \pm 0.071	0.164 \pm 0.015
	羊 水	0.103 \pm 0.023	0.030 \pm 0.005
胎児	胎 仔	0.344 \pm 0.061	0.067 \pm 0.011
	胎 仔 肝 臓	0.598 \pm 0.121	0.117 \pm 0.004

(3) 乳汁中への移行性

〈参考〉ラットにおけるデータ

母乳中への移行率は投与 30 分後に血中濃度の 1.5 倍であるが、以降速やかに低下する (ラット、経口)。

¹⁴C-alprazolam をラットに経口投与後の組織内放射能濃度

時 間	放射能濃度 ($\mu\text{g eq. of alprazolam/mL or g}$)		
	乳汁	血液	乳汁/血液
0.5	0.354 \pm 0.144	0.228 \pm 0.081	1.55
2.5	0.202 \pm 0.015	0.084 \pm 0.009	2.40
6	0.072 \pm 0.050	0.034 \pm 0.011	2.12
24	0.038 \pm 0.009	0.009 \pm 0.002	4.22

(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

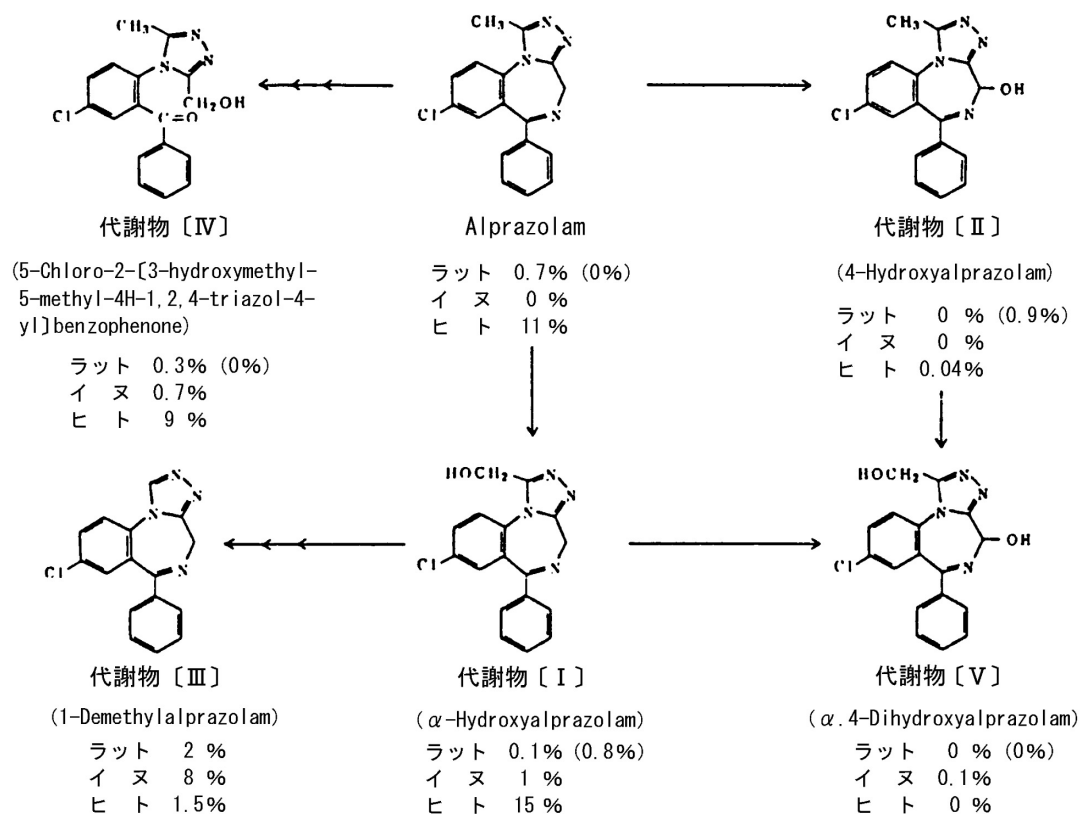
該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ヒト、イヌ及びラットにおける代謝機構と代謝物は次図のとおりである。

ラット、イヌ及びヒトにおける Alprazolam の代謝経路



注) 数値は尿中 ^{14}C に対するパーセント。

() 内は国内におけるデータ

(2) 代謝に関与する酵素 (チトクローム P450 等) の分子種

アルプラゾラムは肝代謝酵素チトクローム P450 3A により代謝される。^{5) ~6)}

(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

代謝物は主として α -hydroxy 体と benzophenone 体であり、前者は未変化体の約 1/3 の活性を有するが、これらの血漿中濃度は低い。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

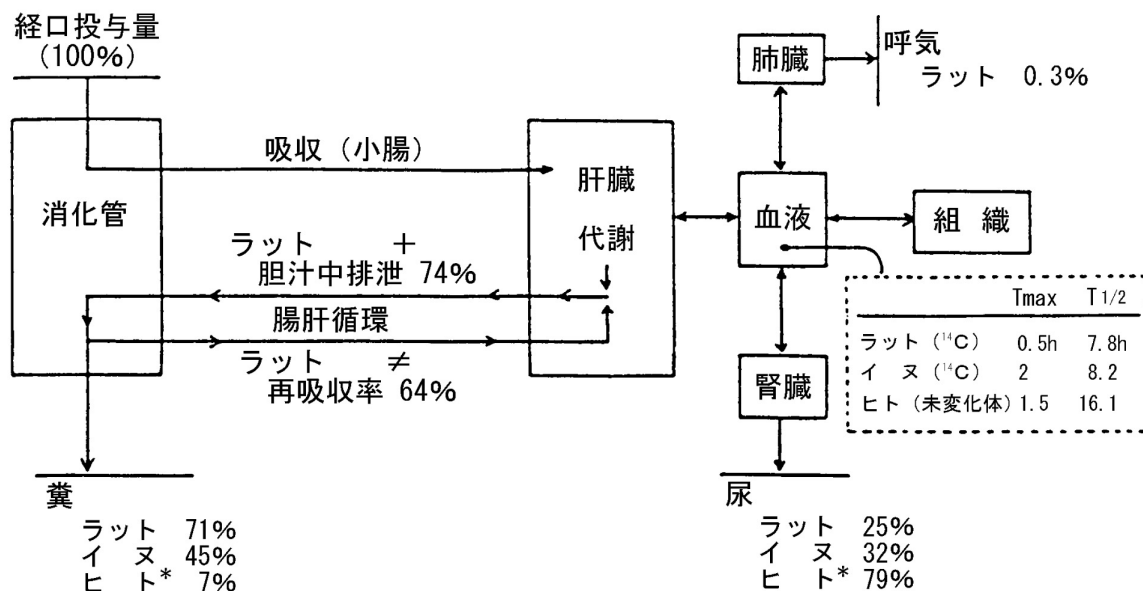
該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位

排泄パターンは尿中排泄型である。

ラット、イヌ及びヒトにおける Alprazolam の生体内動態



注) 数値は尿中 ¹⁴C に対するパーセント

投与時間は*14日間、+24時間、≠48時間、無印は72時間。

(2) 排泄率

¹⁴C-アルプラゾラムを経口投与し、尿中及び糞中への排泄を検討した。投与14日後までに尿中及び糞中に排泄された放射能は、それぞれ79%及び7%であった。

〈参考〉ラット及びイヌにおけるデータ

ラットでは、¹⁴C-アルプラゾラム経口投与72時間で尿中及び糞中に排泄された放射能はそれぞれ25%及び71%であった。呼気中へ0.3%が排泄され、胆汁中には投与24時間に74%が排泄された。

イヌでは、¹⁴C-アルプラゾラム経口投与72時間後に尿中及び糞中に排泄された放射能はそれぞれ32%及び45%であった。

(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

〈参考〉イヌにおけるデータ

腎摘出したイヌに ^{14}C -アルプラゾラム 5mg/kg を静脈内投与し、その後 6 時間にわたり血液透析を行い、未変化体及び代謝物の血漿中及び透析物中の濃度を測定した。

平均回収率は 6 時間で投与量の 10.8%であったが、臨床的な意義は未解決であり不明である。

(3) 直接血液灌流

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

該当記載事項なし

2. 禁忌内容とその理由

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 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。]
3. 重症筋無力症の患者 [筋弛緩作用により、症状を悪化させるおそれがある。]
4. 次の薬剤を投与中の患者：HIV プロテアーゼ阻害剤（インジナビル等） [「相互作用」の項参照]

<解説>

2. 抗コリン作用を有する多くの薬剤の添付文書において「緑内障」の患者を「禁忌」とし、当該患者には薬剤を投与しないよう注意喚起が行われてきた。

今般、平成31年3月24日付けで、公益財団法人 日本眼科学会より厚生労働省に提出された要望を受け、令和元年度第3回薬事・食品衛生審議会 薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会にて「緑内障」に係る記載について審議された。「開放隅角緑内障」と「閉塞隅角緑内障」に大別される「緑内障」のうち、抗コリン作用により安全性の懸念が生じうるのは「閉塞隅角緑内障」のみと考えられること、また「開放隅角緑内障」の患者に抗コリン薬を投与した場合における急性緑内障発作のリスクは完全に否定されないとされ、「使用上の注意」改訂に関する通知が発出された。

本通知に基づき、「狭隅角緑内障」を「閉塞隅角緑内障」に変更することとした。

令和元年度第3回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会 資料 (https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000183979_00004.html)

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) 心障害のある患者 [症状を悪化させるおそれがある。]
- (2) 肝障害のある患者 [肝臓で代謝されるため、クリアランスが低下するおそれがある。]
- (3) 腎障害のある患者 [排泄が遅延するおそれがある。]
- (4) 脳に器質的障害のある患者 [作用が強くあらわれるおそれがある。]
- (5) 小児等 [「小児等への投与」の項参照]
- (6) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]
- (7) 衰弱患者 [副作用があらわれやすい。]
- (8) 中等度呼吸障害又は重篤な呼吸障害（呼吸不全）のある患者 [症状を悪化させるおそれがある。]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 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。
- (2) 連用により薬物依存を生じることがあるので、漫然とした継続投与による長期使用を避けること。本剤の投与を継続する場合には、治療上の必要性を十分に検討すること。[「重大な副作用」の項参照]

7. 相互作用

本剤の代謝には主に肝代謝酵素チトクローム P450 3A が関与している。

(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
HIV プロテアーゼ阻害剤 インジナビル (国内未発売) 等	過度の鎮静や呼吸抑制等が起こる可能性がある。	チトクローム P450 に対する競合的阻害により、本剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測されている。

(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 モノアミン酸化酵素阻害剤	眠気、注意力・集中力・反射 運動能力等の低下が増強する ことがある。	相互に中枢神経抑制作用を 増強することが考えられて いる。
アルコール ⁷⁾ (飲酒)	眠気、注意力・集中力・反射 運動能力等の低下が増強する ことがある。	相互に中枢神経抑制作用を 増強することが考えられて いる。
リトナビル ⁸⁾	本剤の AUC、クリアランス、 半減期がそれぞれ 2.5 倍、 0.41 倍、2.2 倍になり、中枢 神経抑制作用が増強するとの 報告がある。	本剤の肝臓での代謝が阻害 されることが考えられてい る。
イトラコナゾール ⁹⁾	本剤の AUC、クリアランス、 半減期がそれぞれ 2.8 倍、 0.41 倍、2.7 倍になり、中枢 神経抑制作用が増強するとの 報告がある。	イトラコナゾールが本剤の 肝薬物代謝酵素であるチト クローム P450 3A4 を阻害す ることが考えられている。
ポサコナゾール	鎮静の延長や呼吸抑制のおそ れがあるため、ポサコナゾール との併用は、治療上の有益性が 危険性を上回る場合を除き避 けること。併用する場合には、 本剤の用量を調節すること。	ポサコナゾールが本剤の肝 薬物代謝酵素であるチトク ローム P450 3A4 を阻害する ことにより、本剤の血中濃度 が上昇すると予測される。
フルボキサミンマレイン酸塩 ¹⁰⁾	本剤の AUC、クリアランス、 最高血中濃度がそれぞれ 2.0 倍、0.51 倍、1.9 倍になり、 中枢神経抑制作用が増強する との報告がある。	本剤の肝臓での代謝が阻害 されることが考えられてい る。
シメチジン ¹¹⁾	本剤の最高血中濃度、クリア ランス、半減期がそれぞれ 1.9 倍、0.58 倍、1.2 倍にな るとの報告があるので、本剤 を減量するか、又は他の抗潰 瘍剤を用いるなど注意す ること。	本剤の肝臓での代謝が阻害 されることが考えられる。
イミプラミン ¹²⁾ 、 デシプラミン ¹²⁾	左記の薬剤の血中濃度が 1.2 ～1.3 倍に上昇することが報 告されている。	本剤により左記の薬剤の肝 臓での代謝が阻害されるこ とが考えられる。
カルバマゼピン ¹³⁾	本剤の血中濃度が 0.5 倍以下 に低下し、原疾患の悪化が認め られた例が報告されている。	本剤の肝臓での代謝が促進 することが考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシン ¹⁴⁾	本剤との併用においてジゴキシンの血中濃度が上昇するとの報告がある。特に高齢者では注意すること。	機序不明

8. 副作用

(1) 副作用の概要

アルプラザラム製剤の調査症例数 8,459 例中、副作用発現症例は 564 例 (6.67%) であり、副作用発現件数は延べ 778 件であった。その主なものは、傾眠 365 件 (4.31%)、めまい 117 件 (1.38%)、倦怠感 45 件 (0.53%)、ALT (GPT) 上昇 28 件 (0.33%)、口渇 25 件 (0.30%) 等であった。(承認時までの調査及び市販後の使用成績調査の集計)

1) 重大な副作用と初期症状

- 1) **依存性 (頻度不明)、離脱症状 (頻度不明)** : 連用により薬物依存を生じることがあるので、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。また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、痙攣発作、せん妄、振戦、不眠、不安、幻覚、妄想等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。
- 2) **刺激興奮 (頻度不明)、錯乱 (頻度不明)** : 刺激興奮、錯乱等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。
- 3) **呼吸抑制 (頻度不明)** : 慢性気管支炎等の呼吸器疾患に用いた場合、呼吸抑制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。
- 4) **アナフィラキシー (頻度不明)** : そう痒、蕁麻疹、顔面潮紅・腫脹、息切れ等のアナフィラキシーがあらわれたとの報告があるので、このような症状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。
- 5) **肝機能障害 (頻度不明)、黄疸 (頻度不明)** : AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、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。

<解説>

- 1) 大量連用による依存性及び離脱症状の注意喚起をしてきたが、承認用量の範囲内で長期使用した場合にも、身体依存が形成されることがあり、減量や中止時に離脱症状があらわれることがあるため、また、長期投与の要因として高用量投与等があるため、大量連用に限定せず、注意喚起することとした。
- 5) 国内において、本剤投与後に重篤な肝機能障害及び黄疸を発現した症例が集積されたため、注意喚起することとした。

2) その他の副作用

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経系	眠気、めまい・ふらつき、頭痛	不眠、眼症状（霧視・複視）、構音障害、焦燥感、神経過敏、振戦、健忘、尿失禁	
肝臓	AST (GOT)、ALT (GPT)の上昇	γ-GTPの上昇	
循環器		動悸	血圧降下
消化器	口渇、悪心・嘔吐、便秘、腹痛・腹部不快感、食欲不振	下痢	
過敏症 ^{注)}		発疹、そう痒	光線過敏性反応
骨格筋	脱力感・倦怠感	筋弛緩等の筋緊張低下症状	
その他		発汗	

注：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

対象	承認時迄の調査	使用成績の調査の累計 (昭和59年2月15日～ 平成2年2月14日)	計
調査施設数	202	1,179	1,381
調査症例数A	1,356	7,103	8,459
副作用発現症例数B	265	299	564
副作用発現件数	384	394	778
副作用発現症例率 (B/A×100) (%)	19.54	4.21	6.67

副作用の種類	副作用発現件数 (%)					
皮膚・皮膚付属器障害	2	(0.15)	8	(0.11)	10	(0.12)
湿疹	—		1	(0.01)	1	(0.01)
そう痒 (痛痒感)	1	(0.07)	2	(0.03)	3	(0.04)
発疹	1	(0.07)	6	(0.08)	7	(0.08)
中枢・末梢神経系障害	69	(5.09)	63	(0.89)	132	(1.56)
酩酊感	—		1	(0.01)	1	(0.01)
言語障害	2	(0.15)	2	(0.03)	4	(0.05)
昏迷	—		1	(0.01)	1	(0.01)
振戦 (体のふるえ)	1	(0.07)	1	(0.01)	2	(0.02)
頭痛	8	(0.59)	5	(0.07)	13	(0.15)
緊張低下 (筋弛緩)	6	(0.44)	—		6	(0.07)
めまい (ふらつき・ふわふわ感)	59	(4.35)	58	(0.82)	117	(1.38)
自律神経系障害	3	(0.22)	1	(0.01)	4	(0.05)
失神 (失神発作)	1	(0.07)	—		1	(0.01)
尿失禁	—		1	(0.01)	1	(0.01)
多汗 (発汗)	2	(0.15)	—		2	(0.02)
視覚障害	6	(0.44)	—		6	(0.07)
視力異常	6	(0.44)	—		6	(0.07)
その他の特殊感覚障害	1	(0.07)	—		1	(0.01)
味覚倒錯 (口が苦い)	1	(0.07)	—		1	(0.01)
精神障害	175	(12.91)	201	(2.83)	376	(4.44)
傾眠 (眠気・起床時うつらうつら)	169	(12.46)	196	(2.76)	365	(4.31)
健忘 (一過性健忘)	1	(0.07)	—		1	(0.01)
錯乱 (指南力低下)	1	(0.07)	—		1	(0.01)
思考異常	—		1	(0.01)	1	(0.01)
神経過敏	4	(0.29)	—		4	(0.05)
不眠	4	(0.29)	2	(0.03)	6	(0.07)
薬物依存	—		1	(0.01)	1	(0.01)
集中力障害	—		1	(0.01)	1	(0.01)
多幸症	—		1	(0.01)	1	(0.01)
リビドー減退 (性欲減退)	1	(0.07)	—		1	(0.01)
消化器障害	47	(3.47)	22	(0.31)	69	(0.82)
嘔気 (悪心)	11	(0.81)	1	(0.01)	12	(0.14)
嘔吐	4	(0.29)	1	(0.01)	5	(0.06)
下痢	3	(0.22)	—		3	(0.04)
口内乾燥	18	(1.33)	7	(0.10)	25	(0.30)
消化不良 (胸やけ)	1	(0.07)	1	(0.01)	2	(0.02)

食欲不振	9	(0.66)	1	(0.01)	10	(0.12)
唾液増加（唾液分泌過多）	1	(0.07)	—		1	(0.01)
腹痛（腹部不快感）	5	(0.37)	7	(0.10)	12	(0.14)
便秘	8	(0.59)	7	(0.10)	15	(0.18)
肝臓・胆管系障害	4	(0.29)	29	(0.41)	33	(0.39)
肝障害	—		1	(0.01)	1	(0.01)
LDH上昇	—		2	(0.03)	2	(0.02)
GOT上昇	3	(0.22)	20	(0.28)	23	(0.27)
GPT上昇	3	(0.22)	25	(0.35)	28	(0.33)
ビリルビン血症 （総ビリルビン上昇）	1	(0.07)	1	(0.01)	2	(0.02)
γ-GTP上昇	—		8	(0.11)	8	(0.09)
LAP上昇	—		1	(0.01)	1	(0.01)
代謝・栄養障害	—		1	(0.01)	1	(0.01)
ALP上昇	—		1	(0.01)	1	(0.01)
心拍数・心リズム障害	2	(0.15)	—		2	(0.02)
心悸亢進（動悸）	2	(0.15)	—		2	(0.02)
赤血球障害	—		1	(0.01)	1	(0.01)
赤血球減少	—		1	(0.01)	1	(0.01)
ヘマトクリット値減少	—		1	(0.01)	1	(0.01)
呼吸器系障害	—		1	(0.01)	1	(0.01)
呼吸抑制	—		1	(0.01)	1	(0.01)
泌尿器系障害	1	(0.07)	—		1	(0.01)
蛋白尿（尿蛋白異常）	1	(0.07)	—		1	(0.01)
女性生殖器障害	—		1	(0.01)	1	(0.01)
月経異常	—		1	(0.01)	1	(0.01)
一般的全身障害	39	(2.88)	24	(0.34)	63	(0.74)
発熱（微熱）	1	(0.07)	—		1	(0.01)
疲労（だるさ）	3	(0.22)	1	(0.01)	4	(0.05)
倦怠感（不快）	29	(2.14)	16	(0.23)	45	(0.53)
浮腫	1	(0.07)	—		1	(0.01)
ほてり（のぼせ感）	1	(0.07)	—		1	(0.01)
無力症	10	(0.74)	9	(0.13)	19	(0.22)

(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

該当資料なし

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

9. 高齢者への投与

高齢者では、少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。[運動失調等の副作用が発現しやすい。]

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦

- 1) 妊婦（3 ヶ月以内）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。[妊娠中に他のベンゾジアゼピン系化合物（ジアゼパム）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り、また本剤を動物に大量投与したとき、骨格異常、胎仔の死亡、出産仔の発育遅延の増加が報告されている。]
- 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化合物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化合物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化合物で報告されている。

(2) 授乳婦

授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。[ヒト母乳中に移行し、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことが、他のベンゾジアゼピン系化合物（ジアゼパム）で報告されており、また黄疸を増強する可能性がある。]

<解説>

(1) 2)、3)

ベンゾジアゼピン系化合物共通の注意喚起である。

医薬品医療機器総合機構において、2004年4月から2010年3月までの副作用報告状況を鑑み、ベンゾジアゼピン系化合物全体での新生児における離脱症状について検討された結果、注意喚起することとした。

11. 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）。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

他のベンゾジアゼピン（ジアゼパム、オキサゼパム、クロルジアゼポキシド）が次の検査に影響を及ぼすとの報告があるので、本剤によってもこれら検査に対する同様の影響が考えられる。

Billirubin (icterus index)	(↑)	(+)
Alkaline phosphatase	(↑)	(+)
Blood glucose	(↓)	(-)
BSP	(↑)	(+)
Cephalin-cholesterol flacculation	(↑)	(+)
Cholesterol	(↓)	(-)
SGOT, SGPT	(↑)	(+)
Thynol-turbidity	(↑)	(+)
17-Ketosteroids	(↑ ↓)	
Leukocytes	(↓)	(-)

↑：増加又は異常高値

↓：減少又は異常低値

(+)：偽陽性

(-)：偽陰性

13. 過量投与

(1) 症状

本剤の過量投与により、傾眠、錯乱、協調運動障害、反射減退及び昏睡等があらわれることがある。

(2) 処置

呼吸、脈拍、血圧の監視を行うとともに、胃洗浄、輸液、気道の確保等の適切な処置を行うこと。また、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）

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。]

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

既存のベンゾジアゼピン系薬物と同様に、麻酔動物の呼吸運動・血圧・心拍数を抑制したが、心臓・血管に対する直接作用は認められず、末梢自律神経・消化器・平滑筋などの機能にも影響を及ぼさなかった（マウス、ラット、モルモット、ウサギ、ネコ、イヌ）。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

ラット急性毒性試験の経口投与及び腹腔内投与で、雌における毒性が強く性差が認められたが、原因は不明であった。^{15) ~16)}

(LD₅₀ : mg/kg)

投与経路	動物	マウス		ラット	
		♂	♀	♂	♀
経口		1,410	1,700	3,100	1,220

(2) 反復投与毒性試験

次の条件で試験を実施した。

ラット：1) 3、30、100 又は 200mg/kg/日、5 週間経口投与。¹⁷⁾

2) 150mg/kg/日、5 週間経口投与。

3) 3、10 又は 30mg/kg/日、24 ヶ月間経口投与。

イヌ：1) 1、10 又は 100mg/kg/日、3 ヶ月間経口投与。

2) 0.3、1、3、10 又は 30mg/kg/日、12 ヶ月間経口投与。

毒性所見の認められない最大無毒性量は、ラットを用いた 5 週間投与試験及び 24 ヶ月投与試験においては共に 3mg/kg/日であり、イヌでは 3 ヶ月投与試験で 10mg/kg/日、12 ヶ月投与試験では 1mg/kg/日であった。

最大無毒性量をこえる 100mg/kg/日以上の高用量群では、主な所見として、雄性生殖器への影響（精巣萎縮、精子形成阻害）、及び胃内容物の滞留による胃の膨満に起因すると考えられる前胃部潰瘍が認められた。なお、雄性生殖器への影響は、対照薬としたニトラゼパム（150mg/kg/日）及びジアゼパム（900mg/kg/日）によっても認められた（ラット）。また、長期大量投与時に痙攣が報告されているが、発現時期は、ラットでは 10mg/kg/日投与の 9 ヶ月日以降、イヌでは 3mg/kg/日投与の 6 ヶ月日以降であった。

(3) 生殖発生毒性試験

- 1) 妊娠前・妊娠・哺育期投与試験－ラットに2又は5mg/kg/日を経口投与した試験で、雌の5mg/kg/日投与群において新生仔平均体重の軽度な低下が認められた以外、特記すべき所見は認められなかった。
- 2) 器官形成期投与試験－ラットに0.5、5又は50mg/kg/日、ウサギに0.5、3又は15mg/kg/日を経口投与した試験で、ラット50mg/kg/日投与群及びウサギ3mg/kg/日以上投与群において、胎仔の死亡率増加・発育遅延・骨格異常がみられたが、ラット5mg/kg/日以下の投与群及びウサギ0.5mg/kg/日投与群では特記すべき所見は認められなかった。^{18) ~19)}
- 3) 周産期及び授乳期投与試験－ラットに0.5、3又は18mg/kg/日を経口投与した試験で、3mg/kg/日以上投与群において、他のベンゾジアゼピンについても報告のある一部母動物の授乳行動欠如及び食殺行動による新生仔生存率の低下がみられたが、仔の発育・文化・機能・行動には何ら異常はみられなかった。

(4) その他の特殊毒性

- 1) 抗原性－IgG型並びにIgE型抗体産生能を有さず、抗原性発現に關与する可能性は少ないものと考えられる（モルモット、ラット）
- 2) 依存性－本剤の依存性はジアゼパム等既存のベンゾジアゼピン系薬物とほぼ同等と思われる（アカゲザル）。²⁰⁾
- 3) 変異原性－Rec-assay並びに復帰変異性試験（細菌）及び小核試験（マウス）の結果から変異原性はないと考えられる。
- 4) 発癌性－発癌性は認められなかった（ラット）。

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：3年（最終年月を外箱等に記載）

2. 貯法・保存条件

室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

向精神薬

処方箋医薬品：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

ソラナックス 0.4mg錠：100錠、1,000錠（PTP）

500錠（瓶）

ソラナックス 0.8mg錠：500錠（PTP）、500錠（瓶）

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：コンスタン錠（武田）

同効薬：ジアゼパム、ブロマゼパム、クロチアゼパム、エチゾラム、ロフラゼブ酸エチル

7. 国際誕生年月日

1980年3月12日

8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

製造・輸入承認年月日：1984年2月15日

承認番号：

0.4mg錠 15900AMZ00179

0.8mg錠 15900AMZ00180

9. 薬価基準収載年月日

1984年3月17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

「X-11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容」参照

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：1992年6月3日

	承認内容	再審査結果
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> 心身症（胃・十二指腸潰瘍、過敏性大腸症候群における不安・緊張・抑うつ及び睡眠障害） 下記疾患における不安・緊張・抑うつ及び睡眠障害 自律神経失調症 	心身症（胃・十二指腸潰瘍、過敏性腸症候群、自律神経失調症）における身体症候ならびに不安・緊張・抑うつ・睡眠障害
用法・用量	<p>通常、成人にはアルプラゾラムとして1日1.2mgを3回に分けて経口投与する。</p> <p>なお、年齢、症状により適宜増減する。増量する場合には最高用量を1日2.4mgとして漸次増量し、3～4回に分けて経口投与する。</p> <p>高齢者では、1回0.4mgの1日1～2回投与から開始し、増量する場合でも1日1.2mgを超えないものとする。</p>	承認内容に同じ

理由：「抗不安薬の臨床評価方法に関するガイドライン」を踏まえ、表現を改めた。

12. 再審査期間

1984年2月15日～1990年2月14日

13. 長期投与の可否

厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）により、投薬量が1回30日分を限度とすることが規定されている。

また、使用上の注意には以下の記載がある。

重要な基本的注意

(2)連用により薬物依存を生じることがあるので、漫然とした継続投与による長期使用を避けること。本剤の投与を継続する場合には、治療上の必要性を十分に検討すること。[「重大な副作用」の項参照]

重大な副作用

1) 依存性（頻度不明）、離脱症状（頻度不明）：連用により薬物依存を生じることがあるので、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。

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

医薬品コード：

0.4mg錠 1124023F1037

0.8mg錠 1124023F2033

15. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 黒沢 光樹ほか：臨床と研究 58 (7) : 2301, 1981
- 2) 三好 秋馬ほか：薬理と治療 9 (3) : 1165, 1981
- 3) 八代 信義ほか：臨床と研究 58 (6) : 1963, 1981
- 4) 植木 昭和ほか：日本薬理学雑誌 77 (5) : 483, 1981
- 5) Gorski, J. C. et al. : Xenobiotica 29 (9) : 931, 1999
- 6) Hirota, N. et al. : Biopharm Drug Dispos 22 (2) : 53, 2001
- 7) Linnoila, M. et al. : Eur J Clin Pharmacol 39 (1) : 21, 1990
- 8) Greenblatt, D. J. et al. : Clin Pharmacol Ther 67(4) : 335, 2000
- 9) Yasui, N. et al. : Psychopharmacology (Berl) 139 (3) : 269, 1998
- 10) Fleishaker, J. C. et al. : Eur J Clin Pharmacol 46 : 35, 1994
- 11) Pourbaix, S. et al. : Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 23(8) : 447, 1985
- 12) Antal, E. J. et al. : J Pharmacokinet Biopharm 19 (3 Suppl.) : 93S, 1991
- 13) Arana, G. W. et al. : J Clin Psychiatry 49 (11) : 448, 1988
- 14) Guven, H. et al. : Clin Pharmacol Ther 54 (1) : 42, 1993
- 15) 竹原 孝一ほか：薬理と治療 8 (12) : 4687, 1980
- 16) 竹原 孝一ほか：薬理と治療 8 (12) : 4695, 1980
- 17) 渡辺 満利ほか：実中研・前臨床研究報 7 (1) : 43, 1981
- 18) 江崎 孝三郎ほか：実中研・前臨床研究報 7 (1) : 65, 1981
- 19) 江崎 孝三郎ほか：実中研・前臨床研究報 7 (1) : 79, 1981
- 20) 柳田 知司ほか：実中研・前臨床研究報 7 (2) : 91, 1981

2. その他の参考文献

- 1) 倉田なおみ執筆：内服薬経管投与ハンドブック第2版 藤島一郎監修, p37, 東京, じほう, 2006
- 2) 倉田なおみ執筆：内服薬経管投与ハンドブック第2版 藤島一郎監修, p156, 東京, じほう, 2006

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

ソラナックスは、2021年8月現在、日本、ブラジル、スイス、カナダ、アメリカ、フランス、ベルギー、イギリスを含めて約110カ国で承認されている。不安、不安症、不安を伴ううつ、パニック、アルコール離脱症状などの適応症で使用されている。海外における販売名は、Xanaxである。

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(掲載根拠:「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関するQ&Aについて(その3)」令和元年9月6日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡)

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

＜ソラナックス錠 0.4mg＞

1) 崩壊懸濁試験「内服薬経管投与ハンドブック第2版」¹⁾より抜粋。

試験方法	<ul style="list-style-type: none"> ・ディスペンサー内に薬剤を入れ 55℃の温湯 20mL を吸い取り、筒先の蓋をして 5 分間自然放置する。 ・5 分後にディスペンサーを手で 90 度 15 往復横転して攪拌し、崩壊・懸濁の状況を観察する。 ・5分後に崩壊しない場合、更に5分間放置後、同様の操作を行う。10分間放置しても崩壊・懸濁しない場合、この方法を中止する。 								
試験結果 ²⁾	<table border="1"> <thead> <tr> <th>剤形</th> <th>5分</th> <th>10分</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ソラナックス錠0.4mg</td> <td>○^{a)}</td> <td style="text-align: center;">/</td> </tr> </tbody> </table>			剤形	5分	10分	ソラナックス錠0.4mg	○ ^{a)}	/
剤形	5分	10分							
ソラナックス錠0.4mg	○ ^{a)}	/							
a) ○：完全崩壊または注入器に吸い取り可能な崩壊状況									

2) 通過性試験「内服薬経管投与ハンドブック第2版」^{1, 2)}より抜粋

試験方法	<ul style="list-style-type: none"> ・崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を経管チューブの注入端より約 2～3mL/秒の速度でサイズ 8Fr. (フレンチ)、12Fr.、14Fr.、16Fr.、18Fr. のチューブに注入し、通過性を観察する。 ・8Fr. チューブを通過した薬品については、再度懸濁液を作成し、18Fr. ガストロボタンフィーディングチューブに注入してその通過性を観察する。 ・また、薬を注入した後に適量の水を注入してチューブ・ガストロボタン内を洗う時、注入器内・チューブ・ガストロボタン内に薬が残存しているかどうかによりその通過性を観察する。 														
試験結果 ²⁾	<table border="1"> <thead> <tr> <th>剤形</th> <th>チューブの種類</th> <th>最小通過サイズ</th> <th>判定^{a)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">ソラナックス錠 0.4mg</td> <td>経管栄養チューブ</td> <td>8Fr.</td> <td>適1</td> </tr> <tr> <td>ガストロボタン (18Fr.)</td> <td></td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table>				剤形	チューブの種類	最小通過サイズ	判定 ^{a)}	ソラナックス錠 0.4mg	経管栄養チューブ	8Fr.	適1	ガストロボタン (18Fr.)		—
剤形	チューブの種類	最小通過サイズ	判定 ^{a)}												
ソラナックス錠 0.4mg	経管栄養チューブ	8Fr.	適1												
	ガストロボタン (18Fr.)		—												
a) 判定は「内服薬経管投与ハンドブック第2版」 ¹⁾ の経管投与可否判断基準による。 薬品注入後に適量の水でフラッシングするとき、薬品が残存していなければ通過と判定 適1：10分以内に崩壊・懸濁し、8Fr. 経鼻チューブあるいは18Fr. ガストロボタンを通過															

注) 本剤の簡易懸濁法での投与は弊社としては推奨していない。

2. 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

ヴィアトリス製薬株式会社　メディカルインフォメーション部

〒105-0001　東京都港区虎ノ門5-11-2

フリーダイヤル　0120-419-043

製造販売

ヴィアトリス製薬株式会社

〒105-0001　東京都港区虎ノ門5-11-2

