

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2018（2019年 更新版）に準拠して作成

マイナートランキライザー
アルプラゾラム錠

コンスタン[®]0.4mg 錠

コンスタン[®]0.8mg 錠

CONSTAN[®]0.4mg. & 0.8mg. TABLETS

剤形	素 錠
製 剤 の 規 制 区 分	向精神薬(第三種向精神薬) 処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)
規 格 ・ 含 量	1錠中アルプラゾラム 0.4mg, 0.8mg含有
一 般 名	和 名：アルプラゾラム (JAN) 洋 名：Alprazolam (JAN)
製造販売承認年月日 薬 価 基 準 収 載 ・ 販 売 開 始 年 月 日	製造販売承認年月日：1984年 2 月15日 薬価基準収載年月日：1984年 3 月17日 販 売 開 始 年 月 日：1984年 7 月16日
製造販売（輸入）・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元：武田テバ薬品株式会社 販 売：武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問 い 合 わ せ 窓 口	武田テバ薬品株式会社 武田テバ DI センター TEL 0120-923-093 受付時間 9:00～17:30(土日祝日・弊社休業日を除く) 医療関係者向けホームページ https://www.med.takeda-teva.com

本IFは2023年10月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「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」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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 の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索の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 IF を作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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 PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
(1) 承認条件	2
(2) 流通・使用上の制限事項	2
6. RMP の概要	2

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

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

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	7
(1) 剤形の区別	7
(2) 製剤の外観及び性状	7
(3) 識別コード	7
(4) 製剤の物性	7
(5) その他	7
2. 製剤の組成	7
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	7
(2) 電解質等の濃度	7
(3) 熱量	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	8

5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	9
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	9
9. 溶出性	10
10. 容器・包装	10
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	10
(2) 包装	10
(3) 予備容量	10
(4) 容器の材質	10
11. 別途提供される資材類	10
12. その他	10

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	11
2. 効能又は効果に関連する注意	11
3. 用法及び用量	11
(1) 用法及び用量の解説	11
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	11
4. 用法及び用量に関連する注意	11
5. 臨床成績	11
(1) 臨床データパッケージ	11
(2) 臨床薬理試験	12
(3) 用量反応探索試験	12
(4) 検証的試験	13
(5) 患者・病態別試験	13
(6) 治療的使用	14
(7) その他	14

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	15
2. 薬理作用	15
(1) 作用部位・作用機序	15
(2) 薬効を裏付ける試験成績	16
(3) 作用発現時間・持続時間	17

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	18
(1) 治療上有効な血中濃度	18
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	18
(3) 中毒域	19
(4) 食事・併用薬の影響	20
2. 薬物速度論的パラメータ	20
(1) 解析方法	20
(2) 吸収速度定数	20
(3) 消失速度定数	20
(4) クリアランス	20
(5) 分布容積	20
(6) その他	20

3. 母集団（ポピュレーション）解析	20
(1) 解析方法	20
(2) パラメータ変動要因	20
4. 吸収	21
5. 分布	21
(1) 血液－脳関門通過性	21
(2) 血液－胎盤関門通過性	21
(3) 乳汁への移行性	22
(4) 髄液への移行性	22
(5) その他の組織への移行性	23
(6) 血漿蛋白結合率	24
6. 代謝	24
(1) 代謝部位及び代謝経路	24
(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率	24
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	24
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	25
7. 排泄	25
8. トランスポーターに関する情報	26
9. 透析等による除去率	26
10. 特定の背景を有する患者	26
11. その他	27

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	28
2. 禁忌内容とその理由	28
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	28
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	28
5. 重要な基本的注意とその理由	28
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	28
(1) 合併症・既往歴等のある患者	28
(2) 腎機能障害患者	29
(3) 肝機能障害患者	29
(4) 生殖能を有する者	29
(5) 妊婦	29
(6) 授乳婦	29
(7) 小児等	29
(8) 高齢者	30
7. 相互作用	30
(1) 併用禁忌とその理由	30
(2) 併用注意とその理由	30
8. 副作用	31
(1) 重大な副作用と初期症状	31
(2) その他の副作用	32
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	34
10. 過量投与	34
11. 適用上の注意	34
12. その他の注意	34
(1) 臨床使用に基づく情報	34
(2) 非臨床試験に基づく情報	34

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	35
(1) 薬効薬理試験	35
(2) 安全性薬理試験	35
(3) その他の薬理試験	35
2. 毒性試験	35
(1) 単回投与毒性試験	35
(2) 反復投与毒性試験	35
(3) 遺伝毒性試験	36
(4) がん原性試験	36
(5) 生殖発生毒性試験	36
(6) 局所刺激性試験	36
(7) その他の特殊毒性	36

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	37
2. 有効期間	37
3. 包装状態での貯法	37
4. 取扱い上の注意	37
5. 患者向け資材	37
6. 同一成分・同効薬	37
7. 国際誕生年月日	37
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	37
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	37
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	38
11. 再審査期間	38
12. 投薬期間制限に関する情報	38
13. 各種コード	38
14. 保険給付上の注意	38

XI. 文献

1. 引用文献	39
2. その他の参考文献	40

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	41
2. 海外における臨床支援情報	41

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	42
(1) 粉碎	42
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	42
2. その他の関連資料	42

I：概要に関する項目

1. 開発の経緯

武田薬品工業株式会社及び米国アップジョン社において、それぞれ独自にベンゾジアゼピン系化合物の研究を進めていたが、両者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化合物）が一致していたことが特許出願時に明らかとなり、両者は共同開発に関する基本契約を結んだ。これらの化合物の中から、両者ともアルプラゾラムを選び、日本国内では1976年より、武田薬品工業株式会社、日本アップジョン（株）及び住友化学（株）と共同開発を実施することになった。その後、各種の生物試験、二重盲検比較対照試験を含む臨床試験を実施し、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月承認を得た。また、製造販売後の調査・試験成績を基に再審査を受け、「抗不安薬の臨床評価方法に関するガイドライン（1988年3月16日制定）」を踏まえ、効能・効果の表現を、「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」に改めることにより、有用性が確認された（1992年6月）。

2016年10月に武田テバ薬品株式会社が武田薬品工業株式会社より製造販売承認を承継した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) トリアゾロベンゾジアゼピン系のマイナートランキライザー製剤である。
- (2) 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・睡眠障害に有用性が認められている。

（「Ⅴ. 5. 臨床成績」の項参照）

- (3) 重大な副作用として、依存性、離脱症状、刺激興奮、錯乱、呼吸抑制、アナフィラキシー、肝機能障害、黄疸が報告されている。

（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP（医薬品リスク管理計画）	無し
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無し
最適使用推進ガイドライン	無し
保険適用上の留意事項通知	無し

（2025年4月時点）

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

Ⅱ：名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

コンスタン[®] 0.4mg 錠

コンスタン[®] 0.8mg 錠

(2) 洋名

CONSTAN[®] 0.4mg. TABLETS

CONSTAN[®] 0.8mg. TABLETS

(3) 名称の由来

該当資料なし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

アルプラゾラム（JAN）

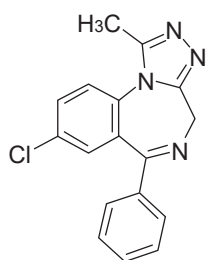
(2) 洋名（命名法）

Alprazolam（JAN）

(3) ステム（stem）

ジアゼパム系抗不安薬・鎮静薬：-azepam

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）又は本質 _____

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号 _____

開発コード：TUS-1

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ある。

(日本薬局方)

(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。

(日本薬局方)

■溶解性

溶 媒 名	本品1gを溶かすのに 要する溶媒量 (mL)	溶解性の表現
クロロホルム	3～4	溶けやすい
メタノール	13～17	やや溶けやすい
エタノール（95）	28～29	やや溶けやすい
無水酢酸	45～48	やや溶けにくい
アセトン	48～52	やや溶けにくい
2-プロパノール	300～310	溶けにくい
酢酸エチル	155～165	溶けにくい
水	10000 以上	ほとんど溶けない
ヘキサン	10000 以上	ほとんど溶けない

(日局・通則による)

(武田薬品・研究所)

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：228 ～ 232℃

(日本薬局方)

(5) 酸塩基解離定数

pKa：2.6（25℃）

(武田薬品・研究所)

(6) 分配係数

■各種有機溶媒との分配率 (25℃)

pH	クロロホルム／水	ベンゼン／水	酢酸エチル／水
2.0	4.4×10	9.4×10^{-1}	1.6
4.0	1.2×10^3	4.3×10	4.0×10
7.0	4.1×10^3	1.0×10^2	6.5×10
12.0	5.1×10^3	5.8×10	—

(武田薬品・研究所)

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

■各種条件下での安定性

試験方法	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	室温	—	—	密栓ガラス容器	24ヵ月	変化なし
温度安定性	40℃	—	—	密栓ガラス容器	12ヵ月	
	50℃				6ヵ月	
湿度安定性	室温	75%RH	—	開栓ガラス容器	12ヵ月	
	40℃				6ヵ月	
光安定性	—	—	室内散乱光	無色ガラス容器	12ヵ月	
			直射日光		4週間	

(武田薬品・研究所)

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局「アルプラゾラム」確認試験による。

定量法

日局「アルプラゾラム」定量法による。

Ⅳ：製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

素錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	コンスタン 0.4mg 錠			コンスタン 0.8mg 錠		
色・剤形	白色の素錠					
形 状						
	直径	厚さ	重量	直径	厚さ	重量
	6.6mm	2.5mm	110mg	7.1mm	2.7mm	135mg

(3) 識別コード

コンスタン 0.4mg 錠：△ 147

コンスタン 0.8mg 錠：△ 148

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	コンスタン 0.4mg 錠	コンスタン 0.8mg 錠
有効成分	1錠中：アルプラゾラム 0.4mg	1錠中：アルプラゾラム 0.8mg
添加剤	トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸 マグネシウム、乳糖水和物	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

薄層クロマトグラフィーにより試験を実施したが、類縁物質は検出限界以下であった。

(武田薬品・研究所)

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期保存試験（保存条件：室温、保存形態：PTP＋内袋＋紙箱）

	測定項目	イニシャル	12ヵ月	24ヵ月	36ヵ月	48ヵ月	60ヵ月
0.4 mg 錠	外 観	白色の素錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	残 存 率 (%)	100	99.0	96.6	97.6	97.6	97.3
0.8 mg 錠	外 観	白色の素錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	残 存 率 (%)	100	99.0	98.0	97.3	98.3	99.3

(武田薬品・品質保証部)

(2) 温度安定性（保存形態：密閉ガラス容器）

1) 保存条件：40℃

	測定項目	イニシャル	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
0.4 mg 錠	外 観	白色の素錠	変化なし	変化なし	ほぼ白色の素錠	ほぼ白色の素錠
	残 存 率 (%)	100	100.0	100.2	98.7	99.5
0.8 mg 錠	外 観	白色の素錠	変化なし	変化なし	ほぼ白色の素錠	ほぼ白色の素錠
	残 存 率 (%)	100	101.8	99.6	99.3	99.2

2) 保存条件：50℃

	測定項目	イニシャル	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
0.4 mg 錠	外 観	白色の素錠	変化なし	ほぼ白色の素錠	ほぼ白色の素錠
	残 存 率 (%)	100	98.8	98.7	98.6
0.8 mg 錠	外 観	白色の素錠	変化なし	ほぼ白色の素錠	ほぼ白色の素錠
	残 存 率 (%)	100	99.7	99.2	98.6

(武田薬品・研究所)

(3) 湿度安定性（保存形態：開栓ガラス容器）

1) 保存条件：室温、75% RH

	測定項目	イニシャル	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	6ヵ月	12ヵ月
0.4 mg 錠	外 観	白色の素錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	残 存 率 (%)	100	100.6	100.7	101.1	100.1	100.9
0.8 mg 錠	外 観	白色の素錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	残 存 率 (%)	100	100.5	99.9	99.8	99.9	99.5

2) 保存条件：40℃、75% RH

	測定項目	イニシャル	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
0.4 mg 錠	外 観	白色の素錠	変化なし	変化なし	ほぼ白色の素錠
	残 存 率 (%)	100	101.1	101.0	100.5
0.8 mg 錠	外 観	白色の素錠	変化なし	変化なし	ほぼ白色の素錠
	残 存 率 (%)	100	100.4	100.1	99.3

(武田薬品・研究所)

(4) 光安定性（保存形態：透明ガラス容器）

1) 保存条件：室内散乱光

	測定項目	イニシャル	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
0.4 mg 錠	外 観	白色の素錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	残 存 率 (%)	100	99.8	99.8	101.2	100.1
0.8 mg 錠	外 観	白色の素錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	残 存 率 (%)	100	99.8	99.3	100.0	99.7

2) 保存条件：直射日光

	測定項目	イニシャル	1 週	2 週	4 週
0.4 mg 錠	外 観	白色の素錠	変化なし	変化なし	変化なし
	残 存 率 (%)	100	100.0	99.6	99.1
0.8 mg 錠	外 観	白色の素錠	変化なし	変化なし	変化なし
	残 存 率 (%)	100	99.3	100.3	100.9

(武田薬品・研究所)

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性 _____

局外規「アルプラゾラム錠」溶出試験による。

10. 容器・包装 _____

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報 _____

該当しない

(2) 包装 _____

＜コンスタン 0.4mg 錠＞

PTP 包装：100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]、1,000 錠 [10 錠 (PTP) × 100]

バラ包装：500 錠 [ガラス瓶、バラ]

＜コンスタン 0.8mg 錠＞

PTP 包装：100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

(3) 予備容量 _____

該当しない

(4) 容器の材質 _____

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミ箔

ガラス容器、紙箱

11. 別途提供される資材類 _____

該当しない

12. その他 _____

該当しない

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）における身体症候並びに不安・緊張・抑うつ・睡眠障害
2. 効能又は効果に関連する注意 _____
設定されていない
3. 用法及び用量 _____
 - (1) 用法及び用量の解説 _____
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。
 - (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 _____
「V. 5. (3) 用量反応探索試験」、「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照
4. 用法及び用量に関連する注意 _____
設定されていない
5. 臨床成績 _____
 - (1) 臨床データパッケージ _____
該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

手術予定で術前診察時に、リスクの良い成人 58 例を対象に、アルプラゾラム 0.25mg、0.5mg、0.75mg、1mg 及びジアゼパム 3mg、5mg を手術 3 日前の夜に投与した。

アルプラゾラムの用量と効果はよく相関していた。副作用の発現率は、0.25mg 群 25.0% (3/12 例)、0.5mg 群 30.8% (4/13 例)、0.75mg 群 33.3% (2/6 例)、1mg 群 60.0% (3/5 例) であった。1mg 群では、症例によって強いふらつきが現れ、使用に際しては初回は低用量から開始するなど慎重な配慮が必要と考えられた。精神状態あるいは睡眠状態からみた有効性は、アルプラゾラム 0.25mg 群ではやや不十分であったが、ジアゼパム 3mg 群と同程度と考えられた。また、アルプラゾラム 0.5mg 群は、ジアゼパム 5mg 群と同程度と考えられた。

(承認時資料：1984 年 2 月)

(3) 用量反応探索試験

1) 外来の神経症患者 26 例を対象に、アルプラゾラムを初回 1 日 0.75 ～ 1.5mg から投与を開始し、症状に応じて適宜増減する試験を実施した。その結果、至適用量 (1 日量) は 3.0mg が最も多かったが、0.75mg あるいは 1.5mg が至適の例もあり幅が広がった。副作用は 42.3% (11/26 例) に発現し、その内容は眠気が多かった。

(承認時資料：1984 年 2 月)

2) 神経症及び心身症患者 52 例を対象に、アルプラゾラム 1 日 0.75mg あるいは 1.5mg を 3 回に分けて投与する試験を実施した。その結果、中等度改善以上の改善率でみると 0.75mg で 48.0%、1.5mg で 62.5% と、1.5mg 投与群の有効率が高かった。副作用は 19.2% (10/52 例) に発現し、その内容は眠気が多かった。

(承認時資料：1984 年 2 月)

3) 手術前の患者 132 例を対象に、アルプラゾラム 0.25mg、0.4mg、0.5mg、0.8mg、1mg あるいはロラゼパム 0.5mg を手術前夜に 1 回投与する試験を実施した。その結果 0.4 ～ 0.8mg 投与群が精神状態、睡眠状態の改善に有効であり、副作用の発現率も比較的少なく、1 回投与量として妥当であると考えられた。また、副作用の発現頻度は、0.25mg で 5.6%、0.4mg で 14.3%、0.5mg で 4.5%、0.8mg で 33.3%、1mg で 66.7% であった。

(承認時資料：1984 年 2 月)

上記 1)、2) の試験成績から、アルプラゾラムの至適 1 日用量域は 1.5mg を中心に 3mg までと考えられたが、3) の 1 回投与試験の結果より、初期 1 回投与量は 0.4 ～ 0.8mg が妥当と考えられ、至適 1 日投与量は 1.2 ～ 2.4mg と推定された。

注) 本剤の効能・効果は、「心身症 (胃・十二指腸潰瘍、過敏性腸症候群、自律神経失調症) における身体症状並びに不安・緊張・抑うつ・睡眠障害」であり、用法・用量は、「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。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、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。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

二重盲検比較試験

心身症及び神経症患者 157 例を対象に、アルプラゾラム 0.4mg 錠及びジアゼパム 3mg 錠を用い、1 日 3 錠から投与を開始し、症状により適宜増減（最高は 6 錠）する方法で二重盲検比較試験を実施した。有効率は、アルプラゾラム群 63.6%、ジアゼパム群 67.2% で有意差は認められなかった (χ^2 検定)。心身症、神経症別の有効率は、アルプラゾラム群 51.4%、77.4%、ジアゼパム群 51.6%、80.6% でともに有意差は認められなかった (χ^2 検定)。投与 1 週目の著効率でみると、アルプラゾラム群 12.5%、ジアゼパム群 4.5% と、アルプラゾラム群の方が作用発現が早かった。副作用の発現率はアルプラゾラム群 26.9%、ジアゼパム群 24.3% で有意差は認められず (χ^2 検定)、その内容は眠気、ふらつきが大部分であった¹⁾。

(黒沢 光樹, 他: 臨牀と研究 1981, 58 : 2301)

注) 本剤の効能・効果は、「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」である。

なお、下記の文献でも本剤の心身症（胃・十二指腸潰瘍、過敏性腸症候群、自律神経失調症）に対する有用性が認められている。

○心身症および神経症を対象とする Alprazolam の臨床評価 — Lorazepam を対照薬とした二重盲検比較試験 —²⁾

(筒井 末春, 他: 臨牀と研究 1981, 58 : 2266)

○新しい抗不安薬 Alprazolam の心身症および神経症に対する薬効評価 — 二重盲検法による Lorazepam との比較試験 —³⁾

(木村 政資, 他: 臨床評価 1981, 9 : 711)

○胃・十二指腸潰瘍に対する抗不安薬 (Alprazolam)、抗潰瘍薬 (Gefarnate) ならびにその併用療法の効果の比較 — 二重盲検法による検討 —⁴⁾

(並木 正義, 他: 心身医学 1981, 21 : 287)

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

「新医薬品の再審査の申請のために行う使用の成績等に関する調査の実施方法に関するガイドライン」（平成 5 年 6 月 28 日薬安第 54 号）又は「医療用医薬品の使用成績調査等の実施方法に関するガイドライン」（平成 9 年 3 月 27 日薬安第 34 号）に基づいた調査は実施していない。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

国内臨床試験

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。症状別では不安、緊張、抑うつ、睡眠障害等の症状の改善にすぐれており、投与開始後通常 1 週間で効果の発現がみられている。

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。

疾 患 名		例 数	改善率(%) (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

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

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ベンゾジアゼピン (BZ) の作用の本態は、GABA 系の機能を促進することである。ベンゾジアゼピン受容体は、GABA 受容体及び Cl^- イオンチャネルとともに 1 つの複合体を形成しており、GABA-BZ 受容体- Cl^- チャネル複合体と呼ばれる。GABA 受容体には GABA_A 受容体と GABA_B 受容体の 2 種類があるが、GABA-BZ 受容体- Cl^- チャネル複合体を形成しているのは GABA_A 受容体である。GABA が GABA_A 受容体に結合すると、GABA-BZ 受容体- Cl^- チャネル複合体の Cl^- イオンチャネルが開き、 Cl^- イオンの細胞内への流入が増加する。通常の状態では細胞膜の内側はマイナスに外側はプラスに荷電しており、細胞内に陽イオンが流入することで脱分極が生じて活動電位が発生し、細胞の興奮が起こる。GABA-BZ 受容体- Cl^- チャネル複合体の Cl^- イオンチャネルが開き細胞内への Cl^- イオンの流入が増加すると、細胞内の荷電状態はさらにマイナス方向に傾き過分極状態となって細胞の興奮が抑制される。この時ベンゾジアゼピンが BZ 受容体に結合すると GABA 受容体の高親和状態をもたらし、GABA が GABA 受容体に結合しやすくなり、その結果 Cl^- イオンチャネルの開口回数が増加する。これによって Cl^- イオンの流入もさらに増加し、GABA による細胞興奮の抑制を強めることになる。ベンゾジアゼピンが GABA-BZ 受容体- Cl^- チャネル複合体に対して作用を発現するのは GABA の存在下においてのみであり、ベンゾジアゼピン自体は BZ 受容体に結合しても Cl^- イオンチャネルを開くことはないし、細胞の興奮を抑制することもない。すなわちベンゾジアゼピンは GABA-BZ 受容体- Cl^- チャネル複合体における GABA の作用を強めることにより細胞興奮の抑制作用を発現しているのである。

(村崎 光邦 他編：臨床精神医学講座 14 精神科薬物療法 1999, p.216 中山書店)

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ジアゼパム及びロラゼパムとの薬理作用の比較（ラット、マウス）

アルプラゾラムはジアゼパムやロラゼパムと同様の薬理作用を有するが、筋弛緩作用は他の作用に比べて弱い⁵⁾。

■ジアゼパム及びロラゼパムとの薬理作用の比較（ED₅₀：mg/kg）

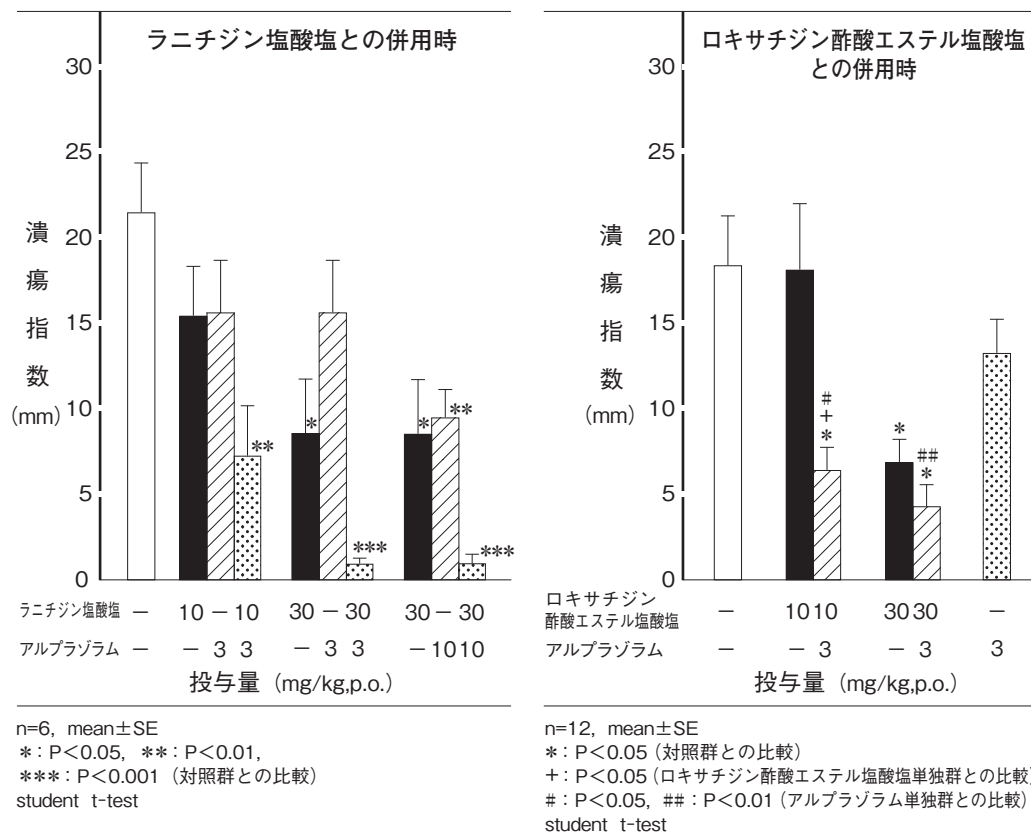
試 験 項 目			使用 動物	投与 経路	アルプラ ゾラム	ジアゼ パム	ロラゼ パム
葛藤行動緩解作用(抗コンフリクト作用)*			ラット	経口	5.0	10.0	≥50
馴化 作用	嗅球摘出 ラット	情動過多スコア	ラット	経口	14.0	37.0	12.0
		マウス殺し行動			16.5	40.0	8.4
	中脳縫線核破壊ラット(マウス殺し行動)		ラット	経口	6.2	40.0	8.7
鎮静 作用	チオペンタール麻酔増強作用		マウス	経口	0.11	0.53	0.18
	エーテル麻酔増強作用		マウス	経口	0.34	2.60	0.88
	エタノール麻酔増強作用		マウス	経口	0.74	4.60	0.86
抗痙攣 作用	最大電撃痙攣に対する作用		マウス	経口	5.8	8.0	15.1
	ペンチレンテトラゾール痙攣に対する作用		マウス	経口	0.24	0.63	0.13
筋弛緩 作用	回 転 棒 法		マウス	経口	1.4	4.2	3.2
			ラット	経口	18.0	25.0	7.6
	傾 斜 板 法		マウス	経口	16.5	25.5	23.0

* 最小有効量：mg/kg

2) 抗潰瘍作用 (ラット)

アルプラゾラムはラットの拘束水浸ストレス潰瘍形成を抑制し、その ID₅₀ 値は 13mg/kg であった。また、ラニチジン塩酸塩⁶⁾、ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩⁷⁾ の潰瘍抑制作用を増強した。

■潰瘍形成抑制作用



(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

(1) 治療上有効な血中濃度

〔外国人データ〕

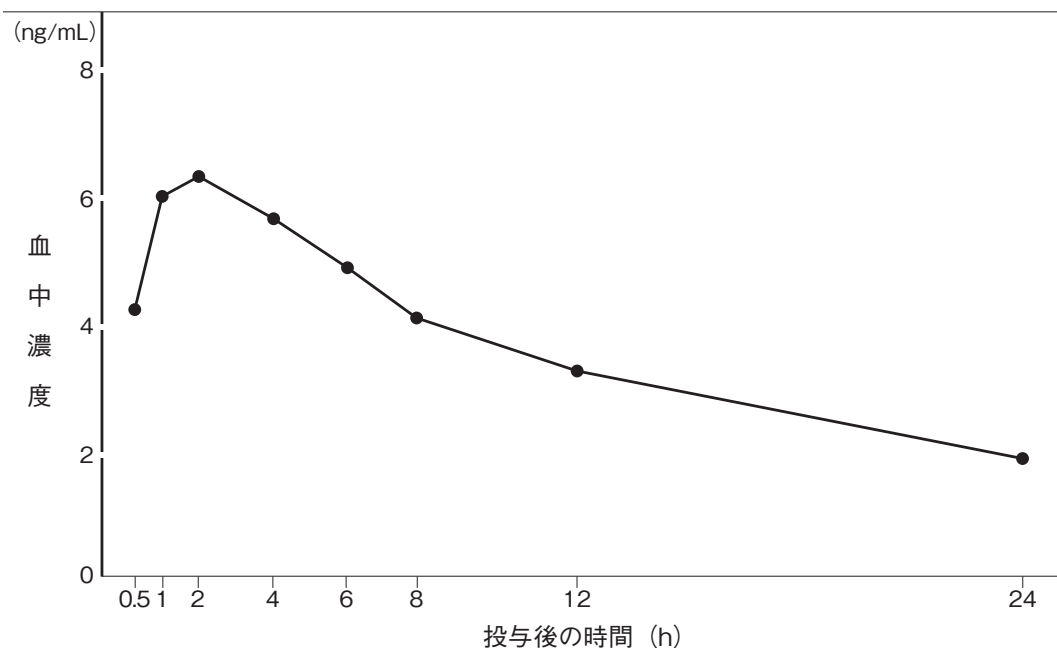
恐慌性障害の患者で、Clinician Rated Anxiety Scale を投与前より 50 % 減少させる率は、定常状態の血中濃度が 20ng/mL 以下で 33 %、21 ~ 40ng/mL で 67 %、41 ~ 60ng/mL で 73 %、60ng/mL 以上で 81 % であり、21 ~ 40ng/mL 群は 20ng/mL 以下群に比べて効果は高かったが、41ng/mL 以上になっても、実質的に利点は認められず、副作用は定常状態での血中濃度の上昇に伴い増加した⁸⁾。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 0.4mg 単回投与時の血中濃度

健康成人 12 例にアルプラゾラム 0.4mg を単回経口投与したときの T_{max} 、 C_{max} 、 $T_{1/2}$ はそれぞれ 2.1 時間、6.8ng/mL、14 時間であった。

■血中濃度の推移

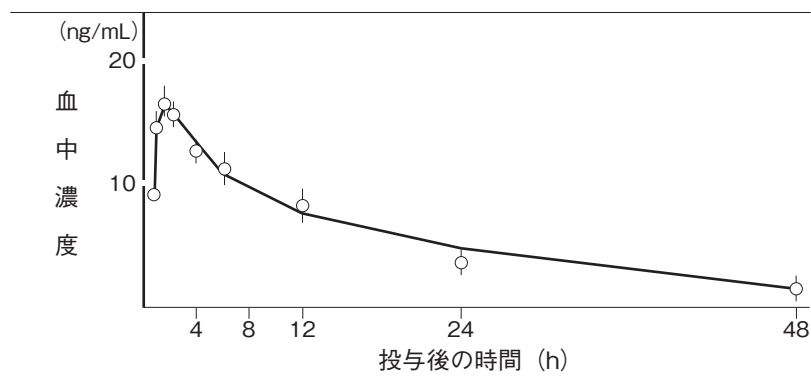


(承認時資料：1984 年 2 月)

2) 0.8mg 単回投与時の血中濃度

健康成人 6 例（年齢：20 ～ 42 歳）にアルプラゾラム 0.8mg を単回経口投与したときの T_{max} 、 C_{max} 、 $T_{1/2}$ はそれぞれ 1.5 時間、16.1ng/mL、16.1 時間であった⁹⁾。

■血中濃度の推移

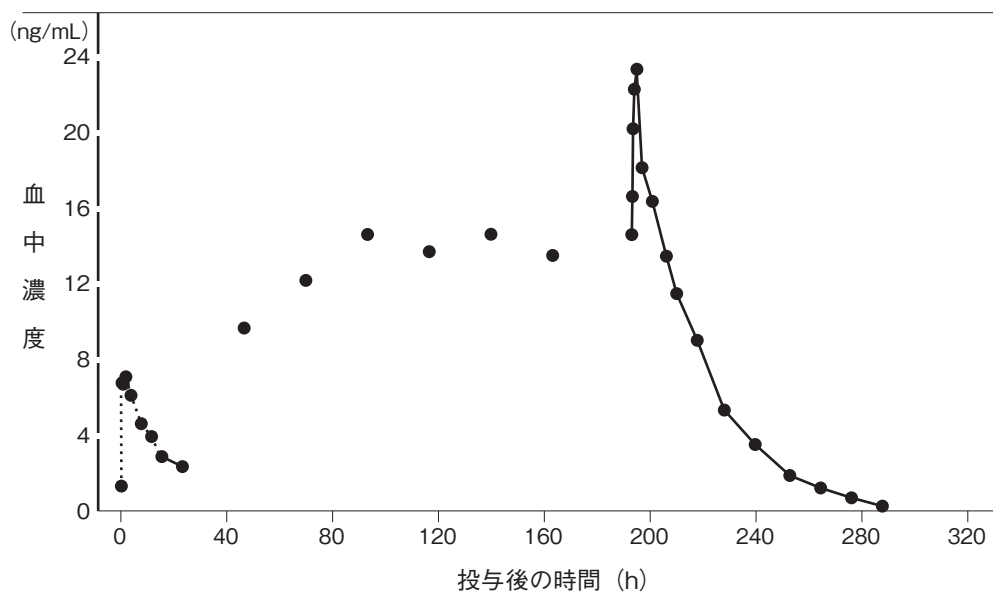


3) 連続投与時の血中濃度

〔外国人データ〕

健康成人 10 例（年齢：20 ～ 42 歳）にアルプラゾラム 0.5mg を 1 日目に 1 回（午前 7 時）、2 ～ 8 日目に 1 日 3 回（午前 7 時、午後 1 時、7 時）及び 9 日目に 1 回（午前 7 時）経口投与したときの C_{min} は 5 日目にはほぼ定常状態に達していた。

■血中濃度の推移



（承認時資料：1984 年 2 月）

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

2-コンパートメントモデルで解析した⁹⁾。

(2) 吸収速度定数

健康成人6例（年齢：20～42歳）にアルプラゾラム 0.8mg を単回経口投与して、2-コンパートメントモデルで解析したときの吸収速度定数は 0.45h^{-1} であった⁹⁾。

(3) 消失速度定数

健康成人6例（年齢：20～42歳）にアルプラゾラム 0.8mg を単回経口投与して、2-コンパートメントモデルで解析したとき、消失速度定数は 0.043h^{-1} であった⁹⁾。

(4) クリアランス

健康成人6例（年齢：20～42歳）にアルプラゾラム 0.8mg を単回経口投与して、2-コンパートメントモデルで解析したとき、クリアランスは 41.6mL/min であった⁹⁾。

(5) 分布容積

健康成人6例（年齢：20～42歳）にアルプラゾラム 0.8mg を単回経口投与して、2-コンパートメントモデルで解析したときの分布容積は 58.0L であった⁹⁾。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

◇吸収部位

(参考) [ラット]

ラットの胃幽門部及び小腸中間部を結紮して、胃、十二指腸あるいは空腸中間部に [^{14}C] アルプラゾラム 1mg/kg を投与して血中濃度を測定した。AUC は胃内投与、十二指腸投与及び空腸投与で、それぞれ $0.081\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 $2.40\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 及び $2.17\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、アルプラゾラムの吸収部位は小腸部であり、胃からの吸収はほとんど認められなかった。

(承認時資料：1984 年 2 月)

◇バイオアベイラビリティ

[外国人データ]

健康成人 6 例 (20 ～ 32 歳) にアルプラゾラム 1mg をクロスオーバー法で、単回静脈内及び経口投与したときの経口投与時の AUC は静脈内投与時の 92% であった¹⁰⁾。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

(参考) [ラット]

ラットにアルプラゾラム 2.5mg/kg を腹腔内投与して、脳内移行を検討した。投与 1 時間後の脳内濃度は血清中濃度の 0.92 倍であり、血清中の非蛋白結合のアルプラゾラム濃度の 2.62 倍であった¹¹⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性

(参考) [ラット]

妊娠 19 日目の雌ラットに [^{14}C] アルプラゾラム 1mg/kg を経口投与して、胎児への移行を検討した。胎児組織濃度は母体血中濃度より低かった。

■胎児への移行性

組 織	濃度 ($\mu\text{g/g}$ or mL)	
	30分後	2.5時間後
母 体 血	0.478 ± 0.038	0.138 ± 0.023
母体子宮	0.513 ± 0.055	0.175 ± 0.043
母体卵巣	1.29 ± 0.230	0.199 ± 0.006
母体胎盤	0.601 ± 0.071	0.164 ± 0.015
母体羊水	0.103 ± 0.023	0.030 ± 0.005
胎児組織	0.344 ± 0.061	0.067 ± 0.011
胎児肝臓	0.598 ± 0.121	0.117 ± 0.004

mean $\pm$ SD, n=3

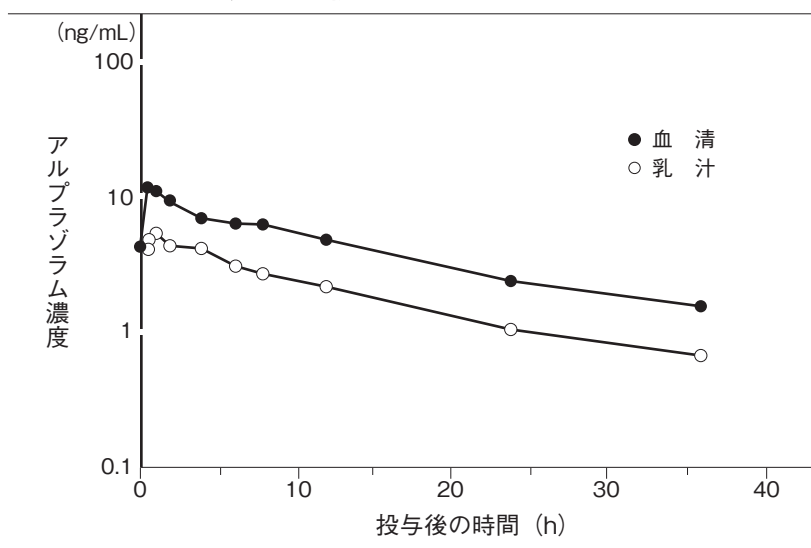
(承認時資料：1984 年 2 月)

(3) 乳汁への移行性

〔外国人データ〕

分娩後 11.8 ± 2.3 週の婦人 8 例にアルプラゾラム 0.5mg を単回経口投与して、乳汁への移行を検討した。乳汁へは 1.10 (0.47 ~ 3.83) 時間後に 3.70 ± 1.59ng/mL のピークに達し、半減期は 14.46 ± 6.27 時間であった¹²⁾。

■乳汁及び血清中濃度の推移



(4) 髄液への移行性

(参考) 〔ネコ〕

ネコにアルプラゾラム 0.5mg/kg を静脈内投与して、脳脊髄液への移行を検討した。脳脊髄液中濃度は 28.3 ± 15.9 分後にピークに達し、その濃度は血漿中の 0.41 ± 0.02 倍であった¹³⁾。

(5) その他の組織への移行性

(参考) [ラット]

ラットに [^{14}C] アルプラゾラム 1mg/kg を経口投与して、各組織への移行を検討した。投与後 2.5 時間までの各組織内濃度は、腺胃部、小腸、大腸及び精巣を除き、血中濃度と同様に、投与後 30 分でピークに達し、以後速やかに減少した。

■各組織内濃度の推移

組 織	濃 度 ($\mu\text{g/g}$ or mL)					
	10分後	30分後	1.5時間後	2.5時間後	24時間後	48時間後
血 液	0.104 $\pm$ 0.002	0.233 $\pm$ 0.029	0.142 $\pm$ 0.080	0.060 $\pm$ 0.007	0.006 $\pm$ 0.004	0.004 $\pm$ 0.002
血 漿	0.129 $\pm$ 0.046	0.223 $\pm$ 0.027	0.126 $\pm$ 0.055	0.068 $\pm$ 0.018	0.015 $\pm$ 0.000	0.006 $\pm$ 0.002
脳	0.040 $\pm$ 0.024	0.054 $\pm$ 0.015	0.040 $\pm$ 0.044	0.015 $\pm$ 0.005	0.003 $\pm$ 0.001	0.025 $\pm$ 0.022
下 垂 体	0.199 $\pm$ 0.099	0.269 $\pm$ 0.064	0.184 $\pm$ 0.166	0.063 $\pm$ 0.006	0.000	0.000
眼 球	0.031 $\pm$ 0.015	0.072 $\pm$ 0.016	0.060 $\pm$ 0.044	0.025 $\pm$ 0.007	0.001 $\pm$ 0.001	0.000
ハーダー腺	0.154 $\pm$ 0.108	0.399 $\pm$ 0.072	0.317 $\pm$ 0.305	0.112 $\pm$ 0.023	0.015 $\pm$ 0.003	0.007 $\pm$ 0.002
甲 状 腺	0.232 $\pm$ 0.135	0.470 $\pm$ 0.050	0.308 $\pm$ 0.233	0.129 $\pm$ 0.020	0.044 $\pm$ 0.009	0.015 $\pm$ 0.008
胸 腺	0.063 $\pm$ 0.035	0.224 $\pm$ 0.026	0.164 $\pm$ 0.102	0.060 $\pm$ 0.009	0.005 $\pm$ 0.001	0.002 $\pm$ 0.001
心 臓	0.136 $\pm$ 0.045	0.300 $\pm$ 0.055	0.198 $\pm$ 0.167	0.055 $\pm$ 0.010	0.007 $\pm$ 0.002	0.033 $\pm$ 0.012
肺	0.207 $\pm$ 0.122	0.323 $\pm$ 0.035	0.203 $\pm$ 0.137	0.078 $\pm$ 0.023	0.006 $\pm$ 0.003	0.009 $\pm$ 0.004
肝 臓	2.89 $\pm$ 1.37	4.22 $\pm$ 0.326	1.64 $\pm$ 0.235	0.964 $\pm$ 0.144	0.209 $\pm$ 0.051	0.087 $\pm$ 0.004
脾 臓	0.145 $\pm$ 0.084	0.312 $\pm$ 0.029	0.184 $\pm$ 0.126	0.066 $\pm$ 0.011	0.006 $\pm$ 0.001	0.001 $\pm$ 0.001
腎 臓	0.705 $\pm$ 0.355	1.70 $\pm$ 0.235	0.883 $\pm$ 0.484	0.402 $\pm$ 0.060	0.021 $\pm$ 0.003	0.009 $\pm$ 0.006
副 腎	0.583 $\pm$ 0.370	1.16 $\pm$ 0.197	0.647 $\pm$ 0.277	0.211 $\pm$ 0.071	0.008 $\pm$ 0.006	0.001 $\pm$ 0.001
精 巣	0.017 $\pm$ 0.010	0.093 $\pm$ 0.026	0.101 $\pm$ 0.067	0.077 $\pm$ 0.052	0.003 $\pm$ 0.002	0.003 $\pm$ 0.001
精巣上体	0.037 $\pm$ 0.022	0.235 $\pm$ 0.117	0.211 $\pm$ 0.161	0.211 $\pm$ 0.203	0.005 $\pm$ 0.001	0.002 $\pm$ 0.000
前 立 腺	0.109 $\pm$ 0.082	0.890 $\pm$ 1.00	0.739 $\pm$ 0.912	0.857 $\pm$ 0.239	0.006 $\pm$ 0.002	0.002 $\pm$ 0.000
睪 臓	0.315 $\pm$ 0.146	0.644 $\pm$ 0.064	0.530 $\pm$ 0.255	0.353 $\pm$ 0.077	0.005 $\pm$ 0.002	0.001 $\pm$ 0.001
膀 胱	0.272 $\pm$ 0.274	5.13 $\pm$ 7.68	1.46 $\pm$ 0.424	2.38 $\pm$ 1.69	0.009 $\pm$ 0.003	0.002 $\pm$ 0.001
骨 髄	0.160 $\pm$ 0.085	0.317 $\pm$ 0.045	0.187 $\pm$ 0.124	0.064 $\pm$ 0.027	0.004 $\pm$ 0.007	0.001 $\pm$ 0.002
骨 格 筋	0.067 $\pm$ 0.043	0.194 $\pm$ 0.020	0.126 $\pm$ 0.074	0.056 $\pm$ 0.013	0.003 $\pm$ 0.002	0.000
脂 肪	0.053 $\pm$ 0.042	0.112 $\pm$ 0.023	0.070 $\pm$ 0.062	0.032 $\pm$ 0.019	0.004 $\pm$ 0.003	0.000
前 胃 部	10.6 $\pm$ 4.04	15.4 $\pm$ 2.19	2.06 $\pm$ 0.701	2.27 $\pm$ 0.375	0.019 $\pm$ 0.011	0.022 $\pm$ 0.008
腺 胃 部	14.2 $\pm$ 5.14	14.2 $\pm$ 4.35	2.09 $\pm$ 1.03	1.88 $\pm$ 0.306	0.019 $\pm$ 0.010	0.019 $\pm$ 0.007
小 腸	1.36 $\pm$ 0.494	2.78 $\pm$ 0.851	3.40 $\pm$ 1.98	5.15 $\pm$ 0.716	0.027 $\pm$ 0.020	0.009 $\pm$ 0.002
大 腸	0.109 $\pm$ 0.033	0.257 $\pm$ 0.088	0.517 $\pm$ 0.357	1.38 $\pm$ 0.587	0.088 $\pm$ 0.046	0.007 $\pm$ 0.001

mean $\pm$ SD, n=3

(承認時資料：1984 年 2 月)

(6) 血漿蛋白結合率

(参考) [*in vitro*]

[¹⁴C] アルプラゾラムを人の血漿に 10 ～ 10,000ng/mL 添加したときの非結合体の割合は 28.4 ～ 34.0% であり、アルプラゾラムの濃度には依存しなかった¹⁴⁾。

■ヒト血漿でのアルプラゾラム非結合体の比率

濃 度 (ng/mL)	10	100	600	1,000	4,000	10,000	mean±SE
非結合体の比率(%)	34.0	32.6	28.4	31.9	28.9	32.0	31.6±0.6

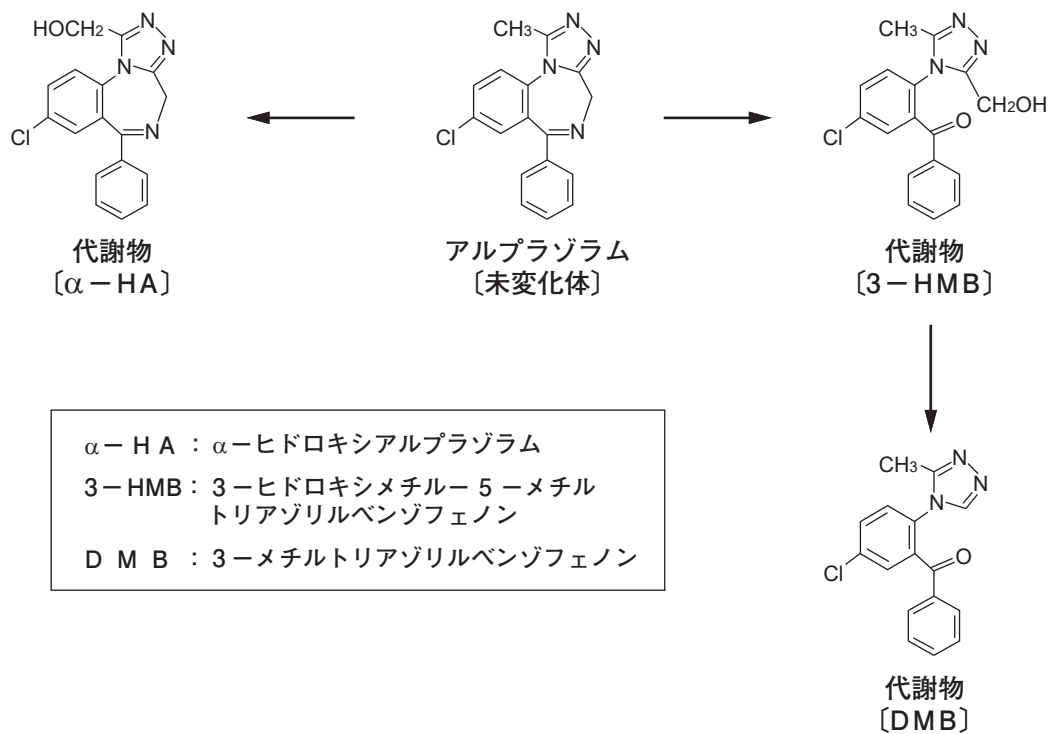
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

[外国人データ]

アルプラゾラムは主に 1-メチル基の水酸化、ジアゼピン環の C₄-メチレンの水酸化及びジアゼピン環のアゾメチン結合の加水分解により代謝される。

■アルプラゾラムの推定代謝経路



(承認時資料：1984 年 2 月)

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

CYP3A4 により、代謝されると考えられる¹⁵⁾。

(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活性比、存在比率

〔外国人データ、*in vitro*〕

アルプラゾラムの代謝物のベンゾジアゼピン受容体に対する親和性はアルプラゾラムより低く、血中濃度もアルプラゾラムより低い⁸⁾。

7. 排泄

◇排泄部位

〔外国人データ〕

主に尿中より排泄される。

(承認時資料：1984 年 2 月)

◇排泄率

〔外国人データ〕

健康成人 6 例に [¹⁴C] アルプラゾラム 2mg を投与したときの投与後 216 時間までの ¹⁴C の回収率は、尿中で 78.8 ± 2.1%、糞中で 7.0 ± 0.6% であった。

■アルプラゾラムの累積排泄率

投与後の 時間 (h)	¹⁴ C の累積排泄率 (%)		
	尿 中	糞 中	合 計
2	1.6 ± 0.4	ND	ND
6	9.5 ± 1.4	ND	ND
10	18.9 ± 1.6	ND	ND
16	36.5 ± 1.3	ND	ND
24	45.1 ± 2.6	0.7 ± 0.5	45.8 ± 2.5
48	68.6 ± 2.4	2.3 ± 0.6	70.9 ± 1.9
72	76.0 ± 2.0	4.7 ± 0.8	80.7 ± 1.5
96	77.9 ± 2.1	6.0 ± 0.6	84.0 ± 1.8
120	78.5 ± 2.1	6.6 ± 0.7	85.1 ± 1.9
144	78.5 ± 2.1	6.7 ± 0.7	85.5 ± 1.9
168	78.8 ± 2.1	6.9 ± 0.6	85.6 ± 1.9
192	78.8 ± 2.1	6.9 ± 0.6	85.7 ± 1.9
216	78.8 ± 2.1	7.0 ± 0.6	85.8 ± 1.9

mean ± SD, n=6, ND：測定せず

また、投与後 48 時間までに尿中に回収された放射能は、未変化体が 16.9%、代謝物 α-HA が 38.5%、代謝物 3-HMB が 13.5%、代謝物 DMB が 2.9% であった。

(承認時資料：1984 年 2 月)

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

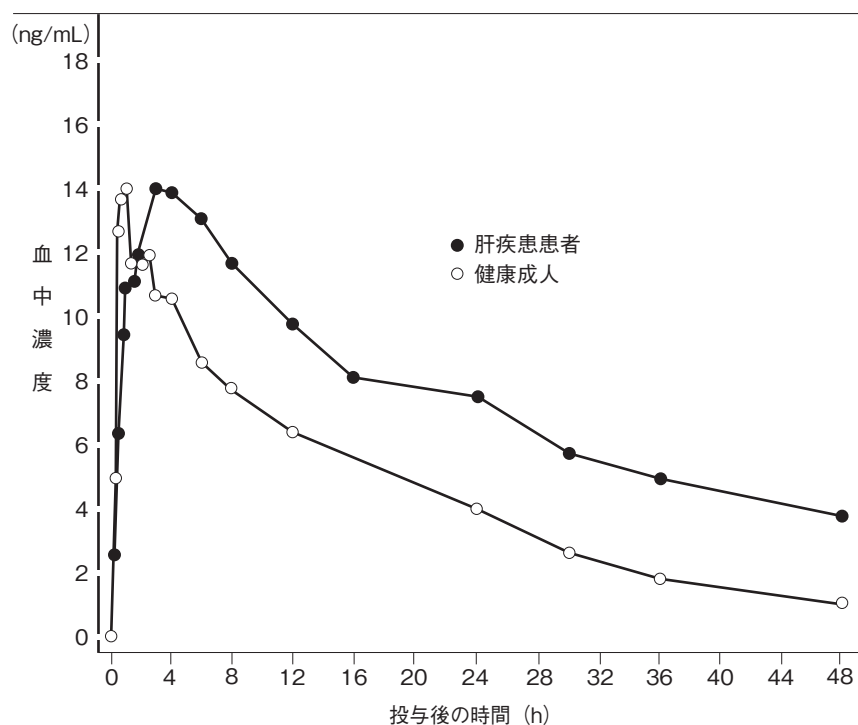
10. 特定の背景を有する患者

1) 肝疾患患者での血中濃度

〔外国人データ〕

アルコール性肝疾患患者 17 例と年齢、性別をマッチした健康成人 17 例にアルプラゾラム 1mg を単回経口投与して、血中濃度を検討した。肝疾患患者では健康成人に比し有意に $T_{\max}$ 、 $T_{1/2}$ は延長、AUC は増加、クリアランスは減少したが、 $C_{\max}$ 、分布容積に変化は認められなかった¹⁶⁾。

■肝疾患患者と健康成人での血中濃度の推移



■肝疾患患者と健康成人のパラメータ

パラメータ	$C_{\max}$ (ng/mL)	$T_{\max}$ (h)	$T_{1/2}$ (h)	AUC (ng·h/mL)	分布容積 (L/kg)	クリアランス (mL/min/kg)
肝疾患患者	17.3 ± 5.1	3.34 ± 2.44	19.7 ± 14.3	529.3 ± 294.1	1.02 ± 0.25	0.56 ± 0.32
健康成人	18.4 ± 7.2	1.47 ± 1.42	11.4 ± 4.9	220.5 ± 74.7	1.16 ± 0.15	1.22 ± 0.53
検 定	NS	$p < 0.02$	$p < 0.01$	$p < 0.005$	NS	$p < 0.001$

mean $\pm$ SD, nonpaired t-test

2) 透析患者

〔外国人データ〕

透析患者 7 例と年齢、性別、体重をマッチさせた健康成人 7 例にアルプラザラム 1.0mg を単回経口投与したときの非結合体の比率は、透析患者で 35.7%、健康成人で 31.1%であり、有意に透析患者の方が高かった ($p < 0.005$, Student's t -test)。また、透析患者のフリークリアランスは、健康成人に比し 23%低下した¹⁷⁾。

11. その他

該当しない

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 _____
設定されていない

2. 禁忌内容とその理由 _____

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 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。]

2.3 重症筋無力症の患者 [筋弛緩作用により症状が悪化するおそれがある。]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 _____
設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 _____
設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由 _____

8. 重要な基本的注意

8.1 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。

8.2 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。
[11.1.1 参照]

6. 特定の背景を有する患者に関する注意 _____

(1) 合併症・既往歴等のある患者 _____

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心障害のある患者

症状が悪化するおそれがある。

9.1.2 脳に器質的障害のある患者

作用が強くあらわれる。

9.1.3 衰弱患者

作用が強くあらわれる。

9.1.4 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

症状が悪化するおそれがある。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

排泄が遅延するおそれがある。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

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。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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と判断される場合にのみ投与すること。

9.5.1 妊娠中に他のベンゾジアゼピン系薬剤（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¹⁸⁾、また、本剤を動物（ラット¹⁹⁾、ウサギ²⁰⁾）に大量投与したとき、骨格異常、胎児の死亡、出産児の発育遅延の増加が報告されている。

9.5.2 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。

9.5.3 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²¹⁾。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。ヒト母乳中への移行が報告されている^{12), 22) -25)}。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薬剤（ジアゼパム）で報告されており²⁶⁾、また、黄疸を増強する可能性がある。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は肝薬物代謝酵素チトクローム P450 3A で代謝される。

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 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 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（飲酒） ²⁷⁾		
リトナビル含有製剤	リトナビルとの併用により、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 ²⁸⁾ 。	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。
エンシトレルビル フマル酸	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が発現しやすくなるおそれがある。	エンシトレルビル フマル酸の CYP3A に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害されることが考えられる。
イトラコナゾール	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 ²⁹⁾ 。	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	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 ³⁰⁾ 。	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	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 ³¹⁾ 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。

薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イミプラミン デシプラミン	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 ³²⁾ 。	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	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 ³³⁾ 。	本剤の肝臓での代謝が促進することが考えられる。
ジゴキシン	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 ³⁴⁾ 。特に高齢者では注意すること。	機序不明

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 依存性、離脱症状（いずれも頻度不明）

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。[8.2 参照]

11.1.2 刺激興奮（頻度不明）、錯乱（0.1% 未満）

11.1.3 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。

11.1.4 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ることがある。

11.1.5 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、 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。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	5%以上	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、焦躁感、神経過敏	健忘、振戦	尿失禁
肝臓		AST、ALTの上昇		γ-GTPの上昇
循環器		動悸		血圧低下
消化器		口渇、悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛、腹部不快感、便秘、下痢		
過敏症			発疹、そう痒	光線過敏症
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		

◆副作用頻度一覧表等

■副作用の発現状況

	承認時までの調査	製造販売後の調査	合 計
調 査 施 設 数	202	773	975
調 査 症 例 数	1,356	3,438	4,794
副 作 用 発 現 症 例 数	265	183	448
副 作 用 発 現 件 数	384	249	633
副作用発現症例率 (%)	19.5	5.3	9.3

■副作用の種類別発現頻度

副作用の種類	承認時までの調査	製造販売後の調査	合計	副作用の種類	承認時までの調査	製造販売後の調査	合計
[皮膚・皮膚付属器障害]	2 (0.15)	4 (0.12)	6 (0.13)	嘔 吐	4 (0.29)	1 (0.03)	5 (0.10)
湿 疹	0	1 (0.03)	1 (0.02)	下 痢	3 (0.22)	0	3 (0.06)
瘙 痒	1 (0.07)	1 (0.03)	2 (0.04)	口内乾燥	18 (1.33)	4 (0.12)	22 (0.46)
発 疹	1 (0.07)	2 (0.06)	3 (0.06)	消化不良	1 (0.07)	0	1 (0.02)
[中枢・抹消神経系障害]	69 (5.09)	42 (1.22)	111 (2.32)	食欲不振	9 (0.66)	0	9 (0.19)
言語障害	2 (0.15)	2 (0.06)	4 (0.08)	唾液増加	1 (0.07)	0	1 (0.02)
昏 迷	0	1 (0.03)	1 (0.02)	腹 痛	5 (0.37)	2 (0.06)	7 (0.15)
振 戦	1 (0.07)	1 (0.03)	2 (0.04)	便 秘	8 (0.59)	6 (0.17)	14 (0.29)
頭 痛	8 (0.59)	4 (0.12)	12 (0.25)	[肝臓・胆管系障害]	4 (0.29)	19 (0.55)	23 (0.48)
緊張低下	6 (0.44)	0	6 (0.13)	LDH上昇	0	2 (0.06)	2 (0.04)
めまい(ふらつき)	59 (4.35)	38 (1.11)	97 (2.02)	血清 AST(GOT) 上昇	3 (0.22)	12 (0.35)	15 (0.31)
[自律神経系障害]	3 (0.22)	1 (0.03)	4 (0.08)	血清 ALT(GPT) 上昇	3 (0.22)	17 (0.49)	20 (0.42)
失 神	1 (0.07)	0	1 (0.02)	ビリルビン血症	1 (0.07)	1 (0.03)	2 (0.04)
尿失禁	0	1 (0.03)	1 (0.02)	γ-GTP上昇	0	8 (0.23)	8 (0.17)
発汗亢進	2 (0.15)	0	2 (0.04)	LAP上昇	0	1 (0.03)	1 (0.02)
[視覚障害]	6 (0.44)	0	6 (0.13)	[心拍数・心リズム障害]	2 (0.15)	0	2 (0.04)
視力異常	6 (0.44)	0	6 (0.13)	心悸亢進	2 (0.15)	0	2 (0.04)
[その他の特殊感覚障害]	1 (0.07)	0	1 (0.02)	[呼吸器系障害]	0	1 (0.03)	1 (0.02)
味覚倒錯	1 (0.07)	0	1 (0.02)	呼吸抑制	0	1 (0.03)	1 (0.02)
[精神障害]	175 (12.91)	123 (3.58)	298 (6.22)	[泌尿器系障害]	1 (0.07)	0	1 (0.02)
傾 眠	169 (12.46)	122 (3.55)	291 (6.07)	蛋白尿	1 (0.07)	0	1 (0.02)
健 忘	1 (0.07)	0	1 (0.02)	[女性生殖(器)障害]	0	1 (0.03)	1 (0.02)
錯 乱	1 (0.07)	0	1 (0.02)	月経障害	0	1 (0.03)	1 (0.02)
思考異常	0	1 (0.03)	1 (0.02)	[一般的全身障害]	39 (2.88)	15 (0.44)	54 (1.13)
神経過敏	4 (0.29)	0	4 (0.08)	発 熱	1 (0.07)	0	1 (0.02)
不 眠	4 (0.29)	0	4 (0.08)	疲 労	3 (0.22)	1 (0.03)	4 (0.08)
薬物依存	0	1 (0.03)	1 (0.02)	不 快	29 (2.14)	8 (0.23)	37 (0.77)
リビドー減退	1 (0.07)	0	1 (0.02)	浮 腫	1 (0.07)	0	1 (0.02)
[消化管障害]	47 (3.47)	12 (0.35)	59 (1.23)	ほてり	1 (0.07)	0	1 (0.02)
嘔 気(悪心)	11 (0.81)	1 (0.03)	12 (0.25)	無力症	10 (0.74)	8 (0.23)	18 (0.38)

(承認時資料集計：1984 年 2 月、製造販売後の調査集計：1992 年 6 月)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 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。

13.2 処置

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を必ず読むこと。

三環系抗うつ剤は、大量投与で不整脈、低血圧等の循環器症状、痙攣、呼吸抑制等の中枢神経症状を起こすことが知られているが、アモキサピン、クロミプラミン、アルプラゾラム、プロチゾラム、エスタゾラム、炭酸リチウム、スルピリドを大量服用した患者にフルマゼニルを投与したところ、それまでベンゾジアゼピン系薬剤の抗痙攣作用により抑えられていた三環系抗うつ剤の痙攣作用が、フルマゼニルを投与したことで誘発された症例が報告されている³⁵⁾。このような事象が起こることがあるので、ベンゾジアゼピン系薬剤の過量投与に際してフルマゼニルを使用する場合は、フルマゼニルの使用上の注意も必ず読む必要がある。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

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。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ：非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

本剤は従来のベンゾジアゼピン系薬物と同様、麻酔動物（イヌ、ウサギ、モルモット、ラット）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、平滑筋などの機能にも影響を及ぼさなかった³⁶⁾。

(3) 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

(LD₅₀、mg/kg)

動物種 投与経路	マウス ³⁷⁾		ラット ³⁸⁾	
	♂	♀	♂	♀
経口	1,410	1,700	3,100	1,220

(2) 反復投与毒性試験

ラット：3、30、100、200mg/kg/日、5週間経口³⁹⁾、150mg/kg/日、5週間経口*

3、10、30mg/kg/日、24ヵ月間経口*

イヌ：1、10、100mg/kg/日、3ヵ月間経口*

0.3、1、3、10、30mg/kg/日、12ヵ月間経口*

最大無毒性量はラットでは5週間投与試験、24ヵ月間投与試験とも3mg/kg/日、イヌでは3ヵ月間投与試験で10mg/kg/日、12ヵ月間投与試験で1mg/kg/日である。

主な所見として最大無毒性量を超える高用量投与のラット100mg/kg/日以上、イヌ3ヵ月試験の100mg/kg、イヌ12ヵ月試験の3mg/kg以上の投与群に雄性生殖器への影響（精巣萎縮、精子形成障害）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の潰瘍形成が認められている。また、ラット24ヵ月試験の10mg/kg以上、イヌ3ヵ月試験の100mg/kg、イヌ12ヵ月試験の3mg/kg以上の投与群に痙攣の発現が認められており、最小発現量における痙攣の発現時期は、ラットでは投与開始9ヵ月以降、イヌでは6ヵ月以降であった。

*（承認時資料：1984年2月）

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

ラットの妊娠前・妊娠・哺育期に、2、5mg/kg/日を経口投与した試験で、雌ラットの5mg/kg投与群において新生児平均体重の軽度な低下が認められた以外、特記すべき異常所見は認められていない*。

ラット¹⁹⁾ 及びウサギ²⁰⁾ の器官形成期にそれぞれ0.5、5、50mg/kg/日及び0.5、3、15mg/kg/日を経口投与した試験では、ラットの50mg/kg投与群及びウサギの3mg/kg以上の投与群で胎児死亡の増加、生存胎児の発育遅延、骨格異常等が認められているが、ラット0.5、5mg/kg及びウサギ0.5mg/kg投与群では特記すべき異常所見は認められていない。

ラットの周産期及び授乳期に0.5、3、18mg/kg/日を経口投与した試験では、3mg/kg以上の投与群において一部母動物の授乳行動欠如及び食殺行動による新生児生存率の低下がみられたが、生存児の発育、分化、機能、行動等に異常は認められていない。0.5mg/kg投与群では母児ともに異常は認められていない*。

*（承認時資料：1984年2月）

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

○薬物依存性試験

アカゲザルを用いたバルビタール交差身体依存性試験、反復投与による身体依存形成試験及び胃内連続自己投与試験によりベンゾジアゼピン型の薬物依存性が認められている⁴⁰⁾。

X：管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：向精神薬（第三種向精神薬）

処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：向精神薬（第三種向精神薬）

2. 有効期間

5 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

・患者向医薬品ガイド：有り

・くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ソラナックス、各種後発医薬品

同 効 薬：ジアゼパム、クロキサゾラム、メタゼパム等の、ベンゾジアゼピン系薬剤

7. 国際誕生年月日

該当しない

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始年月日
コンスタン 0.4mg 錠	1984 年	15900AMZ00177	1984 年	1984 年
コンスタン 0.8mg 錠	2 月 15 日	15900AMZ00178	3 月 17 日	7 月 16 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 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

「製造承認事項の一部を変更すれば薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない」（平成4年6月3日付薬務局長通知）と判定され、下記のように効能・効果を変更した。

再審査結果通知の際、効能・効果の表現が「抗不安薬の臨床評価方法に関するガイドライン（昭和63年3月16日制定）」を踏まえて下記のように改められた（1992年6月3日通知）。

改訂前	改訂後
○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

11. 再審査期間

6年（1990年2月14日満了）

12. 投薬期間制限に関する情報

厚生労働省告示第75号（平成24年3月5日付）に基づき、投薬量は1回30日分を限度とされている。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
コンスタン 0.4mg 錠	1124023F1029	1124023F1029	100496001	611170499
コンスタン 0.8mg 錠	1124023F2025	1124023F2025	100500401	611170500

14. 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, 他：臨牀と研究 1981, **58** : 2301-2312
- 2) 筒井 末春, 他：臨牀と研究 1981, **58** : 2266-2278
- 3) 木村 政資, 他：臨牀評価 1981, **9** : 711-732
- 4) 並木 正義, 他：心身医学 1981, **21** : 287-301
- 5) 植木 昭和, 他：日薬理誌 1981, **77** : 483-509
- 6) 佐藤 宏, 他：薬理と治療 1985, **13** : 1569-1579
- 7) 稲富 信博, 他：薬理と治療 1986, **14** : 5679-5682
- 8) Greenblatt D.J.,et al. : J.Clin.Psychiatry 1993, **54** (Suppl 10) : 4-11 (PMID : 8262889)
- 9) 中野 重行, 他：臨牀薬理 1980, **11** : 285-291
- 10) Smith R.B.,et al. : Psychopharmacology 1984, **84** : 452-456 (PMID : 6152055)
- 11) Arendt R.M.,et al. : Psychopharmacology 1987, **93** : 72-76 (PMID : 2888155)
- 12) Oo C.Y.,et al. : Br.J.Clin.Pharmacol. 1995, **40** : 231-236 (PMID : 8527284)
- 13) Arendt R.M.,et al. : J.Pharmacol.Exp.Ther. 1983, **227** : 98-106 (PMID : 6137558)
- 14) Moschitto L.J.,et al. : J.Pharm.Pharmacol. 1983, **35** : 179-180 (PMID : 6132978)
- 15) Yasui N.,et al. : Clin.Pharmacol.Ther. 1996, **59** : 514-519 (PMID : 8646822)
- 16) Juhl R.P.,et al. : J.Clin.Pharmacol. 1984, **24** : 113-119 (PMID : 6143766)
- 17) Ochs H.R.,et al. : J.Clin.Psychol. 1986, **6** : 292
- 18) Safra M.J.,et al. : Lancet 1975, **II** : 478-480 (PMID : 51287)
- 19) 江崎孝三郎, 他：実中研・前臨牀 1981, **7** : 65-77
- 20) 江崎孝三郎, 他：実中研・前臨牀 1981, **7** : 79-90
- 21) Anderson P.O., et al. : DIPC. Ann.Pharmacotherapy 1989, **23** : 614 (PMID : 2763587)
- 22) Uguz F. : Am. J. Ther. 2021, **28** : e118-e126 (PMID : 30601177)
- 23) Furugen A. et al. : J. Pharm. Biomed. Anal. 2019, **168** : 83-93 (PMID : 30798209)
- 24) Nishimura A. et al. : Breastfeed. Med. 2021, **16** : 424-431 (PMID : 33449825)
- 25) Saito J. et al. : J. Pharm. Health. Care. Sci. 2022, **8** (10) : 1-5 (PMID : 35361275)
- 26) Patrick M.J.,et al. : Lancet 1972, **I** : 542-543 (PMID : 4110044)
- 27) Linnoila M.,et al. : Eur.J.Clin.Pharmacol. 1990, **39** : 21-28 (PMID : 2276384)
- 28) Greenblatt D.J.,et al. : Clin.Pharmacol.Ther. 2000, **67** : 335-341 (PMID : 10801241)
- 29) Yasui N.,et al. : Psychopharmacology 1998, **139** : 269-273 (PMID : 9784084)
- 30) Fleishaker J.C.,et al. : Eur.J.Clin.Pharmacol. 1994, **46** : 35-39 (PMID : 8005185)
- 31) Pourbaix S.,et al. : Int.J.Clin.Pharmacol.Ther.Toxicol. 1985, **23** : 447-451 (PMID : 2864320)
- 32) Antal E.J.,et al. : J.Pharmacokinet.Biopharm. 1991, **19** (Suppl 3) : 93-100
- 33) Arana G.W.,et al. : J.Clin.Psychiatry 1988, **49** : 448-449 (PMID : 3182735)

- 34) Guven H,et al. : Clin.Pharmacol.Ther. 1993, **54** : 42-44 (PMID : 8330464)
- 35) 小松 孝美, 他 : 中毒研究 1995, **8** : 441-442
- 36) 阿部 正義, 他 : 医学研究 1980, **50** : 495-507
- 37) 竹原 孝一, 他 : 薬理と治療 1980, **8** : 4687-4694
- 38) 竹原 孝一, 他 : 薬理と治療 1980, **8** : 4695-4701
- 39) 渡辺 満利, 他 : 実中研・前臨床 1981, **7** : 43-64
- 40) 柳田 知司, 他 : 実中研・前臨床 1981, **7** : 91-99

2. その他の参考文献

該当しない

XII：参考資料

1．主な外国での発売状況

米国、英国等世界各国で販売されている。(2016 年 10 月時点)

2．海外における臨床支援情報

該当資料なし

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

(1) 粉碎

個別に照会すること。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること。

2．その他の関連資料

該当しない

