

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(一部 2018 に準拠)

抗不安剤

日本薬局方 クロラゼプ^o酸二カリウムカプセル

メンドン[®]カプセル 7.5mg

Mendon[®] Capsules

剤形	カプセル剤
規格・含量	1 カプセル中 日局 クロラゼプ ^o 酸二カリウム 7.5 mg
一般名	和 名：クロラゼプ ^o 酸二カリウム 洋 名：Clorazepate Dipotassium
製造販売承認年月日・薬価基準 記載年月日・発売年月日	製造販売承認年月日：2009 年 6 月 26 日（販売名変更による） 薬価基準記載年月日：2009 年 9 月 25 日（販売名変更による） 発 売 年 月 日：1979 年 12 月 3 日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ヴィアトリス製薬合同会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX 番号	
問い合わせ窓口	ヴィアトリス製薬合同会社 メディカルインフォメーション部 フリーダイヤル 0120-419-043 https://www.viatris-e-channel.com/

本 IF は 2024 年 7 月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。

I F 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、I F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I F記載要領が策定された。

2. I Fとは

I F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I Fの記載事項とはならない。

3. I F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。I Fは日病薬が策定した「I F記載要領」に従って記載するが、本I F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「I F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I Fが改訂・発行される。

4. I Fの利用にあたって

I F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I Fの内容を充実させ、I F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I F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	2
7. CAS 登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	3
1. 有効成分の規制区分	3
2. 物理化学的性質	3
3. 有効成分の各種条件下における安定性	4
4. 有効成分の確認試験法	4
5. 有効成分の定量法	4
IV. 製剤に関する項目	5
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5
4. 製剤の各種条件下における安定性	6
5. 調製法及び溶解後の安定性	6
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6
7. 混入する可能性のある夾雑物	6
8. 溶出試験	6
9. 生物学的試験法	6
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	6
11. 製剤中の有効成分の定量法	6
12. 力価	7
13. 容器の材質	7
14. その他	7

V. 治療に関する項目	8
1. 効能又は効果	8
2. 効能又は効果に関連する注意	8
3. 用法及び用量	8
4. 用法及び用量に関連する注意	8
5. 臨床成績	8
VI. 薬効薬理に関する項目	10
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	10
2. 薬理作用	10
VII. 薬物動態に関する項目	12
1. 血中濃度の推移・測定法	12
2. 薬物速度論的パラメータ	12
3. 吸収	12
4. 分布	13
5. 代謝	13
6. 排泄	14
7. 透析等による除去率	14
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	15
1. 警告内容とその理由	15
2. 禁忌内容とその理由	15
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	15
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	15
5. 重要な基本的注意とその理由	16
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	16
7. 相互作用	20
8. 副作用	20
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	21
10. 過量投与	21
11. 適用上の注意	22
12. その他の注意	22
IX. 非臨床試験に関する項目	23
1. 一般薬理	23
2. 毒性	24

X. 取扱い上の注意等に関する項目	26
1. 有効期間又は使用期限	26
2. 貯法・保存条件	26
3. 薬剤取扱い上の注意点	26
4. 承認条件	26
5. 包装	26
6. 同一成分・同効薬	26
7. 国際誕生年月日	26
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	26
9. 薬価基準収載年月日	27
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	27
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	27
12. 再審査期間	27
13. 長期投与の可否	27
14. 厚生省薬価基準収載医薬品コード	27
15. 保険給付上の注意	27
XI. 文献	28
1. 引用文献	28
2. その他の参考文献	28
XII. 参考資料	29
主な外国での発売状況	29
XIII. 備考	31
その他の関連資料	31

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

1964 年フランスにおいて、クロラゼパ酸二カリウムが水溶性ベンゾジアゼピンとして合成された。1965～1966 年において毒性、臨床試験などが実施され、1969 年 1 月フランスにおいて、Tranxene の商品名で発売された。

国内においては、1970 年より物理化学、毒性、薬理などの基礎的研究が開始され、その後臨床試験が実施され、国外の成績とほぼ同じ結果が報告された。

本剤は、活性代謝物を有し、血中半減期が長く、過度の鎮静作用や催眠作用、筋弛緩作用が比較的弱いマイナートランキライザーとして、期待されている。

神経症における不安・緊張・焦躁・抑うつに有効である。

メンドンは 1979 年 3 月 13 日に承認され、同年 12 月より発売された。

なお、医療事故防止対策に基づき、2009 年 6 月に販売名を「メンドン 7.5 mg」から「メンドンカプセル 7.5 mg」に変更した。

2023 年 7 月、マイラン EPD 合同会社（現、ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社）からヴィアトリス製薬株式会社（現、ヴィアトリス製薬合同会社）へ製造販売移管した。

2. 製品の特徴及び有用性

- ・神経症における不安・緊張・焦躁・抑うつに有効である。
- ・抗不安作用が中等度で、長時間作用型のマイナートランキライザーに位置づけられる。
- ・副作用として、承認までの臨床試験 1,223 例及び市販後の調査 10,110 例の合計 11,333 例中 796 例 (7.0%) に副作用がみられた。主なものは眠気 (4.0%)、めまい・ふらつき (1.7%)、易疲労感・脱力感・倦怠感 (1.2%) 等であった。（新開発医薬品の副作用の頻度に関する調査終了時）

重大な副作用として**依存性、刺激興奮、錯乱**があらわれることがあると報告されている。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

メンドンカプセル 7.5 mg

(2) 洋名

Mendon Capsules

(3) 名称の由来

Mental (心) + don (指導者) → 心の疾患に使用される薬の指導的存在

2. 一般名

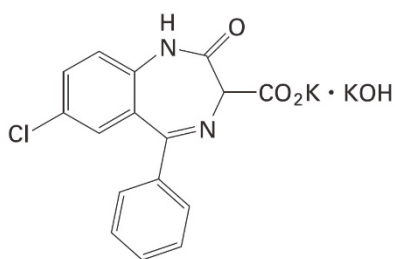
(1) 和名 (命名法)

クロラゼパ酸二カリウム (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Clorazepate Dipotassium (JAN、INN)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

C₁₆H₁₀ClKN₂O₃ · KOH : 408.92

5. 化学名 (命名法)

Monopotassium 7-chloro-2-oxo-5-phenyl-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazepine-3-carboxylate mono (potassium hydroxide)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号 : AB-35616

7. CAS 登録番号

57109-90-7

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（第三種向精神薬）

処方箋医薬品

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末である。光によって徐々に黄色となる。

(2) 溶解性

水に溶けやすく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくい。酢酸（100）に溶ける。

(3) 吸湿性

吸湿性が認められる〔臨界相対湿度：60%RH 付近（25℃）〕

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：230～300℃で徐々に分解し、一定の融点を示さない。

(5) 酸塩基解離定数

滴定法により測定を試みたが、pH の減少に伴い急速に溶解度が低くなり、沈殿を生ずるため、pKa 値を決定することができなかった。

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

1) 施光度 0.1N NaOH 液で 1g/100mL の濃度で施光度を測定した結果、施光性は認められなかった。

2) 比吸光度 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (231nm) : 815

3) 1g を水 100mL に溶かした液の pH は 11.5～12.5 である。

3. 有効成分の各種条件下における安定性

試験名		保存条件	保存形態	期間	試験項目	結果
苛 酷 試 験	温度	40℃	褐色瓶 (密栓)	6 ヶ月	性状、含量 類縁物質	着色変化
	湿度	25℃、63%RH	秤量瓶 (開栓)	14 日	性状、含量 乾燥減量 吸湿増量 純度試験	変化なし
		25℃、82%RH				全項目変化あり
	光	キセノンランプ	ガラス容器 (密栓)	10 日	性状、含量 類縁物質	着色変化

40℃保存で6 ヶ月目にわずかな着色変化が認められ、キセノンランプ照射においても着色変化が認められた。

また、湿度の25℃・63%RH 保存条件下では全試験項目に変化は認められなかったが、25℃・82%RH 保存条件下では全試験項目に変化が認められた。

なお、その他の苛酷試験および試験項目に経時的変化は認められなかった。

4. 有効成分の確認試験法

日局「クロラゼブ酸二カリウム」の確認試験による。

5. 有効成分の定量法

日局「クロラゼブ酸二カリウム」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

販売名		メンドンカプセル 7.5 mg			
成分・含量		1 カプセル中 日局 クロラゼブ酸二カリウム 7.5 mg			
添加物		(内容物中) 炭酸カリウム、タルク、軽質無水ケイ酸 (カプセル中) ゼラチン、酸化チタン、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム			
剤形		白色の不透明硬カプセル剤			
内容物	色	白色～微黄色の粉末			
	味	苦い			
	におい	なし			
外形					
大きさ	カプセル号数	長さ (mm)	厚さ (mm)	重さ (g)	
	4 号	14.2	5.3	0.21	
識別コード		MYLAN72			

(2) 製剤の物性

崩壊試験：日局一般試験法 崩壊試験 (4) カプセル剤の試験に適合

(3) 識別コード

(1) 剤形の区別及び性状の項参照

(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

(5) 酸価、ヨウ素価等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

メンドンカプセル 7.5 mg：1 カプセル中 日局 クロラゼブ酸二カリウム 7.5mg

(2) 添加物

1. (1) 剤形の区別及び性状の項参照

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

試験名		保存条件	保存形態	期間	試験項目	結果
苛 酷 試 験	温度	40℃	無色ガラス瓶 (密栓)	12 ヶ月	性状、含量 崩壊試験 純度試験	着色変化
		50℃		3 ヶ月		
	湿度	25℃・75%RH	ガラス瓶 (開栓)	3 ヶ月	性状、含量 乾燥減量 吸湿増量 純度試験	着色変化
		30℃・90%RH	PTP 包装品			変化なし
	光	12 万 lux・hr	気密容器 (密栓)	—	性状、含量	変化なし
長期保存試験		室温	PTP 包装・紙箱	3 年	性状、含量 崩壊試験 純度試験	変化なし

40℃保存で12 ヶ月目、50℃保存で3 ヶ月目にわずかな着色変化が認められた。

また、湿度の25℃・75%RH 保存条件下では1 ヶ月目に着色変化が認められた。

その他の苛酷試験および試験項目ならびに長期保存試験では経時的な変化は認められなかった。なお、50℃保存の崩壊試験、25℃・75%RH 保存の乾燥減量、崩壊試験、純度試験は試験項目には含めない。

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（物理化学的変化）

該当しない

7. 混入する可能性のある夾雑物

Ⅲ. 有効成分に関する項目 3. 有効成分の各種条件下における安定性の項参照

8. 溶出試験

日局「クロラゼパ酸二カリウムカプセル」の溶出試験による。

9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局「クロラゼパ酸二カリウムカプセル」の確認試験による。

11. 製剤中の有効成分の定量法

日局「クロラゼパ酸二カリウムカプセル」の定量法による。

12. 力価

本剤は力価表示に該当しない

13. 容器の材質

PTP 包装：PVC（ポリ塩化ビニルフィルム）、アルミニウム

14. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

神経症における不安・緊張・焦躁・抑うつ

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

6. 用法及び用量

通常、成人にはクロラゼパ酸二カリウムとして、1日9～30mgを2～4回に分けて経口投与する。
本剤の場合、1日2～4カプセルを2～4回に分けて経口投与する。
なお、年齢、症状に応じ適宜増減する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

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

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

本剤の二重盲検法による比較試験は、diazepam^{1)～3)}を対照薬として実施され、対照薬と同等の有効性及び安全性が確認された。また、placebo^{3)、4)}に比較して、有効性に有意差が認められた。

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

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調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

本剤の二重盲検比較試験^{1),2)}および一般臨床試験^{5)~7)}における臨床成績は次のとおりである。

対象疾患		有効率
神経症	不安	84% (261/310)
	緊張	82% (168/205)
	焦躁	79% (200/252)
	抑うつ	77% (152/198)

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

ベンゾジアゼピン系化合物

クロルジアゼポキシド、ジアゼパム、フルジアゼパム、メダゼパム、オキサゾラム、クロキサゾラム、メキサゾラム、アルプラゾラム、フルタゾラム、プロマゼパム、ロラゼパム、ロフラゼプ酸エチル

チエノジアゼピン系化合物

クロチアゼパム、エチゾラム

その他

ヒドロキシジン塩酸塩、タンドスピロンクエン酸塩

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

クロラゼパ酸二カリウムはベンゾジアゼピンの誘導体で、GABA_A受容体のベンゾジアゼピン結合部位（ α サブユニット）に結合し、塩化物イオン（Cl⁻）の細胞内流入を増強する。その結果、神経細胞膜が過分極し、神経の興奮が抑制され、大脳皮質や大脳辺縁系の過剰活動を抑制して、不安を減弱させる⁸⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 馴化静穏作用

①闘争行動に対する作用⁹⁾

マウスの床電気刺激によりひき起こされる闘争行動を抑制した。その作用は、経口投与においてジアゼパムとほぼ等しい強さを示した。

②情動過多に対する作用

嗅覚摘出により情動過多になったラットの被刺激性及び攻撃性に対して、経口投与により抑制作用を示した。その作用の強さはジアゼパムの約 1/2 であった。

③攻撃的行動に対する作用

サルの場合、攻撃抑制作用は 0.25mg/kg から認められるのに対し、鎮静作用は 7.5mg/kg から認められ、二つの作用の発現レベルのへだたりはジアゼパムよりも大きい。

④条件回避反応に対する作用⁹⁾

腹腔内投与により、学習良好ラットの条件回避反応に対して、高用量において初めてわずかな抑制を示した。学習不良ラットの条件回避反応は、高用量投与によって逆に増加した。

⑤探索行動に対する作用

周囲の環境の変化に対するマウスの探索行動は、低用量を経口投与することによって抑制された。

⑥自発運動に対する作用⁹⁾

経口投与で、マウス及びラットの自発運動を、ジアゼパムと同様の強さで抑制する。

2) 抗痙攣作用

①抗電撃痙攣作用¹⁰⁾

マウスへの電気ショックによる誘発痙攣に対して、経口投与により、ジアゼパムに匹敵する強さの抗痙攣作用を示した。

②薬物誘発痙攣に対する作用¹⁰⁾

マウスにおけるペンテトラゾール、ベメグリド誘発痙攣に対して、経口投与によりジアゼパムとほぼ同等の作用を示した。

3) 筋弛緩作用¹⁰⁾

マウスを用いた牽引試験で、ジアゼパムとほぼ同程度の抑制作用を示したが、傾斜板試験ではジアゼパムよりかなり弱い作用であった。

4) 脳波におよぼす作用

自発脳波、誘発反応におよぼす作用¹⁰⁾

ラット、ネコ及びウサギの新皮質、視床下部、辺縁系における自発脳波及び誘発反応に対して、ジアゼパムと類似した作用を示した。すなわち、皮質脳波には、低用量ではほとんど影響を与えず、高用量ではじめて低振幅速波の減少が認められたのに対して、辺縁系の自発脳波および誘発反応には、低用量から変化を惹起した。また、ネコにおける睡眠脳波に対して、ジアゼパムとほぼ同様の変化を与えたが、継続投与により消失した。

5) その他の作用

①抗うつ作用

マウスの改良 DOPA 試験における抗うつ作用の 50%有効量は 1mg/kg で、ジアゼパムの 4 倍の強さを示した。

②鎮痛作用¹⁰⁾

マウスの実験で鎮痛作用が認められた。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

1) 単回投与

健康成人 8 例（男性 4 例、女性 4 例）にクロラゼプ酸二カリウム 15mg を空腹時に単回経口投与したときの血漿中ノルジアゼパム（活性代謝物）濃度は以下のとおりであった。また、投与 24 時間後もピーク時の 1/2 の濃度を持続した¹¹⁾。

血漿中ノルジアゼパム（活性代謝物）の薬物動態パラメータ

T_{max} (hr)	C_{max} (μ g/mL)	$T_{1/2}$
0.5~1.0	0.38	データなし

2) 反復投与

健康成人男性 6 例にクロラゼプ酸二カリウムとして 15mg を 14 日間連続経口投与したとき投与開始 7 日後には血漿中ノルジアゼパム（活性代謝物）濃度は平衡状態に達し、7 日後から 15 日後にわたり 0.41~0.48 μ g/mL の濃度を保持した¹²⁾（外国人データ）。

(3) 通常用量での血中濃度

(2) 最高血中濃度到達時間の項参照

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 10. 過量投与の項参照

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

該当資料なし

(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¹²⁾

98% (*in vitro*、ヒト血漿、15 μ g/mL、限外ろ過法)

3. 吸収

消化管から吸収される。

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

通過する。

(参考)

ラット及びマウス ^{14}C で標識した本剤を投与した結果、いずれも血中濃度に対応した時間的推移を示し、脳及びその他の組織への分布も投与後 1 時間で最高を示した ¹³⁾

(2) 胎児への移行性

(参考)

母親が分娩前にシアゼパムを連用していた症例で、出産後新生児に退薬症候（禁断症状）が起きるとの報告がある ^{14) ~16)}。

(3) 乳汁中への移行性

ノルジアゼパムは、ヒト母乳中に移行することが報告されている ¹⁷⁾。

(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

(参考)

ラット及びマウスに ^{14}C で標識した本剤を投与した結果、肝・腎・心・脾・肺等に分布が認められた ¹³⁾。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路 ⁸⁾、¹²⁾

代謝部位：肝

代謝経路：血漿中では、ほとんど主代謝物であるノルジアゼパムとして認められる。

ノルジアゼパムは、更にオキサゼパム及びパラヒドロキシノルジアゼパムあるいはその抱合体に代謝される。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

チトクローム P-450 分子種：CYP3A

クロラゼパ酸二カリウムは、生体内で脱炭酸を受け、主代謝物のノルジアゼパムに変換され、引き続き、主に CYP3A4 を介した水酸化及び抱合をうけ、体外に排泄される。一方、ジアゼパムは、生体内で脱メチル化によりノルジアゼパムに変換され、その後は上記と同様の経路で代謝される。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

動物実験で、主代謝物ノルジアゼパムは、クロラゼパ酸二カリウムと同程度の強さの薬理作用が報告されている ¹⁸⁾、¹⁹⁾。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

1. 血中濃度の推移・測定法の項参照

6. 排泄

(1) 排泄部位

尿中及び糞便中。

(2) 排泄率

健康成人男性 2 例に ^{14}C クロラゼブ酸二カリウムとして 15mg を単回経口投与したとき、投与後 10 日間までの尿中及び糞便中には、それぞれ投与量の 62～67%、15～19%が排泄された¹²⁾（外国人データ）。

(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

該当資料なし

(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

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 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。〕
- 2.2 重症筋無力症のある患者〔本剤の筋弛緩作用により症状が悪化するおそれがある。〕
- 2.3 リトナビル、ニルマトレルビル・リトナビルを投与中の患者〔10.1 参照〕

<解説>

- 2.1 ベンゾジアゼピン系化合物では、化合物によりその程度は異なるが、抗コリン作用を有する。本剤も抗コリン作用を有するため、急性閉塞隅角緑内障の患者には、急激な眼圧の上昇など重篤な状態にさらされる危険性を避けるため投与してはならない。
- 2.2 重症筋無力症は神経筋接合部でのアセチルコリンによる刺激伝達の障害と考えられるため、抗コリン作用を有する薬物の投与は禁忌とされている。また、ベンゾジアゼピン系化合物は、化合物によって程度の差はあるが筋弛緩作用を有するので重症筋無力症の患者には投与禁忌である。
- 2.3 リトナビルは主として肝チトクローム P450（CYP3A 及び CYP2D6）で代謝され、特に CYP3A と強い親和性を示すことから、CYP3A で代謝される薬剤の代謝を競合的に阻害する可能性が高く、多数の薬剤が併用禁忌とされている。この中にはメンドン（クロラゼプ酸二カリウム）の他、多くのベンゾジアゼピン系薬剤が含まれている。
クロラゼプ酸二カリウムは生体内で脱炭酸を受け、主代謝物のノルジアゼパムに変換され、引き続き、主に CYP3A4 を介した水酸化及び抱合をうけ、体外に排泄される⁸⁾。一方、ジアゼパムは、生体内で脱メチル化により、ノルジアゼパムに変換され、その後は上記と同様の経路で代謝される。これらベンゾジアゼピン系薬剤は、リトナビルとの相互作用により、血中濃度が大幅に上昇し、過度の鎮静や呼吸抑制の起こる可能性があると推測され、リトナビルとの併用は禁忌である。

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、自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- 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]
- 8.3 ALT、AST 及び ALP の上昇がみられることがあるので、肝機能異常者に投与する場合は、定期的に肝機能検査を行うこと。

<解説>

- 8.1 ベンゾジアゼピン系薬物は、鎮静・催眠作用、筋弛緩作用等を有している。中枢神経抑制作用に関する副作用として、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下などがあらわれることがある。したがって、本剤投与中の患者には、危険を伴う機械の操作などに従事させないように注意する必要がある。
- 8.2 承認用量の範囲内においても、本剤の連用により薬物依存が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よう注意する必要がある。連用による薬物依存を生じさせないために、本剤の漫然とした継続投与による長期使用を避け、また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必要がある。
- 8.3 6. (3) 肝機能障害患者の項参照

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、副作用が起こりやすい。

9.1.3 衰弱患者

作用が強くあらわれ、副作用が起こりやすい。

9.1.4 中等度又は重篤な呼吸不全のある患者

症状が悪化するおそれがある。

<解説>

- 9.1.1 類薬での報告²⁰⁾等が勘案され、ベンゾジアゼピン系化合物を心障害のある患者に投与するときは慎重に行う。（Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 1. 一般薬理の項参照）
- 9.1.2、9.1.3 脳に器質的障害が存在すれば向精神薬の作用が強くあらわれ、副作用症状（意識障害や奇異的精神症状あるいは錐体外路症状など）が出現しやすくなることが経験的に知られているため、脳に器質的障害のある患者には慎重に投与することが必要である。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

排泄が遅延し、高い血中濃度が持続するおそれがある。

<解説>

ベンゾジアゼピン系化合物による腎機能障害は少ないと報告されている²¹⁾。これらの薬物は、腎を経て尿中に排泄されるので、腎に障害のある患者では排泄が遅延され、効果が強くあらわれすぎたり、予期せぬ副作用等の発現の他に腎障害の悪化の可能性も考えられるため、このような患者には慎重に投与することが必要である。

(Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 1. 一般薬理の項参照)

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

排泄が遅延し、高い血中濃度が持続するおそれがある。

<解説>

ベンゾジアゼピン系化合物は主として肝臓において代謝されるため、肝障害のある患者では、高い血中濃度が持続するおそれがある。なお、ベンゾジアゼピン系化合物による肝障害は比較的稀な副作用と考えられるが²¹⁾、これまでに類薬の大量投与によるASTの上昇²²⁾や急性肝臓壊死の報告²³⁾、²⁴⁾があったため、すでに肝障害を有する患者に投与する場合は、肝障害の悪化の可能性も考えられるので、肝機能検査を定期的に行いつつ慎重に投与することが必要である。

(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。

<解説>

9.5.1 妊娠初期にマイナートランキライザーを服用した母親では、口唇裂、口蓋裂等の奇形児を出産する率がこれらの薬剤を服用しなかった群に比較して高くなっているという疫学調査の結果が欧米で報告された^{25)～27)}。一方、より大きな母集団を対象に行った疫学調査で、統計的な有意差が認められなかったとする結果も報告されている²⁸⁾。

これらの報告については、国内で検討されたところ、マイナートランキライザーの服用と奇形児出産の因果関係は、必ずしも明確ではないが、催奇形性の危険性を否定することはできないので、妊娠初期における適用は、有効性と安全性を十分考慮されるべき結論となった。

9.5.2 他のベンゾジアゼピン系薬剤（ジアゼパム）等で、胎盤を通過するため²⁹⁾、新生児で禁断症状を起こすことが報告されている^{14)～16)}。

また、2010年9月28日付「厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡」により、新生児離脱症状に関する記載整備が行なわれた。

① 「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項 新生児離脱症状に関する記載整備

（平成22年9月28日付 厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡）

下記のとおり、ベンゾジアゼピン系薬剤各成分において新生児離脱症状（及びその関連事象）が集積されている。下記集計対象期間において本剤での新生児離脱症状（関連事象を含む）の報告はないが、これらの症状はベンゾジアゼピン系薬剤共通で発現すると考えられる症状であることから、これまでの類薬での報告との趣旨から、ベンゾジアゼピン系全体で報告されているとの趣旨に改め、離脱症状の事象名記載も報告事象名を中心として関連薬剤間で統一した。

② 「重大な副作用」依存性の項（自主改訂）

上記改訂に伴い、本項における「退薬症候」を「離脱症状」へと表現を変更した。

母親へのベンゾジアゼピン系薬剤投与により児に発現した離脱症状の集積件数

報告事象名	報告件数
新生児薬物離脱症候群	24
新生児仮死	15
易刺激性	12
新生児哺乳障害	9
乳児無呼吸発作	6
新生児呼吸抑制	5
筋緊張低下	5
新生児呼吸障害	5
新生児筋緊張低下	4
新生児傾眠	3
振戦	3
無呼吸	2
傾眠	2
チアノーゼ	2
筋緊張亢進	2
嘔吐	1
新生児低体温	1
新生児振戦	1
呼吸不全	1
離脱症候群	1
新生児嘔吐	1
新生児筋緊張亢進	1
神経過敏	1
計	107

出典：医薬品医療機器情報提供ホームページ「副作用が疑われる症例報告に関する情報」
<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/adr-info/suspected-adr/0005.html>

集計対象期間：2004年4月1日～2010年3月31日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構による集計

- 9.5.3 母親が分娩前に他のベンゾジアゼピン系薬剤（ジアゼパム）を連用していた症例で、出産後新生児に離脱症状が起きるとの報告がある^{14～16)}。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。活性代謝物ノルジアゼパムの乳汁中への移行が報告されている³⁰⁾。また、他のベンゾジアゼピン系薬剤（ジアゼパム）でもヒト母乳中への移行と、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことが報告されている。また、黄疸を増強する可能性がある。

<解説>

他のベンゾジアゼピン系薬剤（ジアゼパム）と、その主要代謝物であるノルジアゼパムは、ヒト母乳中に移行することが報告されており¹⁷⁾、また、ジアゼパムを投与された授乳婦で、新生児に嗜眠等を起こすことが報告されている。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児、特に乳・幼児には、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、慎重に投与すること。乳・幼児では本剤の作用が強くあらわれるおそれがある。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

本剤は、国内では小児を対象とした臨床試験は実施していないため、安全性は確立していない。なお、乳・幼児は生理機能が低いので、薬物の作用が強くあらわれ、副作用症状が発現しやすくなることが考えられるため、慎重に投与する必要がある。

(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。

<解説>

一般に生理機能が低下しているので薬物の作用が強くあらわれ、副作用症状が発現しやすくなることが考えられるため慎重に投与することが必要である。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 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
リトナビル (ノービア) ニルマトレルビル・リトナビル (パキロビッド) [2.3 参照]	過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがあるので併用しないこと。	これらの薬剤の肝チトクローム P-450 (CYP) 3A に対する競合的阻害作用により、併用した場合本剤の代謝が抑制され血中濃度が大幅に上昇することが予測される。

(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 アルコール	中枢神経抑制作用が増強されることがあるので、併用しないことが望ましいが、やむを得ず併用する場合は、減量するなど慎重に投与すること。	本剤及びこれらの薬剤の中枢神経抑制作用による。

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（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、錯乱（いずれも頻度不明）

<解説>

11.1.1 マイナートランキライザーは自覚的改善を得られることから、精神的依存をきたしやすい薬剤である。加えて長期連用により耐性を生じる結果、服用量が次第に増し、ついには身体的依存に至ることもある。本剤による身体依存性形成試験（サル：本剤 4mg/kg/日 1 週間、その後 8mg/kg/日 3 週間の計 4 週間投与）において、離脱症状として神経過敏、落ち着きの欠如等が認められた。あらかじめバルビタールにて身体依存性を形成したサルに本剤を投与すると、離脱症状の発現が抑えられることから、本剤の依存性はバルビタール型依存性と考えられた。

なお、承認用量の範囲内でベンゾジアゼピン系薬物を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。また、ベンゾジアゼピン系薬物の長期投与により依存が生じることがあり、長期投与の要因として高用量

等があるため、用量及び使用期間に注意し、慎重に投与する必要がある。さらに、承認用量の範囲内においても、連用中における投与量の急激な減少又は投与の中止により、原疾患の悪化や離脱症状があらわれることがあるため、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必要がある。

- 11.1.2 現在までのところ本剤で刺激興奮や錯乱を発現した症例はみあたらないが、ベンゾジアゼピン系薬剤を鎮静目的で投与して、刺激興奮、錯乱等の逆の結果をもたらす（逆説的興奮）場合がある。このような病像の発生については様々な解釈が試みられてきたが、鎮静剤が抑制と抑制解除の二相性の作用を持つことが要因と考えられている。この反応は特異体質的なものであり予測は困難である。

刺激興奮、錯乱等の副作用は、統合失調症等の精神障害者に限らずベンゾジアゼピン系薬剤を投与されたすべての患者にあらわれる可能性があるため、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必要がある。

(2) その他の副作用

11.2 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・頭重、不眠、舌のもつれ	興奮	
肝臓	AST・ALTの上昇	ALPの上昇	
血液			白血球減少症
消化器	便秘、食欲不振、口渇、悪心・嘔吐	流涎、下痢、腹部膨満感	
過敏症	発疹、蕁麻疹		
骨格筋	易疲労感・脱力感・倦怠感	筋弛緩等の筋緊張低下症状	
その他		排尿困難、発汗、性欲減退、視力障害、浮腫	

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

眼振、運動失調、昏睡等があらわれる。

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。

<解説>

症状措置については、自殺目的によりクロラゼパ酸を大量服用した文献報告³¹⁾、³²⁾やPDRを参考とした。

13.1

文献 [30] クロラゼパム酸二カリウム 338 g、メダゼパム 225mg、ニトラゼパム 35mg 服用にて自殺を図り、対光反射や四肢腱反射が消失し、半昏睡状態になり、胃洗浄を行った。
文献 [31] クロラゼパム酸二カリウム 600mg を自殺目的で服用して嗜眠、運動失調、眼振がみられ、胃洗浄等を行った。

13.2

フルマゼニルはベンゾジアゼピン受容体拮抗剤であり、ベンゾジアゼピン系薬剤による鎮静の解除及び呼吸抑制の改善に用いられる薬剤である³³⁾、³⁴⁾。ベンゾジアゼピン系薬剤及び三環系抗うつ剤の過量投与時にフルマゼニルを投与された患者に、ベンゾジアゼピン系薬剤を追加投与するとベンゾジアゼピン系薬剤の鎮静・抗けいれん作用が変化、遅延するおそれがあるとの報告³⁵⁾がある。

[文献 [34] の概要]

てんかんの既往歴がある 39 歳の女性が、特定されていない薬剤を自殺目的で服用し救急治療室に運び込まれた。患者は、ベンゾジアゼピン系薬剤（ジアゼパム、クロナゼパム）と三環系抗うつ剤（doxepin）の投与を受けていた（過量に服用していた）。フルマゼニル 0.5mg 静注投与後 2 分以内に難治性のてんかん発作を起こした。ロラゼパム 4mg 静注、フェニトイン 1,000mg、フェノバルビタール 260mg の投与を受けたが、てんかん発作は 4 時間続き、横紋筋融解症、急性腎不全、脳に重症のダメージを受け、死に至った。この患者の場合、フルマゼニルが、追加して投与したベンゾジアゼピンの抗てんかん効果に拮抗し、てんかん発作を引き起こしたと推測された。

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てい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。

<解説>

10. 過量投与の項参照

(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. 一般薬理

(1) 中枢神経系に対する作用

重大な影響を及ぼすとの報告はない。

(2) 自律神経系に対する作用³⁶⁾

モルモット摘出回腸に対して、 $10^{-5} \sim 10^{-4}$ g/mL の濃度で作用を示さなかった。また acetyl-choline、serotonin、histamine、BaCl₂ による収縮も影響されなかった。

(3) 呼吸・循環器系に対する作用³⁷⁾

麻酔イヌ、サル、ネコに静脈内、十二指腸内投与して、血圧、呼吸、心拍数、心電図に対する影響を検討したが、ほとんど変化が認められなかった。麻酔イヌにおいて、epinephrine 及び norepinephrine の昇圧作用が若干増強される以外には、影響は認められなかった。また、無麻酔下において、正常イヌ、神経性高血圧イヌ、及び腎性高血圧のイヌの血圧、心拍数及び心電図に対して変化をおよぼさなかった。更に、これらのイヌに対する spironolactone、guanethidine の降圧作用に影響しなかった。麻酔ネコにおける tyramine、norepinephrine の昇圧作用も影響しなかった。ラット及びイヌに 36 週間連続経口投与した場合にも、血圧及び心拍数に変化が認められなかった。モルモット摘出心房に対して、 10^{-5} g/mL の濃度でほとんど影響を与えなかった。

(4) 消化器系及び平滑筋に対する作用³⁶⁾

ウサギ摘出子宮に対して、 10^{-3} g/mL の濃度で作用を示さなかった。また epinephrine による収縮に対し、軽度の抑制を示した。非妊娠並びに妊娠 6～14 日目のラットの摘出子宮に対して、 10^{-5} g/mL の濃度で影響なく、 10^{-4} g/mL の濃度で、軽度の抑制を示した。これらの作用は妊娠、非妊娠あるいは妊娠日令により差を認めなかった。また 10^{-4} および 10^{-3} g/mL に相当する K⁺ により子宮運動は、ほとんど影響を受けなかった。

(5) 血液系に対する作用

麻酔イヌに静脈内又は十二指腸内投与して、心機能に対する影響を検討したが、影響は認められなかった。更に、冠状静脈洞の PO₂ 及び血流量に対しても影響をおよぼさなかった。

(6) 腎機能に対する作用³⁶⁾

ラットに投与したところ、尿量、Na⁺排泄量がやや増加し、K⁺排泄量が減少する傾向が認められたが、対照群との間に有意差は認められなかった。また、利尿剤と併用した場合、thiazide 系利尿剤、acetazolamide の利尿作用を僅かに増強し、diazepam も同様の作用を示した。

triamterene の典型的な利尿作用には本剤、diazepam 共に著明な作用はなかった。furosemide の利尿作用に対しては、本剤はほとんど変化を示さないのに対し、diazepam は著しい拮抗作用を示した。

(7) その他の作用

1) 神経節、脊髄、神経筋接合部に対する作用³⁶⁾

麻酔ネコの交感神経節前線維を電気刺激した際生ずる瞬膜の収縮、並びに静脈内注射した epinephrine により生ずる収縮に対して、抑制を示さず、節遮断作用はなかった。脊髄の単シナプス反射に対しては無影響であったが、多シナプス反射には抑制を示した。また、神経筋接合部には何ら作用しなかった。

2) 抗炎症作用³⁶⁾

ラットにおける carrageenin 浮腫、及びモルモットにおける色素漏出に対して、やや抑制を示したが、その作用は弱いものであった。

3) 体温に対する作用³⁶⁾

ウサギの正常体温を経口大量投与により、やや降下させ、pyrogen 発熱体温に対しては、少量で降下させた。

4) 酵素誘導作用

ラット、イヌにそれぞれ 22、21 日間連続経口投与すると、肝重量の増加が認められたが、microsome 蛋白量、複合機能薬物酸化酵素活性、チトクローム P-450 量には変化が認められなかった。

5) 酵素系に対する作用

In vitro で 10^{-4} ~ 10^{-3} g/mL の濃度でホスホジエステラーゼ、アデニルサイクラーゼ、DOPA デカルボキシラーゼ、モノアミノオキシダーゼ酵素系をわずかに阻害した。その程度は小さく、*in vivo* で相互作用による影響が示唆されるものではなかった。チロシンヒドロキシラーゼ、ドパミン β -オキシダーゼには作用が認められなかった。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験³⁷⁾

LD₅₀ (mg/kg)

投与経路 動物種・性		静脈内	皮下	経口
マウス (dd)	♂	185	590	1,130
	♀	173	510	960
ラット (Wistar)	♂	279	1,581	1,406
	♀	356	1,478	1,148

(2) 反復投与毒性試験

ラット (Wistar) に本剤 100、200、400、800、1000mg/kg/day を 1 ヶ月間、マウス (ICR) に 1.6、8、40、200mg/kg/day を 3 ヶ月間投与したところ、ラットでは 1000mg/kg の投与で、体重増加の抑制、摂餌量の減少などを伴った死亡獣がみられたが、800mg/kg 以下の投与においては、本剤の薬理作用による中枢神経抑制作用症状を認めたのみで、特記すべき所見はみられなかった。マウスでは、40mg/kg 以上の投与で死亡獣がみられたが、8mg/kg 以下の投与においては、全検査項目とも特記すべき所見はみられなかった³⁷⁾。

ラットに 50、100、200、400mg/kg/day を 6 ヶ月経口投与した実験で、200mg/kg/day 以上でリンパ球減少、好中球増加、心・肝・脾・腎・副腎・卵巣重量の増加が、400mg/kg/day で体重増加の抑制、赤血球減少がみられた以外は、組織学的検査等においても異常はなく、100mg/kg/day 以下では全検査項目とも特記すべき所見はみられなかった³⁸⁾

(3) 生殖発生毒性試験

器官形成期投与試験では、マウスに 5、75、150mg/kg/day を、またラットに 75、150、400mg/kg/day をそれぞれ胎仔の器官形成期に経口投与したが、いずれも催奇形性は認められず、育成仔の発育に関しても対照群と差はみられなかった³⁹⁾。

生殖能・一般繁殖試験（ラット）では、7.5、15mg/kg/day の経口投与で交尾能及び妊孕能に対する影響は認められなかった。また、周産期・授乳期投与試験（ラット）及びうば哺育試験（ラット）では、本剤 30mg/kg/day 投与群で、ジアゼパム 5、20mg/kg/day 投与時と同様な出産仔生存率の低下が認められたが、その原因は出産仔自身あるいは母乳中への薬物の移行にあるよりも薬物の中樞神経作用に起因した母獣の哺育意志又は哺育能の低下によると考えられている。

(4) その他の特殊毒性

依存性試験

本剤をサル（Rhesus）に投与し、身体依存性、精神依存性を検査したところ、いずれも他のベンゾジアゼピン系薬物と同様の薬物依存が認められた。その強さは、ジアゼパムと同等もしくはやや弱かった⁴⁰⁾。

抗原性試験

本剤の免疫原性をモルモットを用いて検討したところ、通常の方法で投与される限り、本剤は、免疫原性を発現し難い薬物と考えられた。

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

有効期間：3 年

2. 貯法・保存条件

室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

20. 取扱い上の注意

アルミピロー包装開封後は吸湿に注意すること。

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

100 カプセル [10 カプセル (PTP) ×10、乾燥剤入り]

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：クロルジアゼポキシド、ジアゼパム、フルジアゼパム、メダゼパム、オキサゾラム、クロキサゾラム、メキサゾラム、アルプラゾラム、フルタゾラム、プロマゼパム、ロラゼパム、ロフラゼブ酸エチル、クロチアゼパム、エチゾラム、ヒドロキシジン塩酸塩、タンドスピロンクエン酸塩 等

7. 国際誕生年月日

1969 年

8. 製造販売承認年月日及び承認番号

販 売 名	製造販売承認年月日	承認番号
メンドンカプセル 7.5mg	2009 年 6 月 26 日 (販売名変更による)	22100AMX01338

注：旧販売名：メンドン 7.5mg 承認年月日：1979 年 3 月 13 日 15400AMZ00245000

9. 薬価基準収載年月日

販 売 名	薬価基準収載年月日
メンドンカプセル 7.5mg	2009 年 9 月 25 日（販売名変更による）

注：旧販売名：メンドン 7.5mg（2010 年 6 月 30 日経過措置期間終了）：1979 年 4 月 19 日

10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

12. 再審査期間

該当しない

13. 長期投与の可否

本剤は厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）に基づき、投薬は 1 回 14 日分を限度とされている。

14. 厚生省薬価基準収載医薬品コード

販売名	薬価基準収載年月日	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード
メンドンカプセル 7.5mg	2009 年 9 月 25 日 （販売名変更による）	1124015M2038

注：旧販売名：メンドン 7.5mg：1124015M2020

15. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 大海作夫, ほか: 医学のあゆみ, 91: 684, 1974
- 2) 今井安男, ほか: 薬理と治療, 2: 1062, 1974
- 3) 樋口正元, ほか: 精神身体医学, 15: 236, 1975
- 4) 五島雄一郎, ほか: 薬理と治療, 2: 1053, 1974
- 5) 安藤信義, ほか: 新薬と臨床, 22: 2265, 1973
- 6) 高石 昇, ほか: 薬物療法, 6: 1777, 1973
- 7) 富地信弘, ほか: 基礎と臨床, 8: 1136, 1974
- 8) 第十八改正 日本薬局方解説書: 廣川書店: C-1800, 2021
- 9) 高折修二, ほか: 応用薬理, 7: 359, 1973
- 10) 猪木令三, ほか: 日薬理誌, 68: 290, 1972
- 11) 社内資料: 経口投与時の血漿中濃度
- 12) 社内資料: Chemical Pharmacology
- 13) 田中正三, ほか: 日薬理誌, 69: 419, 1973
- 14) Mazzi, E.: Am. J. Obstet. Gynecol., 129: 586, 1977
- 15) Athinarayanan, P., et al.: Am. J. Obstet. Gynecol., 124: 212, 1976
- 16) Rementeria, J. L., et al.: J. Pediatrics, 90: 123, 1977
- 17) Brandt, R.: Arzneim.-Forsch. (Drug Res.), 26: 454, 1976
- 18) Randall, L. O., et al.: Curr. Ther. Res., 7: 590, 1965
- 19) Angelis, L., et al.: Pharmacological Research Communications, 6: 61, 1974
- 20) Gilman, A. G., et al.: GOODMAN and GILMAN's. The Pharmacological Basis of Therapeutics 6th ed., p. 438, 1980
- 21) 伊藤 斉, ほか: 向精神薬, 医学図書出版, 1973
- 22) Hollister, L. E., et al.: Psychopharmacologia (Berlin) 2: 63, 1961
- 23) Cunningham, M. L.: Brit. J. Psychiat., 111: 1107, 1965
- 24) Pickering, D.: NEJM, 274: 1449, 1966
- 25) Milkovich, L., et al.: NEJM, 291: 1268, 1974
- 26) Saxen, I.: Int. J. Epidemiol., 4: 37, 1975
- 27) Safra, M. I., et al.: Lancet ii: 478, 1975
- 28) Hartz, S. C., et al.: NEJM, 292: 726, 1975
- 29) AMA Drug Evaluations, 4th. ed., p. 148, 1980
- 30) Rey E, et al.: Eur J Clin Pharmacol, 15: 181, 1979
- 31) 児玉和彦, ほか: 臨床脳波, 27: 545, 1985
- 32) Hancock, B. W., et al.: Br. J. Clin. Pharmac., 1: 512, 1974
- 33) Kellie, A., et al.: Ann. Pharmacother., 24: 976, 1990
- 34) Lauven, P. M., et al.: Acta Anaesthesiol. Scand., 34: 84, 1990
- 35) Haverkos, G. P., et al.: Ann. Pharmacother., 28: 1347, 1994
- 36) 猪木令三, ほか: 日薬理誌, 68: 345, 1972
- 37) Kitagawa, H., et al.: Pharmacometrics., 7: 603, 1973
- 38) 北川晴雄, ほか: 応用薬理, 8: 89, 1974
- 39) 藤木芳成, ほか: 基礎と臨床, 8: 561, 1974
- 40) 柳田知司, ほか: 実中研・前臨床, 3: 67, 1977

2. その他の参考文献

参考文献 1) 藤島 一郎 監修: 内服薬 経管投与ハンドブック第3版: 41-50、554-555, 東京, 株式会社じほう, 2015

X II. 参考資料

主な外国での発売状況

米国での発売状況（2024 年 5 月現在）

米国	販売名	Tranxene T-TAB							
	剤形・含量	Each tablet contains 7.5 mg of Clorazepate Dipotassium, USP equivalent to 5.8 mg of Clorazepate.							
	効能又は効果	TRANXENE is indicated for the management of anxiety disorders or for the short-term relief of the symptoms of anxiety. Anxiety or tension associated with the stress of everyday life usually does not require treatment with an anxiolytic. TRANXENE tablets are indicated as adjunctive therapy in the management of partial seizures. The effectiveness of TRANXENE tablets in long-term management of anxiety, that is, more than 4 months, has not been assessed by systematic clinical studies. Long-term studies in epileptic patients, however, have shown continued therapeutic activity. The physician should reassess periodically the usefulness of the drug for the individual patient. TRANXENE tablets are indicated for the symptomatic relief of acute alcohol withdrawal.							
	用法及び用量	For the Symptomatic Relief of Anxiety: TRANXENE T-TAB tablets are administered orally in divided doses. The usual daily dose is 30 mg. The dose should be adjusted gradually within the range of 15 to 60 mg daily in accordance with the response of the patient. In elderly or debilitated patients it is advisable to initiate treatment at a daily dose of 7.5 to 15 mg. TRANXENE tablets may also be administered in a single dose daily at bedtime; the recommended initial dose is 15 mg. After the initial dose, the response of the patient may require adjustment of subsequent dosage. Lower doses may be indicated in the elderly patient. Drowsiness may occur at the initiation of treatment and with dosage increment. For the Symptomatic Relief of Acute Alcohol Withdrawal: The following dosage schedule is recommended: <table><tr><td>1st 24 hours (Day 1)</td><td>30 mg initially; followed by 30 to 60 mg in divided doses</td></tr><tr><td>2nd 24 hours (Day 2)</td><td>45 to 90 mg in divided doses</td></tr><tr><td>3rd 24 hours (Day 3)</td><td>22.5 to 45 mg in divided doses</td></tr><tr><td>Day 4</td><td>15 to 30 mg in divided doses</td></tr></table> Thereafter, gradually reduce the daily dose to 7.5 to 15 mg. Discontinue drug therapy as soon as patient's condition is stable. The maximum recommended total daily dose is 90 mg. Avoid excessive reductions in the total amount of drug	1st 24 hours (Day 1)	30 mg initially; followed by 30 to 60 mg in divided doses	2nd 24 hours (Day 2)	45 to 90 mg in divided doses	3rd 24 hours (Day 3)	22.5 to 45 mg in divided doses	Day 4
1st 24 hours (Day 1)	30 mg initially; followed by 30 to 60 mg in divided doses								
2nd 24 hours (Day 2)	45 to 90 mg in divided doses								
3rd 24 hours (Day 3)	22.5 to 45 mg in divided doses								
Day 4	15 to 30 mg in divided doses								

		administered on successive days. As an Adjunct to Antiepileptic Drugs: In order to minimize drowsiness, the recommended initial dosages and dosage increments should not be exceeded. Adults: The maximum recommended initial dose in patients over 12 years old is 7.5 mg three times a day. Dosage should be increased by no more than 7.5 mg every week and should not exceed 90 mg/day. Children (9–12 years): The maximum recommended initial dose is 7.5 mg two times a day. Dosage should be increased by no more than 7.5 mg every week and should not exceed 60 mg/day. Discontinuation or Dosage Reduction of TRANXENE: To reduce the risk of withdrawal reactions, use a gradual taper to discontinue TRANXENE or reduce the dosage. If a patient develops withdrawal reactions, consider pausing the taper or increasing the dosage to the previous tapered dosage level. Subsequently decrease the dosage more slowly.
--	--	--

注) 本邦における承認内容と異なる。

XIII. 備 考

その他の関連資料

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）

本剤を脱カプセルあるいは簡易懸濁しての投与は、承認された剤形での投与ではなく、体内動態や安全性及び有効性の検討を行っていないため、適正使用の観点から、弊社としては推奨していない。

参考として本剤の脱カプセル後の安定性並びに崩壊懸濁試験及び通過性試験の報告を以下に示す。

なお、本剤を脱カプセルあるいは簡易懸濁しての投与については、医師の裁量と判断により行うこと。

（1）脱カプセル時の安定性

1) 脱カプセル後 14 日間の安定性試験

【試験項目および試験方法】（社内資料）

試料調製：メンドンカプセル 7.5mg の内容物を取り出し、シャーレ上に薄く広げた。または 1 包につき 2 カプセル分（0.34g）をグラシン紙に分包した。

保存条件：①室温^{注1)}：温度 11～30℃、湿度 11～47%RH、シャーレ上

②高湿度^{注2)}：温度 25℃、湿度 75%RH、シャーレ上

③室温^{注1)}：温度 11～30℃、湿度 11～47%RH、グラシン紙分包

④冷蔵庫：温度約 7℃、湿度約 25%RH、グラシン紙分包

注 1) 室温は暖房を入れた直後で約 30℃、昼間通常 25℃前後、夜間 15℃前後である。

注 2) 参考条件

保存期間：0 日（開始時）、1 日、4 日、7 日、10 日および 14 日

測定項目^{注3)}：性状

ノルジアゼパム量

含量

乾燥減量：開始時と 14 日後における 105℃、3 時間での乾燥減量

注 3) 保存条件①、③および④では性状、ノルジアゼパム、含量および乾燥減量を、保存条件②ではノルジアゼパムおよび乾燥減量を測定した。

【試験結果】（社内資料）

結果を表に示す。

シャーレ上およびグラシン紙分包品の室温保存では 2 週間後性状に僅かな着色（黄色）が認められた以外、ノルジアゼパム量、含量および乾燥減量に変化は認められなかった。グラシン紙分包品の冷蔵庫保存では性状の変化およびその他の項目にも変化は認められなかった。参考実験でのシャーレ上、25℃/75%RH 保存では吸湿により分解が進みノルジアゼパムの量は 2 週間後に 1%を超えた。

メンドンカプセル 7.5mg の脱カプセル後 14 日間の安定性試験結果

保存条件	測定項目	繰り返し	開始時	1 日	4 日	7 日	10 日	14 日
シャーレ上 (室温)	性状	—	白色 粉末 無臭 苦味	白色 粉末 無臭 苦味	僅微 黄白色 粉末 無臭 苦味	僅微 黄白色 粉末 無臭 苦味	僅微 黄白色 粉末 無臭 苦味	微黄白色 粉末 無臭 苦味
	ノルジア ゼパム	1	0.10	0.13	0.05	0.16	0.11	0.11
		2	0.10	0.11	0.10	0.11	0.20	0.18
		平均	0.10	0.12	0.08	0.14	0.16	0.15
	含量	1	101.8	103.9	101.7	102.7	102.1	100.0
		2	102.6	101.0	101.3	104.0	102.9	99.5
		平均 (残存率)	102.2 (100)	102.5 (100.3)	101.5 (99.3)	103.4 (101.2)	102.5 (100.3)	99.8 (97.7)
	乾燥減量	—	1.27	—	—	—	—	1.04
シャーレ上 (25℃/ 75%RH)	ノルジア ゼパム	12	0.10 0.10	—	0.26 0.25	0.51 0.47	—	1.14 1.06
		平均	0.10	—	0.26	0.49	—	1.10
	乾燥減量	—	1.27	—	—	7.85	—	8.86
グラシン紙 (室温)	性状	—	白色 粉末 無臭 苦味	白色 粉末 無臭 苦味	僅微 黄白色 粉末 無臭 苦味	僅微 黄白色 粉末 無臭 苦味	僅微 黄白色 粉末 無臭 苦味	僅微 黄白色 粉末 無臭 苦味
	ノルジア ゼパム	1	0.10	0.10	0.18	0.12	0.15	0.09
		2	0.10	0.14	0.10	0.10	0.10	0.12
		平均	0.10	0.12	0.14	0.11	0.13	0.11
	含量	1	101.8	102.4	103.8	102.7	103.7	101.1
		2	102.6	105.0	103.6	100.3	104.5	101.5
		平均 (残存率)	102.2 (100)	103.7 (101.5)	103.7 (101.5)	101.5 (99.3)	104.1 (101.9)	101.3 (99.1)
	乾燥減量	—	1.27	—	—	—	—	1.59
グラシン紙 (冷蔵庫)	性状	—	白色 粉末 無臭 苦味	白色 粉末 無臭 苦味	白色 粉末 無臭 苦味	白色 粉末 無臭 苦味	白色 粉末 無臭 苦味	白色 粉末 無臭 苦味
	ノルジア ゼパム	1	0.10	0.11	0.11	0.14	0.11	0.13
		2	0.10	0.12	0.16	0.12	0.13	0.17
		平均	0.10	0.12	0.14	0.13	0.12	0.15
	含量	1	101.8	101.3	102.2	104.6	101.3	102.3
		2	102.6	105.2	103.6	102.6	102.1	101.7
		平均 (残存率)	102.2 (100)	103.3 (101.1)	102.9 (100.7)	103.6 (101.4)	101.7 (99.5)	102.0 (99.8)
	乾燥減量	—	1.27	—	—	—	—	1.35

(社内資料)

2) 脱カプセル後 90 日間の安定性試験

【試験項目および試験方法】（社内資料）

試料調製：メンドンカプセル 7.5mg2 カプセル分（約 0.34g）をラミネート加工グラシン紙に入れ、ヒートシール分包し、試料とした。

保存条件：①温度 25℃、湿度 60%RH、遮光、グラシン紙分包

②温度 7℃、湿度 23%RH^{注 1)}、遮光、グラシン紙分包

注 1) 調湿デシケータ

保存期間：0、14 日、30 日、60 日および 90 日

測定項目：外観変化

吸湿増量

含量（クロラゼプ酸二カリウム（CA）含量）

類縁物質（主分解物であるノルジアゼパム（ND）量）

【試験結果】（社内資料）

①25℃/60%RH での安定性

結果を以下の表に示す。

外観は保存 14 日で僅かに色の変化および凝集が認められ、その以後、色調は経時的に黄色を増した。吸湿増量は保存 14 日で 5.4%の増量が認められたが、以後の増量は認められなかった。CA 含量は保存 14 日で残存率約 98%、保存 30 日では 90%まで低下した。一方、主分解物である ND 量は保存 14 日で 1.7%、保存 30 日では 2.3%と規格値(2.0%以下)以上の生成が認められた。

なお、25℃/60%RH 保存での 60 日以上の安定性の確認は不要と判断し、保存 60 日で試験を中止した。

25℃/60%RH での安定性試験結果

測定項目	開始時	14 日	30 日	60 日
外観	白色の粉末	ほとんど白色 僅かに凝集	帯黄白色 僅かに凝集	帯黄白色 僅かに凝集
吸湿増量 (%)	—	5.4	5.1	5.7
CA*含量 (残存率%)	100	97.6	88.4	89.6
ND†量 (主薬に対する%)	0.12	1.68	2.32	4.25

*CA：クロラゼプ酸二カリウム、†ND：ノルジアゼパム（規格値：CA 量に対して 2.0%以下）
（社内資料）

②7℃/23%RH での安定性

結果を以下の表に示す。

保存 60 日の外観において僅かに色の変化を認めたが、それ以後、色調の経時的変化は認められなかった。保存 90 日における吸湿増量の変動はほとんど認められず、また、CA 含量は約 98%の残存率であり、ND 量は 0.5%程度であった。本条件下における本剤の安定性は良好であった。

7℃/23%RH での安定性試験結果

測定項目	開始時	14 日	30 日	60 日	90 日
外観	白色の粉末	変化なし	変化なし	ほとんど白色の粉末	ほとんど白色の粉末
吸湿増量 (%)	—	0.08	0.07	0	0
CA*含量 (残存率%)	100	102.5	99.8	101.8	97.6
ND†量 (主薬に対する%)	0.12	0.18	0.16	0.14	0.49

*CA: クロラゼプ酸二カリウム、†ND: ノルジアゼパム (規格値: CA 量に対して 2.0%以下)
(社内資料)

(2) 簡易懸濁法での投与^{参考文献 1)}

1) 崩壊懸濁試験

【試験方法】

注入器のピストン部を抜き取り、注入器に錠剤またはカプセルをそのまま 1 個入れてピストンを戻し注入器に 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 分後に注入器を手で 90 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察する。5 分後に崩壊しない場合、さらに 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。この中止する薬品のうち、粉碎可能な錠剤はコーティング破壊をしてから、開封可能なカプセル剤は開封して充填薬を注入器内に入れて同様に試験を行う。

コーティング破壊はシートの上から錠剤を乳棒で数回叩いて行う。

【試験結果】

剤形	崩壊懸濁試験			
	水 (約55℃)		破壊→水	
	5分	10分	5分	10分
メンドンカプセル7.5mg	○			

○ 完全崩壊又は注入器に吸い取り可能

2) 通過性試験

【試験方法】

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液をディスペンサーに吸取り、経管チューブの注入端より約 2～3mL/秒の速度で注入する。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から 3 分の 2 を水平にし、他端（注入端）を 30cm の高さにセットする。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。薬を注入した後に適量の水を同じ注入器で吸取り、注入してチューブ内を洗う時、注入器内・チューブ内に薬が残存していなければ通過性に問題なしとする。

【試験結果】

剤形	通過性試験	粉碎／脱カプセル	理由
メンドンカプセル 7.5mg	最小通過サイズ	脱カプセル不可*	吸湿性・光
	8Fr.		

*粉碎開封：可＝粉碎可能、不可＝粉碎不可（理由が湿度・吸湿性の場合は用時粉碎は可）

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ヴィアトリス製薬合同会社 メディカルインフォメーション部
〒106-0041 東京都港区麻布台一丁目3番1号
フリーダイヤル 0120-419-043

製造販売元

ヴィアトリス製薬合同会社
〒106-0041 東京都港区麻布台一丁目3番1号

