

## 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 日本薬局方 クロラゼパ酸二カリウムカプセル
向精神薬 処方箋医薬品 <sup>注)</sup>
<b>メンドン<sup>®</sup>カプセル7.5mg</b>
<クロラゼパ酸二カリウムカプセル> <b>Mendon<sup>®</sup></b>
注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

剤形	カプセル剤
規格・含量	1カプセル中 日局クロラゼパ酸二カリウム 7.5 mg
一般名	和名：クロラゼパ酸二カリウム 洋名：Clorazepate Dipotassium
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造販売承認年月日：2009年6月26日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：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：マイランEPD合同会社
担当者の連絡先 電話番号・FAX番号	

## 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. 用法及び用量	8
3. 臨床成績	8
VI. 薬効薬理に関する項目	9
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	9
2. 薬理作用	9
VII. 薬物動態に関する項目	11
1. 血中濃度の推移・測定法	11
2. 薬物速度論的パラメータ	11
3. 吸収	11
4. 分布	11
5. 代謝	12
6. 排泄	13
7. 透析等による除去率	13
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	14
1. 警告内容とその理由	14
2. 禁忌内容とその理由	14
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	14
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	14
5. 慎重投与内容とその理由	15
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	15
7. 相互作用	16
8. 副作用	17
9. 高齢者への投与	18
10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	19
11. 小児等への投与	21
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	21
13. 過量投与	21
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）	22
15. その他の注意	22
16. その他	22
IX. 非臨床試験に関する項目	23
1. 一般薬理	23
2. 毒性	24

<b>X. 取扱い上の注意等に関する項目</b> .....	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
<b>XI. 文献</b> .....	28
1. 引用文献 .....	28
2. その他の参考文献 .....	28
<b>XII. 参考資料</b> .....	29
主な外国での発売状況 .....	29
<b>XIII. 備考</b> .....	30
その他の関連資料	

# 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、クロラゼプ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7.5mg」から「メンドンカプセル7.5mg」に変更した。

## 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 7.5 mg

#### (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

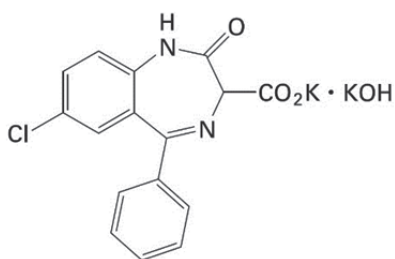
#### (1) 和名 (命名法)

クロラゼプ酸二カリウム (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

$C_{16}H_{10}ClKN_2O_3 \cdot KOH$  : 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

劇薬，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.

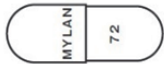
### 5. 有効成分の定量法

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, ラウリル硫酸ナトリウム		
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	キャップ 5.3 ボディ 5.1	0.21
識別コード		MYLAN 72		

#### (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 7.5 mg

#### (2) 添加物

(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 (物理化学的变化)

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「クロラゼブ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「クロラゼブ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「クロラゼブ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

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

神経症における不安・緊張・焦躁・抑うつ

### 2. 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（クロラゼパ酸二カリウムとして15～30mg）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。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床効果

本剤の二重盲検比較試験<sup>1,2)</sup>および一般臨床試験<sup>3~5)</sup>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)

#### (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

本剤の二重盲検法による比較試験は、diazepam<sup>1,2,6)</sup>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<sup>6,7)</sup>に比較して、有効性に有意差が認められた。

##### 3) 安全性試験

該当資料なし

##### 4) 患者・病態別試験

該当資料なし

#### (5) 治療的使用

##### 1) 使用成績調査・特定調査・市販後臨床試験

該当資料なし

##### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

## 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

クロルジアゼポキシド, ジアゼパム, プラゼパム, フルトプラゼパム, 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

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

ベンゾジアゼピン系薬物は、 $\gamma$ -アミノ酪酸 (GABA) を介して中枢神経系の抑制を起こす。

#### (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<sup>8)</sup>

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 0.25 mg/kg から認められるのに対し、鎮静作用は 7.5 mg/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<sup>8)</sup>

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<sup>8)</sup>

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<sup>9)</sup>

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<sup>9)</sup>

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<sup>8)</sup>

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<sup>9)</sup>

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 1 mg/kg で，ジアゼパムの 4 倍の強さを示した。

②鎮痛作用<sup>9)</sup>

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

$T_{max}=0.5\sim 1.0\text{h}$ ,  $C_{max}=0.38\ \mu\text{g/mL}$ , 投与24時間後もピーク時の1/2の濃度を持続した.

(健康成人, 15 mg 1回経口投与, 血漿中主代謝物ノルジアゼパム濃度)

また, 健康成人(外国人)に15 mgを14日間連続経口投与したところ, 投与開始7日後には血漿中濃度は平衡状態に達し, 7日後から15日後にわたり $0.41\sim 0.48\ \mu\text{g/mL}$ の濃度を保持した.

#### (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 13. 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

98% (*in vitro*, ヒト血漿,  $15\ \mu\text{g/mL}$ , 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<sup>14</sup>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<sup>10)</sup>



(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<sup>11~13)</sup>。

(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<sup>14)</sup>。

(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<sup>14</sup>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<sup>10)</sup>。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

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) 代謝に関する酵素（CYP450等）の分子種<sup>15)</sup>

チトクロームP-450分子種：CYP3A

クロラゼパ酸二カリウムは、投与後速やかに生体内で脱炭酸され、主代謝物のノルジアゼパムに変換される。生成したノルジアゼパムは、水酸化に続いて抱合をうけ、体外に排泄されるが、この水酸化の過程はCYP3Aによると考えられている。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<sup>16,17)</sup>。

(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

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。〔健康成人（外国人）、 $^{14}\text{C}$  クロラゼプ酸二カリウム 15 mg 1 回経口投与〕

### (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

該当しない

### 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) 急性狭隅角緑内障のある患者〔本剤の抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状が悪化するおそれがある。〕
- (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。〕
- (3) リトナビルを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

<解説>

- (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、急性狭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) 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。
- (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、投与後速やかに生体内で脱炭酸され、主代謝物のノルジアゼパムに変換される。生成したノルジアゼパムは水酸化に続いて抱合をうけ、体外に排泄されるが、この水酸化の過程は CYP3A によると考えられている<sup>15)</sup>。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して推測され、リトナビルとの併用は禁忌である。

### 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〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (2) 肝障害，腎障害のある患者〔排泄が遅延し，高い血中濃度が持続するおそれがある。〕
- (3) 脳に器質的障害のある患者，衰弱患者〔作用が強くあらわれ，副作用が起りやすい。〕
- (4) 乳・幼児〔「小児等への投与」の項参照〕
- (5) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- (6) 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>

- (1) 類薬での報告<sup>18)</sup>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）

#### (2) 肝障害

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<sup>19)</sup>，これまでに類薬の大量投与によるAST (GOT)の上昇<sup>20)</sup>や急性肝臓壊死の報告<sup>21,22)</sup>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。

#### 腎障害

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<sup>19)</sup>。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) 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。
- (4) (5) これらの患者で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ことが必要である。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

### 重要な基本的注意

- (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）。

#### <解説>

- (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。

- (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。

## 7. 相互作用

### (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
リトナビル [ノービア]	本剤の血中濃度が大幅に上昇し、過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。	リトナビルの肝チトクローム P-450 (CYP) 3A に対する競合的阻害作用により、本剤の代謝が抑制される。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 2. 禁忌内容とその理由の項参照（p. 14）

### (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 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

### (1) 副作用の概要

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)

### 1) 重大な副作用と初期症状

#### 重大な副作用

##### 1) 依存性

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。

##### 2) 刺激興奮、錯乱

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。

#### <解説>

#### 重大な副作用

##### (1) 依存性

マイナートランク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 4 mg/kg/日 1 週間, その後 8 mg/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。

##### (2) 刺激興奮、錯乱

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物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

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 (注1)	AST (GOT) ・ALT (GPT) の上昇	ALP の上昇	
血液 (注2)			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 (注3)	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	

注1：これらの症状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。

注2：類似薬剤（ジアゼパム）で白血球減少症があらわれることが報告されているので、使用に際しては注意すること。

注3：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

該当資料なし

### (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

発疹, 蕁麻疹の症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

## 9. 高齢者への投与

**高齢者への投与**  
少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。〔高齢者では、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。

## 10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

### 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

- (1) 妊婦（3 カ月以内）又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること．〔妊娠中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．〕
- (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．〕
- (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．
- (4) 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は授乳を避けさせること．〔ヒト母乳中へ移行し，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，また黄疸を増強する可能性がある．〕

#### <解説>

- (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<sup>26~28)</sup>．一方，より大きな母集団を対象にして行った疫学調査で，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<sup>29)</sup>．

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．

- (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<sup>25)</sup>，新生児で禁断症状を起こすことが報告されている<sup>11~13)</sup>．

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

- (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<sup>11~13</sup>。
- (4) 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<sup>14</sup>，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。

## 11. 小児等への投与

### 小児等への投与

本剤の小児等に対する安全性は確立していない。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。〕

#### <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。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

## 13. 過量投与

### 過量投与

**症状** 眼振，運動失調，昏睡等があらわれる。

**処置** 直ちに催吐や胃洗浄を行う。患者の状態をよく観察しながら維持療法を行う。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。

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<sup>30,31)</sup>やPDRを参考とした。

#### [症例]

文献 [30] クロラゼパ酸二カリウム 338 g，メダゼパム 225 mg，ニトラゼパム 35 mg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] クロラゼパ酸二カリウム 600 mg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。

#### [処置]

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<sup>32,33)</sup>。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<sup>34)</sup>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0.5 mg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4 mg静注，フェニトイン1,000 mg，フェノバルビタール260 mg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。

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）

**適用上の注意**

**薬剤交付時** PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

15. その他の注意

**その他の注意**

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。

（参照）

13. 過量投与の項参照

16. その他

該当しない

## Ⅷ. 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みあたらない。

#### (2) 自律神経系に対する作用<sup>23)</sup>

モルモット摘出回腸に対して、 $10^{-5}$ ～ $10^{-4}$  g/mL の濃度で作用を示さなかった。また acetyl-choline, serotonin, histamine, BaCl<sub>2</sub>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<sup>23)</sup>

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<sup>23)</sup>

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<sup>+</sup>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 PO<sub>2</sub> 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<sup>23)</sup>

ラットに投与したところ, 尿量, Na<sup>+</sup>排泄量がやや増加し, K<sup>+</sup>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<sup>23)</sup>

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<sup>23)</sup>

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<sup>23)</sup>

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  $\beta$ -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<sup>35)</sup>

LD<sub>50</sub> (mg/kg)

投与経路		LD <sub>50</sub> (mg/kg)		
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 カ月間，マウス (ICR) に 1.6, 8, 40, 200mg/kg/day を 3 カ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<sup>35)</sup>．

ラットに 50, 100, 200, 400mg/kg/day を 6 カ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<sup>36)</sup>．

### (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<sup>37)</sup>。

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<sup>38)</sup>。

#### 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

使用期限：3年

ラベル，ケースに記載

### 2. 貯法・保存条件

室温保存

### 3. 薬剤取扱い上の注意点

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

メンドンカプセル 7.5 mg    100 カプセル (10 カプセル× 10)

1,000 カプセル (10 カプセル×100)

### 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，プラゼパム，フルトプラゼパム，  
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，ブロマゼパム，ロラゼパム，  
ロフラゼプ酸エチル，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 7.5 mg	2009年6月26日 (販売名変更による)	22100AMX01338000

注：旧販売名：メンドン 7.5 mg    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 7.5 mg	2009年9月25日（販売名変更による）

注：旧販売名：メンドン 7.5 mg（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 7.5 mg	2009年9月25日 （販売名変更による）	1124015M2038

注：旧販売名：メンドン 7.5 mg：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) 安藤信義, ほか: 新薬と臨床, 22: 2265, 1973
- 4) 高石 昇, ほか: 薬物療法, 6: 1777, 1973
- 5) 富地信弘, ほか: 基礎と臨床, 8: 1136, 1974
- 6) 樋口正元, ほか: 精神身体医学, 15: 236, 1975
- 7) 五島雄一郎, ほか: 薬理と治療, 2: 1053, 1974
- 8) 高折修二, ほか: 応用薬理, 7: 359, 1973
- 9) 猪木令三, ほか: 日薬理誌, 68: 290, 1972
- 10) 田中正三, ほか: 日薬理誌, 69: 419, 1973
- 11) Mazzi, E. : Am. J. Obstet. Gynecol., 129: 586, 1977
- 12) Athinarayanan, P., et al. : Am. J. Obstet. Gynecol., 124: 212, 1976
- 13) Rementeria, J. L., et al. : J. Pediatrics, 90: 123, 1977
- 14) Brandt, R. : Arzneim.-Forsch. (Drug Res.), 26: 454, 1976
- 15) 第15局 第一追補解説書: C-126, 2008
- 16) Randall, L. O., et al. : Curr. Ther. Res., 7: 590, 1965
- 17) Angelis, L., et al. : Pharmacological Research Communications, 6: 61, 1974
- 18) Gilman, A. G., et al. : GOODMAN and GILMAN's The Pharmacological Basis of Therapeutics 6<sup>th</sup> ed., p. 438, 1980
- 19) 伊藤 斉, ほか: 向精神薬, 医学図書出版, 1973
- 20) Hollister, L. E., et al. : Psychopharmacologia (Berlin) 2: 63, 1961
- 21) Cunningham, M. L. : Brit. J. Psychiat., 111: 1107, 1965
- 22) Pickering, D. : NEJM, 274: 1449, 1966
- 23) 猪木令三, ほか: 日薬理誌, 68: 345, 1972
- 24) Dukes, M. N. G. et al. : MEYLER's Side Effect of Drugs, Vol. 8, p. 69, 1975
- 25) AMA Drug Evaluations, 4th. ed., p. 148, 1980
- 26) Milkovich, L., et al. : NEJM, 291: 1268, 1974
- 27) Saxen, I. : Int. J. Epidemiol., 4: 37, 1975
- 28) Safra, M. I., et al. : Lancet ii: 478, 1975
- 29) Hartz, S. C., et al. : NEJM, 292: 726, 1975
- 30) 児玉和彦, ほか: 臨床脳波, 27: 545, 1985
- 31) Hancock, B. W., et al. : Br. J. Clin. Pharmac., 1: 512, 1974
- 32) Kellie, A., et al. : Ann. Pharmacother., 24: 976, 1990
- 33) Lauven, P. M., et al. : Acta Anaesthesiol. Scand., 34: 84, 1990
- 34) Haverkos, G. P., et al. : Ann. Pharmacother., 28: 1347, 1994
- 35) Kitagawa, H., et al. : Pharmacometrics., 7: 603, 1973
- 36) 北川晴雄, ほか: 応用薬理, 8: 89, 1974
- 37) 藤木芳成, ほか: 基礎と臨床, 8: 561, 1974
- 38) 柳田知司, ほか: 実中研・前臨床, 3: 67, 1977

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II . 参考資料

### 主な外国での発売状況

米国 (出典 : Drug Facts and Comparisons 2006, Red Book2010)

販売名	会社名	規格	備考
Clorazepate Tranxene T-Tab	各社 Able, Mylan, Taro 等 Lundbeck	錠 3.75 mg	
Clorazepate Tranxene T-Tab	各社 Able, Mylan, Taro 等 Lundbeck	錠 7.5 mg	
Clorazepate Tranxene T-Tab	各社 Able, Mylan, Taro 等 Lundbeck	錠 15 mg	
Tranxene-SD	Lundbeck	徐放錠 11.25 mg 徐放錠 22.5 mg	

仏国 (出典 : Dictionnaire Vidal 2010)

販売名	会社名	規格	備考
Tranxene	Sanofi-Aventis France	カプセル 5 mg 10 mg 20 mg 注射 20 mg/2mL 50 mg/2.5mL 100 mg/5mL	
Noctran	Menarini France	配合剤 (1錠中) クロラゼプ酸二カリウム 10 mg アセプロマジン 0.75 mg アセプロメタジン 7.5 mg	

注) 本邦における承認内容と異なる.

日本病院薬剤師会の IF 様式に基づいて作成

## XIII. 備 考

その他の関連資料

該当資料なし

文献請求先

マイランEPD合同会社 くすり相談室

〒105-0001 東京都港区虎ノ門5丁目11番2号

フリーダイヤル 0120-938-837

2017年3月