

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

睡眠導入剤 ロルメタゼパム錠 エバミール <sup>®</sup> 錠1.0 Evamyl tablets 1.0
--------------------------------------------------------------------

剤形	錠剤（割線入り素錠）
製剤の規制区分	向精神薬（第三種向精神薬）、習慣性医薬品（注意－習慣性あり）、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錠中ロルメタゼパム1.0mg含有
一般名	和名：ロルメタゼパム（JAN） 洋名：Lormetazepam（JAN、INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：1990年6月29日 薬価基準収載年月日：1990年8月24日 販売開始年月日：1990年8月24日
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売元：バイエル薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	バイエル薬品株式会社・コンタクトセンター  TEL：0120-106-398 受付時間：9：00～17：30（土・日・祝日・弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://pharma-navi.bayer.jp/">https://pharma-navi.bayer.jp/</a>

本 I F は 2024 年 1 月改訂の電子添文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。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

## 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、I F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I Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I F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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI F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I F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I F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て、「I F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. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F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I F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I F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。

I F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. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMD A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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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、I F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、I F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、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMD A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

I F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。I F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I F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、I Fを活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。

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b>		
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	1	
(1)承認条件	1	
(2)流通・使用上の制限事項	2	
6. RMPの概要	2	
<b>II. 名称に関する項目</b>		
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	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	3	
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	
<b>III. 有効成分に関する項目</b>		
1. 物理化学的性質	4	
(1)外観・性状	4	
(2)溶解性	4	
(3)吸湿性	4	
(4)融点(分解点)、沸点、凝固点	4	
(5)酸塩基解離定数	4	
(6)分配係数	4	
(7)その他の主な示性値	4	
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	
<b>IV. 製剤に関する項目</b>		
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	8	
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8	
9. 溶出性	9	
10. 容器・包装	9	
(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	9	
(2)包装	9	
(3)予備容量	9	
(4)容器の材質	9	
11. 別途提供される資材類	9	
12. その他	9	
<b>V. 治療に関する項目</b>		
1. 効能又は効果	10	
2. 効能又は効果に関連する注意	10	
3. 用法及び用量	10	
(1)用法及び用量の解説	10	
(2)用法及び用量の設定経緯・根拠	10	
4. 用法及び用量に関連する注意	10	
5. 臨床成績	10	
(1)臨床データパッケージ	10	
(2)臨床薬理試験	10	
(3)用量反応探索試験	11	
(4)検証的試験	11	
1)有効性検証試験	11	
2)安全性試験	14	
(5)患者・病態別試験	14	
(6)治療的使用	14	
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	14	
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	14	
(7)その他	15	
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>		
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	16	
2. 薬理作用	16	
(1)作用部位・作用機序	16	
(2)薬効を裏付ける試験成績	16	
(3)作用発現時間・持続時間	18	
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>		
1. 血中濃度の推移	19	
(1)治療上有効な血中濃度	19	
(2)臨床試験で確認された血中濃度	19	
(3)中毒域	19	
(4)食事・併用薬の影響	19	
2. 薬物速度論的パラメータ	19	
(1)解析方法	19	
(2)吸収速度定数	20	
(3)消失速度定数	20	

# 目次

(4) クリアランス	20	(1) 臨床使用に基づく情報	31
(5) 分布容積	20	(2) 非臨床試験に基づく情報	31
(6) その他	20		
3. 母集団 (ポピュレーション) 解析	20	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	
(1) 解析方法	20	1. 薬理試験	32
(2) パラメータ変動要因	20	(1) 薬効薬理試験	32
4. 吸収	20	(2) 安全性薬理試験	32
5. 分布	20	(3) その他の薬理試験	32
(1) 血液-脳関門通過性	20	2. 毒性試験	32
(2) 血液-胎盤関門通過性	20	(1) 単回投与毒性試験	32
(3) 乳汁への移行性	20	(2) 反復投与毒性試験	32
(4) 髄液への移行性	20	(3) 遺伝毒性試験	32
(5) その他の組織への移行性	21	(4) がん原性試験	32
(6) 血漿蛋白結合率	21	(5) 生殖発生毒性試験	32
6. 代謝	21	(6) 局所刺激性試験	33
(1) 代謝部位及び代謝経路	21	(7) その他の特殊毒性	33
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の 分子種、寄与率	21	<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	21	1. 規制区分	34
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	21	2. 有効期間	34
7. 排泄	22	3. 包装状態での貯法	34
8. トランスポーターに関する情報	22	4. 取扱い上の注意	34
9. 透析等による除去率	22	5. 患者向け資材	34
10. 特定の背景を有する患者	22	6. 同一成分・同効薬	34
11. その他	22	7. 国際誕生年月日	34
<b>VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目</b>		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	34
1. 警告内容とその理由	23	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	34
2. 禁忌内容とその理由	23	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	35
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	23	11. 再審査期間	35
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	23	12. 投薬期間制限に関する情報	35
5. 重要な基本的注意とその理由	23	13. 各種コード	35
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	23	14. 保険給付上の注意	35
(1) 合併症・既往歴等のある患者	23	<b>XI. 文献</b>	
(2) 腎機能障害患者	24	1. 引用文献	36
(3) 肝機能障害患者	24	2. その他の参考文献	36
(4) 生殖能を有する者	24	<b>XII. 参考資料</b>	
(5) 妊婦	24	1. 主な外国での発売状況	37
(6) 授乳婦	24	2. 海外における臨床支援情報	38
(7) 小児等	24	<b>XIII. 備考</b>	
(8) 高齢者	24	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	40
7. 相互作用	25	(1) 粉碎	40
(1) 併用禁忌とその理由	25	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性	40
(2) 併用注意とその理由	25	2. その他の関連資料	40
8. 副作用	25		
(1) 重大な副作用と初期症状	25		
(2) その他の副作用	26		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	30		
10. 過量投与	30		
11. 適用上の注意	31		
12. その他の注意	31		

## 略語表

略語	略語内容
$^{14}\text{C}$ -*	$^{14}\text{C}$ で標識した*
$^3\text{H}$ -*	$^3\text{H}$ で標識した*
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT (GPT)	アラニンアミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ)
AST (GOT)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ)
AUC	濃度-時間曲線下面積
BUN	尿素窒素
$C_{\max}$	最高血中濃度
ED <sub>50</sub>	50%有効用量
$\gamma$ -GTP	ガンマ-グルタミルトランスペプチダーゼ
INN	国際一般名称
IUPAC	国際純正・応用化学連合
JAN	日本医薬品一般名称
K <sub>i</sub>	結合阻害定数
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
pK <sub>a</sub>	酸解離定数
RMP	医薬品リスク管理計画
t <sub>1/2</sub>	消失半減期
t <sub>max</sub>	最高血中濃度到達時間

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

エバミール錠1.0（以下、本剤）は米国ワイス社（現ファイザー社）で合成されたベンゾジアゼピン系睡眠薬であり、強い鎮静作用、抗不安作用、睡眠増強作用及び抗けいれん作用と比較的弱い筋弛緩作用を示し、約10時間の消失半減期を有する。本剤は、1975年にドイツ連邦共和国においてシェーリングAG（現バイエル社）とワイス社との共同開発が開始され、各種臨床試験を経て、1980年に承認された。

1999年3月に再審査の結果、「薬事法第14条第2項（承認拒否理由）のいずれにも該当しない」として公示された。2002年10月には再評価の結果、「薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない」として公示された。

本邦においては、1980年より前臨床試験を、1981年より臨床試験を開始した。その結果、本剤の睡眠導入剤としての有効性と安全性が認められ、1990年に承認を得て発売に至った。

## 2. 製品の治療学的特性

- 1) 健常者を対象とした第I相試験の終夜睡眠ポリグラフィーによる各睡眠段階を科学的に検討した結果、本剤はレム睡眠、ノンレム睡眠への影響が少なく生理的に自然な睡眠パターンを導入した。（P. 17参照）
- 2) 不眠症患者を対象とした精神科、神経科、心療内科・内科領域の第III相二重盲検試験の結果、本剤は従来使用されている製剤と同様、優れた睡眠改善効果が認められた。また、本剤は各種不眠症（入眠障害、熟眠障害、中途・早朝覚醒）に対しても有効性が認められた。国内で実施された不眠症患者を対象とした本剤の臨床試験（990例）の改善率は83%であった。（やや改善を含む）（P. 11～14参照）
- 3) 本剤は製剤学的特性として $\omega$ 1受容体への選択性が高く、筋弛緩作用が弱い。（ラット、マウス）（P. 16～17参照）
- 4) 本剤は肝の代謝過程においてグルクロン酸抱合化が行われ、肝薬物代謝酵素による代謝を受けないベンゾジアゼピン系睡眠剤である。（P. 21参照）

## 3. 製品の製剤学的特性

特になし

## 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	有無
医薬品リスク管理計画（RMP）	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	有 （「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照）

## 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

# I. 概要に関する項目

---

(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

エバミール<sup>®</sup>錠1.0

#### (2) 洋名

Evamyl tablets 1.0

#### (3) 名称の由来

該当資料なし

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

ロルメタゼパム (JAN)

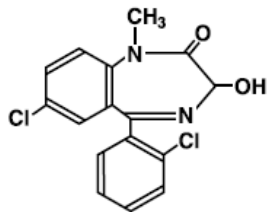
#### (2) 洋名 (命名法)

Lormetazepam (JAN)

#### (3) ステム

ジアゼパム誘導体: -azepam

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式: C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

分子量: 335.18

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

(±)-7-Chloro-5-(2-chlorophenyl)-3-hydroxy-1-methyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-one  
(IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発記号: SHF312

CAS登録番号: 848-75-9

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

本品は白色～淡黄色の結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

本品はクロロホルムに溶けやすく、メタノール、酢酸（100）、無水酢酸又はアセトンにやや溶けにくく、エタノール（95）又はジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

溶媒	本品1gを溶かすのに要する 溶媒量 (mL)
クロロホルム	7.6
メタノール	95.5
氷酢酸	91.9
無水酢酸	72.7
アセトン	53.5
エタノール	238
エーテル	782
水	$>1 \times 10^4$

##### (3) 吸湿性

ほとんど認めない

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：198～210℃（分解）

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa1：約0.5

pKa2：約13.0

##### (6) 分配係数

ロルメタゼパムの分配係数

(25℃)

pH	0.6	1.2	1.9	3.0	7.1	11.2	11.8	12.8	13.4
分配係数 (n-ヘプタン/水)	1.0	1.5	2.2	2.5	2.8	2.9	2.1	1.2	0.3

##### (7) その他の主な示性値

吸光度： $E_{1cm}^{1\%}$  (231nm)：956～1,036

(乾燥後、1mg、メタノール、200mL)

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性 安定性試験

ロルメタゼパムの安定性

試験項目		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		25℃・75%	24ヵ月	無色硬質 ガラス瓶 (閉せん)	規格内
苛酷試験	加温	40℃	6ヵ月	無色硬質 ガラス瓶 (閉せん)	規格内
		50℃	6ヵ月		規格内
	加湿	40℃・75%	6ヵ月	無色硬質 ガラス瓶 (閉せん)	規格内
	光	室内散乱光	24ヵ月	無色硬質 ガラス瓶 (閉せん)	規格内
		蛍光灯 (約1800ルクス)	108万 Lxhr 照射	無色 ペトリ皿	規格内

ロルメタゼパムのメタノール溶液中での安定性

	温度	保存容器	保存期間	結果		
				性状	定量 (%)	液体 クロマト グラフィー
酸性	37℃	無色ガラス アンプル	試験開始時	無色澄明	99.4	a
			16時間	無色澄明	96.4	b
	80℃		試験開始時	無色澄明	100.3	a
			24時間	無色澄明	25.0	b
中性	37℃	無色ガラス アンプル	試験開始時	無色澄明	99.8	a
			20日	無色澄明	100.0	b
	80℃		試験開始時	無色澄明	98.0	a
			6日	無色澄明	94.8	b
アルカリ性	37℃	無色ガラス アンプル	試験開始時	無色澄明	99.4	a
			10日	無色澄明	98.8	b
	80℃		試験開始時	無色澄明	100.1	a
			3時間	無色澄明	77.2	b

液体クロマトグラフィー

a：分解物のピークを認めなかった。

b：分解物のピークを1個認めた。

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

ロルメタゼパムの水性懸濁液中での安定性

	温度	保存容器	保存期間	結果		
				性状	定量 (%)	液体クロマトグラフィー
酸性	37℃	無色ガラスアンプル	試験開始時 20日	白色の懸濁液 黄色の懸濁液	99.2 89.1	a b
	80℃		試験開始時 16時間	白色の懸濁液 黄色の懸濁液	99.2 87.9	a b
中性	37℃	無色ガラスアンプル	試験開始時 20日	白色の懸濁液 白色の懸濁液	99.3 101.1	a b
	80℃		試験開始時 20日	白色の懸濁液 白色の懸濁液	100.0 99.3	a b
アルカリ性	37℃	無色ガラスアンプル	試験開始時 20日	白色の懸濁液 白色の懸濁液	99.5 100.4	a b
	80℃		試験開始時 3日	白色の懸濁液 白色の懸濁液	99.5 84.3	a b

液体クロマトグラフィー

a：分解物のピークを認めなかった。

b：分解物のピークを1個認めた。

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

- ・定性反応
- ・呈色反応
- ・炎症反応
- ・赤外吸収スペクトル測定法

定量法

液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

区別：錠剤（素錠）

#### (2) 製剤の外観及び性状


販売名	エバミール錠1.0
剤形	割線入り素錠
色調	白色
外形	
直径	7.0mm
厚さ	2.4mm
質量	0.12g

分割方法：錠剤カッター及びはさみ

試験項目	規格	Initial	1M	2M
性状	白色の分割された素錠			
溶出性	30分後：85%以上	適合	適合	適合
含量均一性	15%以下（JP）	適合	—	—
定量	95－105%	適合	適合	適合

—：試験不要

#### (3) 識別コード

識別コード	
-------	-------------------------------------------------------------------------------------

#### (4) 製剤の物性

硬度：5～6kg

局外規「ロルメタゼパム1mg錠」による。

#### (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	エバミール錠1.0
有効成分	1錠中ロルメタゼパム1.0mg含有
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

## IV. 製剤に関する項目

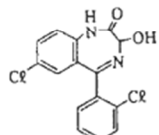
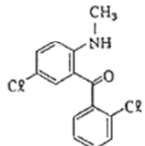
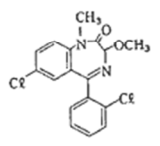
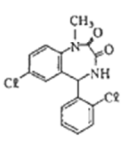
### 3. 添付溶解液の組成及び容量

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

夾雑物	混入する可能性のある夾雑物			
	類縁物質 (ロザゼパム)	類縁物質 I <sup>1)</sup> (ベンゾフェノン体)	酸分解物 II <sup>2)</sup> 、光による 主分解物 <sup>3)</sup> (エトキシ体)	アルカリによる主分解物 <sup>4)</sup> (ジケトン体)
化学名	7-Chloro-5-(2-Chlorophenyl)- 3-hydroxy-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-one	2-Methylamino-2',5-dichloro- benzophenone	7-Chloro-5-(2-Chlorophenyl)- 3-methoxy-1-methyl-2,3- dihydro-1H-1,4- benzodiazepin-2-one	7-Chloro-5-(2-Chlorophenyl)- 1-methyl-4,5-dihydro-2H-1,4- benzodiazepin-2,3(1H)-dione
構造式			 <small>(注)メタノール溶液中のみ生成され、エタノール溶液中ではエトキシ体が生成される。</small>	
分子式	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>2</sub> NO	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
分子量	321.16	280.15	349.22	335.19

1)、2) 2N 塩酸試液・メタノール混液 (1 : 1) 中、60℃で1時間加温

3) メタノール溶液中、キセノンフェードメーターで288時間照射

4) 0.2N 水酸化ナトリウム試液、メタノール混液 (1 : 1) 中60℃で1時間加温

### 6. 製剤の各種条件下における安定性

#### エバミール錠1.0の安定性

		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		25℃、75%	24ヵ月	最終包装*	規格内
苛酷試験	加温	40℃	6ヵ月	PTP包装	規格内
		40℃	6ヵ月	PTP包装	規格内
	加湿	40℃、75%	6ヵ月	無色硬質ガラス瓶 (開せん)	規格内
			6ヵ月	PTP包装	規格内
	光	室内散乱光	24ヵ月	PTP包装	規格内
		蛍光灯 (約1800ルクス)	108万 Lxhr 照射	ガラス製 ペトリ皿	規格内

\*PTP包装を紙箱包装したもの

### 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

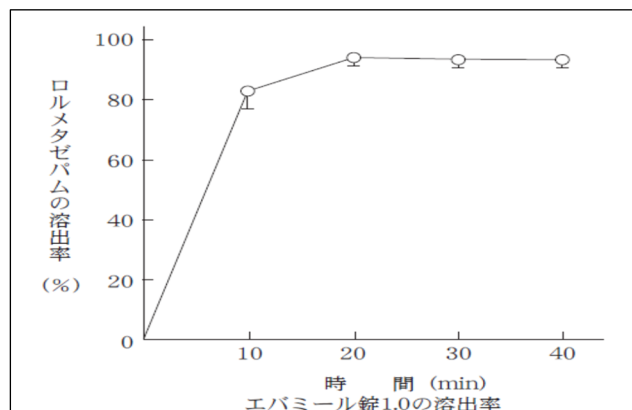
## IV. 製剤に関する項目

### 9. 溶出性

日局溶出試験法第2法（パドル法）

（回転数；100rpm、試験液；水 500mL）による

本剤の溶出率は10分後で約85%、20分後で約95%であった。



### 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

〈PTP包装〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

500錠 [10錠 (PTP) ×50]

1000錠 [10錠 (PTP) ×100]

〈バラ包装〉

500錠

#### (3) 予備容量

該当しない

#### (4) 容器の材質

PTP：ポリプロピレン、アルミニウム箔

瓶：容器；ポリエチレン、キャップ；ポリプロピレン

### 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

不眠症

### 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

ロルメタゼパムとして、通常、成人には1回1～2mgを就寝前に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、高齢者には1回2mgを超えないこと。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

第Ⅱ相試験194例、二重盲検試験507例及び一般臨床試験404例の計1105例中975例が本用法及び用量で実施され、改善率は改善以上が52.9%～58.8%、やや改善以上が84.5%～86.3%であった。投与量別副作用発現率は0.5mgが13.3%（13/98例）、1mgが16.5%（124/750例）、1.5～2.0mgが20.1%（47/234例）、2.5mg以上が28.6%（4/14例）であったため、「ロルメタゼパムとして、通常、成人には1回1～2mgを就寝前に経口投与する」と設定した。

高齢者に対しては1mg、2mgが投与された二重盲検試験<sup>1)</sup>における年齢別概括評価で検討した。

1mg投与群では全般改善度、概括安全度及び有用度とも各年齢層でほぼ同じであった。2mg投与群では、全般改善度、概括安全度及び有用度とも年齢による影響は見られなかったが、概括安全度では高齢者層で副作用ありと判定された症例が若年層と比較して多かった。なお、50歳以上で「副作用あり」と判定された症例が22例で、うち1例が「中等度」の副作用であった。そのため、高齢者に対しては2mgまでは安全性に問題ないと考えられるが、本用量を超えた場合に副作用の頻度が高くなる可能性が予想されることから、「高齢者には1回2mgを超えないこと」と設定した。

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

不眠症には、就寝の直前に服用させること。また、服用して就寝した後、睡眠途中において一時的に起床して仕事等をする可能性があるときは服用させないこと。

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

本剤は2009年4月以前の承認品目であるため、該当しない

#### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし



## V. 治療に関する項目

### (3) 用量反応探索試験

全国14施設の精神神経科で不眠を訴える患者を対象とした。投与量は海外での承認用量0.5mg～2mg/日のうち標準用量の1mgを基準とした。「ロルメタゼパム1mgを1日1回就寝前30分ごろに連続2週間投与することを原則とするが、必要に応じて2週目は増減することができる」とした。

その結果、本剤1mgを2週間にわたり投与した群（29例）のやや改善以上の改善率は第1週で90%、第2週で97%であった。また、第1週目に1mgを投与し、第2週目に1.5ないし2.0mgに増量した群（9例）のやや改善以上の改善率は第1週では67%であったが、2週間後には89%であった。副作用としては、全体対象43例で第1週19%（8例）、第2週20%（9例）に見られ、ねむけ、倦怠感、ふらつきなどが主なものであった。いずれも軽度であり、副作用のため投薬を中止したものはなかった<sup>2)</sup>。

全国14施設の神経科又は精神科で治療中の不眠症患者68例に主治医の判断で本剤0.5mg、1mgのいずれかを1週間投与し、有効性、安全性を検討した。本剤0.5mg（14例）は1mg（53例）と比べ軽度改善以上の改善率が低かったが（78.6% vs 86.8%）、全般改善度は両群間での有意差は無かった（Mann-Whitney U-test）。副作用は軽度副作用3例（1.0mg投与群）、減量を必要とする副作用1例（0.5mg投与群）、中止を必要とする副作用4例（1.0mg投与群：3例、0.5mg投与群：1例）であった。中止を必要とする副作用の内容は残眠感（1例）、脱力・不快感（1例）、ふらつき（1例）、かすみ目・ふらつき（1例）であった<sup>3)</sup>。

16施設及びその関連施設の内科・心療内科を受診した各種睡眠障害患者83例を対象とした。1日1回就寝30分前に本剤1mgを服用、投与期間は原則として7日以上とし、投与量は年齢、症状、全身状態により適宜増減した。2mgを投与した1例、来院せず、服用日不足等の9例を除外した73例が解析対象となった（ただし、1例は安全度、副作用のみ含めた）。全般改善度は改善以上の改善率は70%、やや改善以上の改善率は93%であった。副作用は74例中10例（13.5%）に発現した。内訳は眠気5件（6.8%）、頭重感、頭痛、ふらつき各2件（2.7%）、倦怠感、めまい、湿疹1件（1.4%）であった。いずれも軽度、中等度であった。減量を必要とする副作用、中止を必要とする副作用はなかった<sup>4)</sup>。

（本剤の用法・用量は通常、成人には1回1～2mgを就寝前に経口投与する）

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

##### ① 無作為化並行用量反応試験<sup>1)</sup>

目的：本剤の1mgと2mg（固定用量）の比較、及びNitrazepam（N）の5mgを対照薬とする比較試験を行う。

試験デザイン	ダブルダミーを用いた3群間の二重盲検比較試験
対 象	睡眠障害患者 本剤1mg群125例、本剤2mg群135例、N群125例
主な登録基準	・精神神経科領域において不眠症、神経症、うつ病、うつ状態、その他で睡眠障害を訴える患者 ・睡眠障害の程度が短期間で変動する可能性のない患者 ・性別、年齢、入院・外来、睡眠障害の原因、型、程度は不問 等

## V. 治療に関する項目

主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・不眠質問表に正確な記載のできない患者</li> <li>・急性狭隅角緑内障患者</li> <li>・重症筋無力症患者</li> <li>・重篤な心、肺、肝、腎機能障害のある患者 等</li> </ul>
試験方法	本剤1mg、本剤2mg又はN5mgのいずれかをランダム割り付け 1日1回就寝前30分ごろに経口投与。投与期間は原則として1週間（連日）
主要評価項目	<p>概括評価：</p> <p>睡眠内容改善度、持越し効果発現度、全般改善度（睡眠内容、覚醒時及び日中の状態等より評価、7段階評価）、概括安全度（4段階評価）、有用度（7段階評価）について試験終了時に評価した。</p>
解析方法	主としてノンパラメトリックな方法によって解析した（Turkey test、U test）
結果	<p>全般改善度は、本剤2mg群とN群の間に有意差（<math>p &lt; 0.001</math>、Turkey test）が認められた。本剤1mg、本剤2mg及びN群の中等度改善以上の割合は49%、61%及び42%、軽度改善以上は83%、90%及び67%であった。概括安全度、持越し効果発現度は3群間に有意差はなかった。有用度についても本剤2mg群とN群の間に有意差（<math>p &lt; 0.01</math>、Turkey test）が認められた。</p> <p>本剤1mg、本剤2mg及びN群の平均睡眠時間（終了時：Mean±SD）は、6.32±1.79時間、6.88±1.55時間及び6.47±2.17時間で、1mg群と2mg群の間に有意差（<math>p &lt; 0.01</math>、U test）が認められた。</p> <p>安全性では随伴症状の発現率は1mg群30/125例（24%）、2mg群34/1351例（25%）、N5群31/125（25%）であった。主な症状はねむけ、ふらつき、倦怠感など睡眠剤にみられる一般的な症状であった。</p>

### ②比較試験（対照薬Nitrazepamとの比較）<sup>5)</sup>

目的：本剤1mgのNitrazepam（N）5mgを対照とした比較試験を行う。

試験デザイン	ダブルダミーを用いた2群間の二重盲検比較試験
対象	不眠症患者 本剤1mg群86例、N群85例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・精神神経科の外来を受診又は入院中の不眠を訴える患者</li> <li>・原則として15～60歳</li> <li>・1週以上睡眠薬を使用していない 等</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・睡眠調査表に正確な記載のできない患者</li> <li>・筋無力症、急性狭隅角緑内障を有する患者</li> <li>・重篤な心、肺、肝、腎機能障害のある患者 等</li> </ul>
試験方法	本剤1mg又はN5mgのいずれかをランダム割り付け 1日1回就床前30分に2週間にわたり同一量で経口投与
主要評価項目	<p>全般改善度（1、2週目に6段階評価）</p> <p>概括安全度（2週目に4段階評価）</p> <p>有用度（2週目に6段階評価）等</p>
解析方法	群間の比較は各評価時期別に評価した。順序カテゴリーを考慮するU testを用い、出現率の比較は $\chi^2$ testを用いた。

## V. 治療に関する項目

結 果	<p>全般改善度は、1週、2週とも両群間に有意差はなかった。本剤1mg群及びN群の全般改善度（やや改善以上の割合）は、1週では83.1%及び80.8%、2週では85.7%及び82.9%であった（評価脱落例を分母に含めない場合の改善率）。概括安全度、有用度にも両群間に有意差はなかった。</p> <p>入眠時間及び睡眠時間（いずれも実時間）では両群とも投与前と比べ投与後1、2週に有意（<math>p &lt; 0.01</math>、Wilcoxon test）な改善がみられたが、薬剤間の比較では有意差はなかった。</p> <p>副作用（試験薬に起因すると判定された随伴症状の増悪あるいは新たな出現）の発現率は、1週後本剤1mg群15/86例（17.4%）、N群19/85例（22.4%）、2週後本剤1mg群13/73例（17.8%）、N群14/79例（17.7%）であった。また、中止に至った副作用の発現は、本剤1mg群2例、N群3例であった。</p>
-----	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### ③比較試験（対照薬Flurazepamとの比較）<sup>6)</sup>

目的：本剤1mgのFlurazepam（F）15mgを対照とした比較試験を行う。

試験デザイン	ダブルダミーを用いた2群間の二重盲検比較試験
対 象	睡眠障害患者 本剤1mg群77例、F群73例
主な登録基準	・神経科又は精神科における外来ならびに入院患者で、不眠症、神経症、うつ病、うつ状態その他と診断され、睡眠障害を訴えた患者 等
主な除外基準	・重症筋無力症患者 ・急性狭隅角緑内障の患者 ・重篤な呼吸抑制をきたす恐れのある患者 ・重篤な心、肺、肝あるいは腎障害を有する患者 等
試験方法	本剤1mg又はF 15mgのいずれかをランダム割り付け 1日1回就寝前約30分に固定用量を経口投与。1週間投与としたが、4週間（計5週間）の継続を可とした。
主要評価項目	概括評価： 最終全般改善度（7段階評価） 患者の印象（7段階評価） 概括安全度（4段階評価） 有用度（7段階評価）
解析方法	主としてノン・パラメトリック法による（U test）。出現率については $\chi^2$ test、Fisher直接確率テストを用いた。
結 果	<p>150例中42例が1週以降も継続して投与が続けられた。5週目まで投与されたのは8例のみであった。</p> <p>最終全般改善度は、著明改善の割合はF群の方がL群よりも有意に高かった（<math>p &lt; 0.05</math>、<math>\chi^2</math> test Fisher）。しかし中等度改善以上は両群間に有意差はなかった。本剤1mg群、F群の中等度改善以上の割合は48.1%及び47.9%、軽度改善以上は79.2%及び76.7%であった。患者の印象、概括安全度及び有用度についても、両群間に有意な差は認められなかった。</p> <p>平均総睡眠時間は、本剤1mg群で2.17時間、F群で2.13時間の投与前からの延長が認められたが、両群間に有意な差は認められなかった。</p> <p>副作用の発現率は、本剤1mg群15/77例（19.5%）、F群15/73例（20.5%）であった。最も頻度が高かった残眠感の本剤1mg群8例（10.4%）、F群14例（19.2%）であった。また、中止に至った副作用が本剤1mg群に2例（倦怠感、ふらつき、脱力感：1例/残眠感、脱力感、倦怠感、めまい、ふらつき、頭痛：1例）に認められた。</p>

## V. 治療に関する項目

### ④比較試験（対照薬Haloxazolamとの比較）<sup>7)</sup>

目的：本剤1mgのHaloxazolam（HXZ）10mgを対照とした比較試験を行う。

試験デザイン	ダブルダミーを用いた2群間の二重盲検比較試験
対 象	各種睡眠障害患者 本剤1mg群84例、HXZ群82例
主な登録基準	・内科・心療内科領域における外来及び入院加療中の各種睡眠障害を訴える患者 等
主な除外基準	・疼痛、発熱、咳嗽、頻尿、下痢などで著しく睡眠を妨げる症状の患者 ・重症筋無力症、急性狭隅角緑内障の患者 ・重篤な呼吸抑制のある患者 ・重篤な心、肝、腎機能障害を有する患者 等
試験方法	本剤1mg又はHXZ10mgのいずれかをランダム割り付け 1日1回就床約30分前に経口投与。投与期間は原則7日間とした。
主要評価項目	全般改善度（睡眠内容、覚醒時状態及び日中の状態を投与前と総合的に比較、7段階評価） 概括安全度（4段階評価） 有用度（7段階評価） 患者の印象（7段階評価）
解析方法	順序カテゴリーデータはU test、出現率の比較は $\chi^2$ test、Fisher直接確率法を用いた。
結 果	全般改善度は、両群間に有意差はなかった。本剤1mg群、HXZ群の改善以上の割合は47.6%及び53.7%、やや改善以上は76.2%及び84.1%であった。概括安全度、有用度及び患者の印象についても、両群間に有意な差は認められなかった。 副作用は本剤1mg群18例（21.4%）、HXZ群19例（23.2%）に発現した。症状別では本剤1mg群、HXZ群では、ねむけ（15例、20例）倦怠感（23例、35例）、ふらつき（15例、18例）等が発現した。高度の副作用がHXZ群で1例（ねむけ、倦怠感、めまい、ふらつき）に認められた。

### 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

該当しない

## V. 治療に関する項目

---

### (7) その他

国内延べ176施設において実施された二重盲検試験<sup>1,5-7</sup>を含む臨床試験の成績は次のとおりであった。

内科及び精神科における睡眠障害患者990例の総合改善度は、改善以上で52.6%（521例）、やや改善以上で83.0%（822例）であった。

#### 1) 全般改善度

対象疾患	対象例数	著明改善	改善	やや改善	改善度	
					改善以上 (%)	やや改善以上 (%)
睡眠障害	990	134	387	301	52.6	83.0

#### 2) 原疾患別改善度

対象疾患	対象例数	著明改善	改善	やや改善	改善度	
					改善以上 (%)	やや改善以上 (%)
神経症性	564	81	231	164	55.3	84.4
躁うつ性	247	27	89	81	47.0	79.8
統合失調症性	116	14	43	37	49.1	81.0
器質性	32	7	11	8	56.3	81.3
その他	31	5	13	11	58.1	93.5

## 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誘導体（ジアゼパム、ニトラゼパムなど）

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

作用部位

情動に関与する大脳辺縁系及び視床・視床下部

作用機序<sup>8,9)</sup>

ロルメタゼパムは、脳膜受容体標品を用いたベンゾジアゼピン受容体との結合親和性試験で、ベンゾジアゼピン系化合物に対し高い親和性を示しており、他のベンゾジアゼピン系化合物と同様にGABA作動系ニューロンを介して大脳辺縁系や視床下部を抑制することにより、睡眠を導入すると考えられる。

また、ロルメタゼパムは中枢ベンゾジアゼピン受容体サブタイプの $\omega 1$ 受容体への親和性が高く、催眠作用と筋弛緩作用が分離していると報告されている。（ラット、マウス）

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 睡眠増強作用<sup>10)</sup>

マウスにロルメタゼパムを経口投与したところ、チオペンタールによる睡眠時間が延長した（ $ED_{50}=0.4\text{mg/kg}$ ）。

##### 2) 抗不安作用<sup>10)</sup>

Water-lick型コンフリクト試験において、ラットにロルメタゼパムを経口投与したところ、ラットの被ショック数が用量依存的に増加した（ $0.1\sim 1.0\text{mg/kg}$ 、最小有効量= $0.5\text{mg/kg}$ ）。

##### 3) 鎮静作用<sup>11)</sup>

マウスの自発運動量は、低用量のロルメタゼパムの経口投与により抑制された（最小有効量= $0.05\text{mg/kg}$ ）。

##### 4) 抗けいれん作用<sup>12)</sup>

マウスの電撃刺激による強直性伸展けいれんは、ロルメタゼパムの腹腔内投与により抑制された（ $ED_{50}=3.8\text{mg/kg}$ ）。

##### 5) 協調運動障害作用<sup>10)</sup>

マウス及びラットの回転棒法における協調運動は、ロルメタゼパムの経口投与により各々用量依存的に抑制された（マウス： $1\sim 10\text{mg/kg}$ 、 $ED_{50}=4.6\text{mg/kg}$ 、ラット： $2.5\sim 10\text{mg/kg}$ 、 $ED_{50}=4.0\text{mg/kg}$ ）。

##### 6) 筋弛緩作用<sup>9)</sup>

マウスにロルメタゼパムを経口投与したところ、懸垂法における筋弛緩作用は弱かった（最小作用量= $10\text{mg/kg}$ ）。

ロルメタゼパムは筋弛緩最小作用量が睡眠増強最小作用量の10倍と高い値を示し、両作用が最も分離していた。

## VI. 薬効薬理に関する項目

ヘキソバルビタール睡眠試験及び懸垂法筋弛緩試験に対する  
各種睡眠薬の最小作用量

製剤	睡眠増強作用 (mg/kg、経口)	筋弛緩作用 (mg/kg、経口)	比*
ロルメタゼパム	1.0	10.0	10.0
フルニトラゼパム	0.32	0.1	0.3
トリアゾラム	1.0	1.0	1.0
ジアゼパム	3.2	10.0	3.0
プロチゾラム	1.0	3.2	3.0
ゾピクロン	100.0	>180	—

\* 筋弛緩作用の最小作用量  
睡眠増強作用の最小作用量

### 7) ベンゾジアゼピン受容体サブタイプに対する親和性<sup>9)</sup>

ロルメタゼパムは $\omega$ 1受容体への親和性が高い。(ラット)

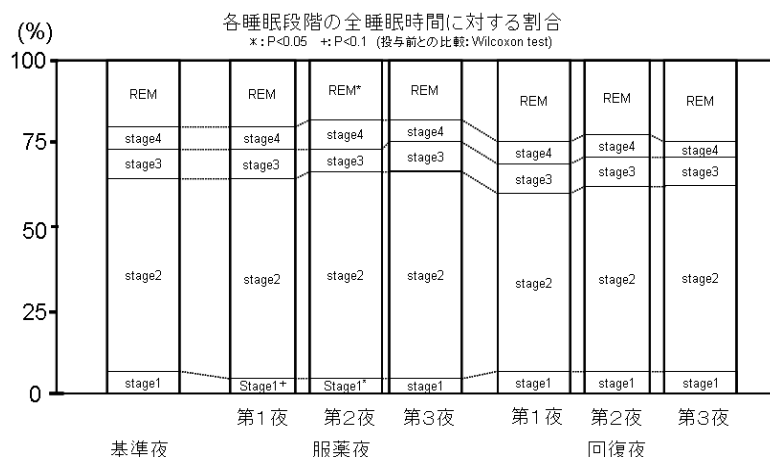
[<sup>3</sup>H]フルマゼニルを用いた結合置換試験において、ロルメタゼパムは小脳膜標品の $\omega$ 1型受容体に強く結合し( $K_i=10\text{nM}$ )、その結合親和性はフルニトラゼパムに比べ約3倍、ジアゼパムに比べ約11倍高かった。ロルメタゼパムは脊髄膜標品の $\omega$ 2型受容体へも結合し、その結合親和性( $K_i=29\text{nM}$ )は小脳膜標品への親和性の1/3であった。他方、フルニトラゼパムやジアゼパムは小脳膜 $\omega$ 1型受容体及び脊髄膜 $\omega$ 2型受容体いずれにもほぼ等しい親和性で結合した。

ラット小脳、脊髄、腎臓膜標本に結合した[<sup>3</sup>H]フルマゼニルに対する  
ベンゾジアゼピン誘導体の結合置換試験

薬剤	結合親和性 $K_i$ (nM)		
	小脳 ( $\omega$ 1)	脊髄 ( $\omega$ 2)	腎臓 ( $\omega$ 3)
フルニトラゼパム	29	30	137
ジアゼパム	110	130	362
ロルメタゼパム	10	29	213

### 8) 終夜睡眠脳波に及ぼす影響<sup>13)</sup>

ロルメタゼパム2mgを健常男子(6例)に3日間にわたって経口投与し終夜睡眠脳波(終夜睡眠ポリグラフィー)を測定して睡眠への影響を調べた。その結果、ロルメタゼパムは入眠潜時及び中途覚醒時間の減少、全睡眠時間の増加をもたらした。また、睡眠の各段階に対しては、Stage1及びレム睡眠を軽度一過性に減少させたが、徐波睡眠(Stage3、4)には影響を及ぼさなかった。



レム睡眠 (REM; Rapid Eye Movement)

## VI. 薬効薬理に関する項目

---

### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

(参考) <sup>13)</sup>

ロルメタゼパム2mgを3日間服用した健常男子6例の終夜睡眠ポリグラフィーの結果では、基準値（入眠時間約22分、睡眠持続時間は約406分）に比べ入眠時間は2～9分短縮、睡眠持続時間は9～48分延長した。



## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

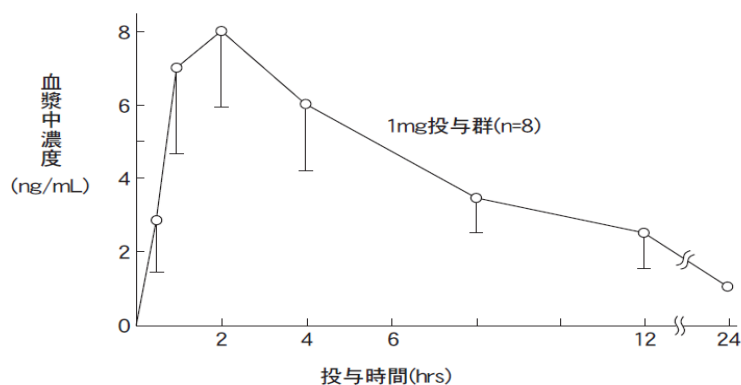
#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

単回投与<sup>14)</sup>

健康成人男子（8例）にロルメタゼパム1mgを経口投与したところ、速やかに吸収され、投与後1～2時間で血漿中有効成分濃度は約9ng/mLの最高濃度に達し、消失半減期は約10時間であった。



ロルメタゼパムを健康男性に経口投与後の血漿中未変化体濃度

ロルメタゼパム1mg単回経口投与後の薬物動態試験結果<sup>15)</sup>

(健康成人6例)

T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC (hr×ng/mL)	バイオアベイラビリティ (%)
2.2±0.8	5.6±0.7	9.9±2.4	61±21	73±16

(外国人データ)

#### 反復投与時の蓄積性

若年者10例、高齢者13例にロルメタゼパム1mgを9日間反復投与時の血漿中濃度は、3回投与後に定常状態に達し、その時の値（投与12時間後）は初回投与時に比して若年者群で約30%、高齢者群で約60%高かった。定常状態でのロルメタゼパム濃度は若年者で約15時間、高齢者で18時間の半減期で減少し、特記すべき蓄積性を示唆する所見は認められなかった（外国人データ）。

#### (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

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

---

(2) 吸収速度定数

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

311mL/min (1mg単回経口投与、健常成人6例) (外国人データ)

(5) 分布容積

該当資料なし

(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：胃腸管

バイオアベイラビリティ<sup>15)</sup>

73% (1mg単回経口投与、健常成人6例) (外国人データ)

### 5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性<sup>16)</sup>

帝王切開後の婦人5名にロルメタゼパム2mgを経口投与した。その時の乳汁と血漿中の本剤の濃度比は0.06以下と算出された。また、乳汁を経て乳児に移行した本剤及び抱合体は母体への投与量の0.35%であった。(外国人データ)

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

### (6) 血漿蛋白結合率

91.4% (ヒト血漿) (外国人データ)

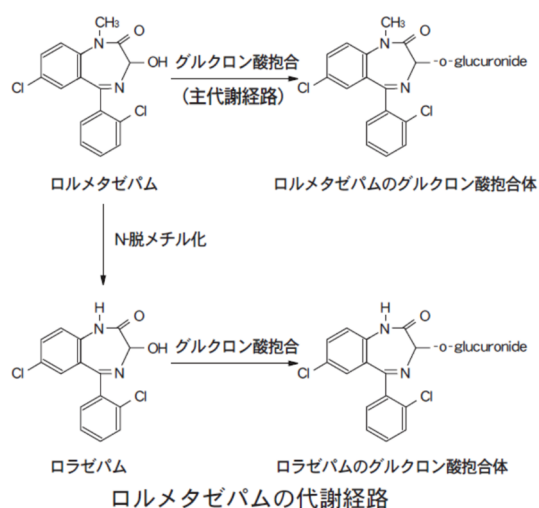
## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路<sup>17)</sup>

代謝部位：主に肝臓

代謝経路：健常男子5名にロルメタゼパム2mgを経口投与したときの主代謝産物は、ロルメタゼパムのグルクロン酸抱合体であり、ごく一部はN-脱メチルーグルクロン酸抱合体であった。

(外国人データ)



### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

該当資料なし

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合<sup>15)</sup>

経口投与後、約20%が初回通過効果を受けた。(1mg単回経口投与、健常成人6例) (外国人データ)

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率<sup>17)</sup>

血漿中、尿中に活性代謝物は認められなかった。(2mg単回経口投与、健常成人5例) (外国人データ)

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

---

### 7. 排泄

健常成人8名にロルメタゼパム1mgを経口投与時の主な代謝物はロルメタゼパムのグルクロン酸抱合体であり、投与24時間後までに投与量の70～80%が尿中に排泄された<sup>14)</sup>。

(参考) <sup>17)</sup>

健常男子5名に<sup>14</sup>C標識ロルメタゼパム2mgを経口投与した試験では、血漿中の総放射能及びロルメタゼパムのグルクロン酸抱合体の最終半減期は、尿中の排泄半減期約13時間と一致していた。<sup>14</sup>C-標識物質は、ほとんど腎のみから排泄され、尿中の平均排泄率は経口投与で86%であった。なお、排泄は1相性で半減期は13.6時間であったが、糞便中に投与量の3%以下が認められた。(外国人データ)

### 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

・腹膜透析

該当資料なし

・血液透析

(参考) <sup>18)</sup>

末期腎不全患者5名にロルメタゼパム1mg経口投与を行い透析期間中及び透析未実施期間中の未変化体及び抱合体について比較検討された。その結果、ロルメタゼパム未変化体の分布と排泄の半減期は透析による影響が見られなかった。一方、グルクロン酸抱合体の大部分は血液透析により排除されることが明らかにされた。(外国人データ)

・直接血液灌流

該当資料なし

### 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

### 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 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 重症筋無力症の患者 [筋弛緩作用により症状が悪化するおそれがある。]
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

- 2.1 弱い抗コリン作用を有しており散瞳と共に房水通路が狭くなり眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。
- 2.2 筋弛緩作用により症状を悪化させるおそれがある。

### 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

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 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 本剤の影響により、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 肺性心、肺気腫、気管支喘息及び脳血管障害の急性期等で呼吸機能が高度に低下している患者  
治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。炭酸ガスナルコーシスを起こしやすい。 [11.1.3参照]
- 9.1.2 衰弱患者  
作用が強くあらわれるおそれがある。
- 9.1.3 心障害のある患者  
症状が悪化するおそれがある。
- 9.1.4 脳に器質的障害のある患者  
作用が強くあらわれるおそれがある。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (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。

(解説)

本剤は主に腎臓から排泄される。

### (3) 肝機能障害患者

**9.3 肝機能障害患者**  
排泄が遅延するおそれがある。

(解説)

本剤は肝臓で代謝される。

### (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化合物の投与をうけ、出生した新生児に口唇裂（口蓋裂を伴うものを含む）等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 妊娠後期の女性にベンゾジアゼピン系化合物を投与したとき、新生児に哺乳困難、嘔吐、活動低下、筋緊張低下、過緊張、嗜眠、傾眠、呼吸抑制・無呼吸、チアノーゼ、易刺激性、神経過敏、振戦、低体温、頻脈等を起こすことが報告されている。なお、これらの症状は、離脱症状あるいは新生児仮死として報告される場合もある。また、ベンゾジアゼピン系化合物で新生児に黄疸の増強を起こすことが報告されている。**

**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化合物で報告されている。**

### (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。また、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことが他のベンゾジアゼピン系化合物（ジアゼパム）で報告されており、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し、経過を十分に観察しながら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)

一般に高齢者では、運動失調等の副作用が発現しやすい。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 7. 相互作用

#### (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

10.1 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
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、オピオイ ド鎮痛剤等 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、鎮静、呼吸抑 制、昏睡が起こることがあるの で、併用する場合は、本剤を減 量するなど慎重に投与するこ と。	相互に中枢神経抑制作用を増強 することがある。
アルコール（飲酒）	眠気、注意力・集中力・反射運 動能力等の低下を増強するこ とがある。	相互に中枢神経抑制作用を増強 することがある。
マプロチリン塩酸塩	(1) 眠気、注意力・集中力・反 射運動能力等の低下を増強す ることがある。 (2) 併用中の本剤を急速に減量 又は中止すると痙攣発作が起 こることがある。	(1) 相互に中枢神経抑制作用を 増強することがある。 (2) 本剤の抗痙攣作用により抑 制されていたマプロチリン塩酸 塩の痙攣誘発作用が本剤の減 量・中止によりあらわれるこ とがある。
ダントロレンナトリウム水和物	筋弛緩作用を増強することがあ る。	相互に筋弛緩作用を増強するこ とがある。

### 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、錯乱（いずれも頻度不明）

##### 11.1.3 呼吸抑制、炭酸ガスナルコーシス（いずれも頻度不明）

呼吸機能が高度に低下している患者に投与した場合、炭酸ガスナルコーシスを起こすことがあるので、このような場合には気道を確保し、換気をはかるなど適切な処置を行うこと。〔9.1.1参照〕

##### 11.1.4 一過性前向性健忘、もうろう状態（いずれも頻度不明）

本剤を投与する場合には少量から開始するなど、慎重に行うこと。なお、十分に覚醒しないまま、車の運転、食事等を行い、その出来事を記憶していないとの報告がある。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (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
過敏症			そう痒感	発疹
精神神経系	眠気、ふらつき	頭重感、頭痛、めまい、不快感、健忘		意識レベル低下、激越、会話障害、味覚障害、多夢、感情鈍麻、せん妄
肝臓				肝機能異常（AST上昇、ALT上昇、 $\gamma$ -GTP上昇等）
血液				白血球減少、赤血球減少、ヘモグロビン減少
消化器		食欲不振、悪心・吐気		口渇、腹痛
その他	倦怠感	脱力感、目・耳の変調	手足のしびれ、顔のむくみ、寝汗	排尿異常、疲労

### 副作用一覧表

- ・承認時まで（国内延べ176施設において実施された二重盲検試験<sup>1,5-7</sup>を含む臨床試験）

総症例1096例中188例（17.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、眠気95件（8.7%）、倦怠感61件（5.6%）、ふらつき59件（5.4%）、頭重感35件（3.2%）、頭痛25件（2.3%）、めまい15件（1.4%）等であった。

### 副作用の発現頻度

	承認時までの調査
調査症例	1096例
副作用発現症例数	188例
副作用発現件数	335件
副作用発現症例率	17.15%

### 副作用の種類別発現件数（率）（%）

副作用の種類	件数（発現率）
皮膚・皮膚附属器障害	2（0.18）
痒痒感	1（0.09）
湿疹	1（0.09）
中枢・末梢神経系障害	136（12.4）
頭痛	25（2.28）
頭重感	35（3.19）
めまい	15（1.37）
ふらつき	59（5.38）
手足のしびれ	1（0.09）
緊張亢進（肩こり）	1（0.09）
自律神経系の障害	1（0.09）
寝汗	1（0.09）



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	件数（発現率）
視覚障害	6 (0.55)
視力障害	2 (0.18)
眼 痛	1 (0.09)
眼瞼異常感	1 (0.09)
目のさえ	1 (0.09)
目のしょぼしょぼした感じ	1 (0.09)
聴覚・前庭障害	2 (0.18)
耳鳴り	1 (0.09)
耳腔内圧迫感	1 (0.09)
その他特殊感覚障害	1 (0.09)
味覚倒錯	1 (0.09)
精神障害	99 (9.03)
眠 気	95 (8.67)
記憶力低下	3 (0.27)
不安（緊張感）	1 (0.09)
消化管障害	12 (1.09)
吐き気	6 (0.55)
悪 心	1 (0.09)
食欲不振	2 (0.18)
腹 痛	2 (0.18)
胃腸障害	1 (0.09)
呼吸器系障害	1 (0.09)
気管の乾燥	1 (0.09)
一般的全身障害	75 (6.84)
倦怠感	61 (5.57)
不快感	6 (0.55)
脱力感	6 (0.55)
顔面浮腫	1 (0.09)
体重減少	1 (0.09)

・調査期間：1990年6月29日～1996年6月28日

### 副作用の発現頻度

	承認時以降の累計
調査症例	6072例
副作用発現症例数	202例
副作用発現件数	284件
副作用発現症例率	3.33%

### 副作用の種類別発現件数（率）（%）

副作用の種類	件数（発現率）
皮膚・皮膚附属器障害	5 (0.08)
癢痒感	1 (0.02)
発 疹	3 (0.05)
丘 疹	1 (0.02)
蕁麻疹	1 (0.02)

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	件数（発現率）
中枢・末梢神経系障害	48 (0.79)
頭痛	2 (0.03)
頭重感	10 (0.16)
ふらつき	38 (0.63)
手足のしびれ	1 (0.02)
呂律がまわらない	1 (0.02)
酩酊の強化	1 (0.02)
痴 呆	1 (0.02)
自律神経系の障害	1 (0.02)
失 神	1 (0.02)
精神障害	65 (1.07)
眠 気	34 (0.56)
不安（緊張感）	1 (0.02)
依存症	18 (0.30)
あくび	1 (0.02)
夢（幻）譫妄	1 (0.02)
多 夢	3 (0.05)
ぼんやり	3 (0.05)
頭鳴り	1 (0.02)
興 奮	1 (0.02)
譫 妄	2 (0.03)
消化管障害	9 (0.15)
吐き気	1 (0.02)
食欲不振	2 (0.03)
腹 痛	2 (0.03)
口 渴	3 (0.05)
胃不快感	1 (0.02)
嘔 吐	1 (0.02)
肝臓・胆管系障害	28 (0.46)
肝機能異常	4 (0.07)
AST(GOT)上昇	17 (0.28)
ALT(GPT)上昇	13 (0.21)
γ-GTP上昇	5 (0.08)
ビリルビン値上昇	3 (0.05)
赤血球障害	7 (0.12)
赤血球減少	2 (0.03)
ヘモグロビン減少	2 (0.03)
ヘマトクリット値減少	2 (0.03)
血球減少症	1 (0.02)
貧 血	3 (0.05)
白血球・網内系障害	4 (0.07)
白血球減少	3 (0.05)
白血球増多症	1 (0.02)
血小板出血凝血障害	4 (0.07)
血小板減少	2 (0.03)
血小板増多症	2 (0.03)

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	件数（発現率）
代謝栄養障害	22 (0.36)
AL-P上昇	8 (0.13)
LDH上昇	7 (0.12)
血清コレステロール上昇	5 (0.08)
高脂血症	2 (0.03)
尿糖の増加	1 (0.02)
低蛋白血症	2 (0.03)
血糖値上昇	1 (0.02)
泌尿器系障害	5 (0.08)
BUN上昇	5 (0.08)
血尿	1 (0.02)
血中クレアチニン上昇	1 (0.02)
一般的全身障害	53 (0.87)
倦怠感	10 (0.16)
不快感	1 (0.02)
脱力感	5 (0.08)
耐性	31 (0.51)
反跳性不眠	6 (0.10)
宿酔（ハングオーバー）	1 (0.02)
ピリピリ感	1 (0.02)

要因		副作用発現率 (%)
性別	男	3.3
	女	3.4
	未記載	14.3
年齢	～19	3.6
	20～29	2.9
	30～39	2.5
	40～49	3.2
	50～59	3.1
	60～69	3.6
	70～79	3.4
	80～	4.8
	未記載	—
	老若区別	～64
65～	3.5	
未記載	—	
睡眠障害の原因	神経症性	3.0
	躁鬱性	3.7
	器質性	4.7
	精神病性	2.2
	その他	5.0
	2要因以上	4.3
未記載	—	
睡眠障害の程度	軽度	2.3
	中等度	3.9
	重症	4.7
	判定不能	—
	未記載	2.4

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

要 因	副作用発現率 (%)	
原疾患・合併症	無	2.8
	有	3.4
	不明・未記載	9.1
併用薬剤	無	1.8
	有	3.6
	不明	16.7
一日平均投与量 mg	≤1.0	3
	≤2.0	4.3
	>2.0	13.5
	未記載	4.5
過敏性素因	無	3
	有	7.2
	不明	9.6
	未記載	—
併用療法	無	3.2
	有	3.9
	不明	—
	未記載	—
総投与量 mg 累積	～7	1.2
	～14	0.5
	～28	0.5
	～56	0.6
	～84	0.2
	～168	0.8
	>168	1.6
	未記載	15.4
投与期間 日 累積	～7	1.1
	8～14	0.5
	15～28	0.5
	29～56	0.8
	57～84	0.2
	85～168	0.9
	>168	1.8
	未記載	10.5

### 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

#### 13.1 症状

意識障害、呼吸抑制、低血圧等を生じ、昏睡に至ることがある。

#### 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。

催眠・鎮静薬中毒に対する一般的な処置として、以下の処置がとられる<sup>19)</sup>。

#### 1) 呼吸管理

誤嚥のおそれがある場合は気管内挿管を行う。換気が抑制されている場合には換気回数を補助する換気モードを用いて人工呼吸を行う。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

### 2) 循環管理

低血圧があり尿量が減少している場合には、輸液と昇圧薬投与を行う。

### 3) 催吐、胃洗浄、吸着剤

服用2時間以内であれば、催吐や胃洗浄を施行する。胃洗浄後、活性炭を胃管より注入し、その後、65%ソルビトールや塩類下剤を注入する。

### 4) 拮抗薬

ベンゾジアゼピン中毒はフルマゼニル（アネキセート®）で拮抗される。ただし、①フルマゼニルの作用時間は1時間程度で、ベンゾジアゼピンの血中濃度が高い患者では再び意識を失う場合がある、また②フルマゼニルの投与で全身性のけいれんや心室性期外収縮、不穏状態などを誘発することがあり、使用にあたって注意が必要である。

## 11. 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<sup>12,20)</sup>

中枢神経系に対する作用として一般症状、体温、そして呼吸・循環器系に対する作用として血圧、呼吸数、心電図などを、また、胃腸管運動、血液凝固系への影響などについてマウス、ラット、ウサギ、モルモット、イヌなどにロルメタゼパムを経口、静脈内投与、*in vitro*あるいは*in situ*の試験で検討した（経口：0.2～100mg/kg、静脈内：0.015～1.0mg/kg）。その結果、相当な高用量で自発運動の低下、筋弛緩などの中枢抑制作用、血圧、呼吸数、心拍数、心電図への影響などが認められた。

これら変化は、本剤の臨床用量（1mg～2mg）を考慮すると臨床薬理学的意義が比較的少ないものと考えられた。

#### (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<sup>21)</sup>

ロルメタゼパムのLD<sub>50</sub> (mg/kg)

投与経路	使用動物		マウス	
	雄	雌	雄	雌
経口	>10,000	>10,000	2,060	1,790
皮下	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000
腹腔内	7,230	6,250	1,440	780

#### (2) 反復投与毒性試験<sup>22,23)</sup>

ラットにロルメタゼパム（4、20、100、500mg/kg/日）を5週間経口投与したところ、主に認められた所見は、血清総コレステロール・リン脂質値の増加、肝重量増加及び肝細胞の肥大等であり、投与終了後、早期に回復した。（亜急性毒性）

ラットにロルメタゼパム（1.2、5、20、80mg/kg/日）を26週間経口投与したところ、主に認められた所見は、肝重量増加及び肝細胞の肥大等であり、その他、異常な変化は認められなかった。（慢性毒性）

#### (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<sup>24)</sup>

ラットにロルメタゼパム（1、10、100mg/kg）を経口投与したところ、10mg、100mg/kg投与群で、親動物の歩行失調、筋弛緩、傾眠、摂餌・摂水量の増加が認められたが、胎児はいずれ

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

---

の項目にも異常がなかった。(妊娠前・妊娠初期投与試験)

ラットにロルメタゼパム(1、10、100mg/kg)を経口投与したところ、100mg/kg投与群で出生児の周産期死亡数の増加が認められた。

また、ウサギにロルメタゼパム(0.5、5、50mg/kg)を経口投与したところ50mg/kg投与群で胚胎児死亡率の増加が認められた。(器官形成期投与試験)

ラットにロルメタゼパム(0.1、0.3、1、10、100mg/kg)を経口投与したところ、母獣は10mg/kg群以上で歩行失調、傾眠がみられ、出生児では1mg/kg群以上で化骨進行の遅延、乳母保育試験では100mg/kg群で出生児生存率の低下が認められた。(周産期・授乳期投与試験)

いずれの生殖試験にも催奇形性作用はみられず、胎児及び出生児にも、特異な所見が認められなかった。

### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

### (7) その他の特殊毒性

依存性試験<sup>25)</sup>

アカゲザル及びラットを用いた試験において、本剤の身体依存性ジアゼパム等他のベンゾジアゼピン系化合物よりも低く、精神依存性も同等かあるいは低かった。

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製剤：エバミール錠1.0

向精神薬、習慣性医薬品<sup>注1)</sup>、処方箋医薬品<sup>注2)</sup>

注1)：注意－習慣性あり

注2)：注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ロルメタゼパム

向精神薬、習慣性医薬品<sup>注1)</sup>、処方箋医薬品<sup>注2)</sup>

注1)：注意－習慣性あり

注2)：注意－医師等の処方箋により使用すること

### 2. 有効期間

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

小児の手のとどかない所に保管するよう指導すること。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり（日本語版・英語版）：あり

### 6. 同一成分・同効薬

ロラメット錠1.0（あすか製薬－武田薬品）

### 7. 国際誕生年月日

1980年2月7日（ドイツ）

### 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

製造販売承認年月日：1990年6月29日

承認番号：20200AMY00118

薬価基準収載年月日：1990年8月24日

販売開始年月日：1990年8月24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



## X. 管理的事項に関する項目

---

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：1999年3月3日

薬事法第14条第2項「承認拒否理由」のいずれにも該当しない

再評価結果通知年月日：2002年10月10日

薬事法第14条第2項「承認拒否理由」のいずれにも該当しない

### 11. 再審査期間

6年（平成2年6月29日～平成8年6月28日）

### 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）による「投与期間に上限が設けられている医薬品」に該当し、1回30日分を限度に投与の制限が設けられている。

### 13. 各種コード

販売名	包装単位、包装形態（容量）	HOT（13桁）番号	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）	レセプト 電算コード
エバミール錠1.0	10錠×10、PTP	1004007020101	1124010F1021	1124010F1021	611120118
	10錠×50、PTP	1004007020102			
	10錠×100、PTP	1004007020103			
	500錠バラ	1004007020201			

### 14. 保険給付上の注意

本剤は厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）に基づき、投薬は1回30日分を限度とされています。

# XI. 文 献

## 1. 引用文献

番号	書 誌 事 項	PMID	資料番号
1)	栗原雅直：臨床評価 16(4),661-685(1988)	-	B058716
2)	宮坂松衛：臨床精神医学 13(5),615-620(1984)	-	B068255
3)	伊藤 斎：薬理と治療 12,459-475(1984)	-	B058715
4)	筒井末春：薬理と治療 12(10),4813-4821(1984)	-	B054042
5)	宮坂松衛：臨床精神医学 14(8),1273-1286(1985)	-	B058696
6)	栗原雅直：臨床評価 14(1),109-132(1986)	-	B058697
7)	筒井末春：臨床と研究 63(3),934-944(1986)	-	B058717
8)	Dorow RG：Br J Clin Pharmacol 13,561-565(1982)	6121579	B058699
9)	小澤正樹：日本薬理学雑誌 98,399-408(1991)	-	B058606
10)	植木昭和：日本薬理学雑誌 86(2),145-163(1985)	-	B058700
11)	バイエル薬品社内資料〔薬効薬理〕(1977)	-	B066288
12)	大幡勝也：応用薬理 29(6),913-925(1985)	-	B058701
13)	小鳥居湛：臨床精神医学 14(6),991-1001(1985)	-	B058682
14)	バイエル薬品社内資料〔薬物動態〕(1985)	-	B066289
15)	Hümpel M：Clin Pharmacol Ther 28(5),673-679(1980)	6108174	B058678
16)	Hümpel M：Eur J Clin Pharmacol 21(5),421-425(1982)	6122580	B058670
17)	Hümpel M：Eur J Drug Metab Pharmacokinet 4(4),237-243(1979)	43806	B058607
18)	Kampf D：Clin Pharmacol Ther 30,77-85(1981)	6113073	B058677
19)	嶋津岳士：総合臨床 53(増刊),1214-1218(2004)	-	B058658
20)	大幡勝也：応用薬理 29(6),927-949(1985)	-	B058706
21)	中尾寿夫：薬理と治療 13(suppl 3),545-555(1985)	-	B058638
22)	岩井克己：薬理と治療 13(suppl 3),557-575(1985)	-	B058707
23)	岩井克己：薬理と治療 13(suppl 3),577-604(1985)	-	B058708
24)	児玉直己：薬理と治療 13(suppl 3),605-647(1985)	-	B058709
25)	柳田知司：実中研・前臨床研究報 11(1),21-31(1985)	-	B058710

## 2. その他の参考文献

特になし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤は9ヵ国で承認され、イタリア、スイス、ニュージーランドなど5ヵ国で発売されている（2021年2月時点）。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

#### 効能又は効果

不眠症

#### 用法及び用量

ロルメタゼパムとして、通常、成人には1回1～2mgを就寝前に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、高齢者には1回2mgを超えないこと。

#### 外国における発売状況（2023年11月現在）

国名	ニュージーランド
会社名	Bayer New Zealand Limited
販売名	Noctamid
剤形・規格	錠剤、 Noctamid 1.0mg.
発売日	1983年8月1日
効能・効果 用法・用量	<Therapeutic indications> Short-term treatment of insomnia (characterised by difficulty in falling asleep and frequent nocturnal awakenings). Noctamid is only indicated when the disorder is severe, disabling or subjecting the individual to extreme distress. <Dose and method of administration> In adults, treatment should be started with 1 mg lormetazepam as a single dose. Patients of advanced age should take 0.5 mg lormetazepam as a single dose. For patients with chronic respiratory insufficiency or hepatic insufficiency, a dose reduction should be considered. It is possible to double the dose in individual cases. The duration of treatment should be as short as possible. Generally it varies from a few days to two weeks with a maximum of four weeks, including gradual reduction of dose. In certain cases, extension beyond the maximum treatment period may be necessary; if so, it should not take place without re-evaluation of the patient's situation (see Special warnings and precautions for use, Duration of Treatment). Noctamid is to be taken with some liquid shortly before going to bed. Noctamid should not be given to patients under 18 years of age for insomnia without careful assessment of the need to do so. The single dose for patients under 18 years of age depends on the age, weight and general condition of the patient. The duration of treatment must be kept to a minimum

## XII. 参考資料

### 2. 海外における臨床支援情報

#### 妊婦に対する海外情報

本邦における電子添文「9.5 妊婦、9.6 授乳婦」の記載は以下のとおりであり、ニュージーランドでの記載、オーストラリア分類とは異なる。

#### 【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】

##### 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化合物の投与をうけ、出生した新生児に口唇裂（口蓋裂を伴うものを含む）等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 妊娠後期の女性にベンゾジアゼピン系化合物を投与したとき、新生児に哺乳困難、嘔吐、活動低下、筋緊張低下、過緊張、嗜眠、傾眠、呼吸抑制・無呼吸、チアノーゼ、易刺激性、神経過敏、振戦、低体温、頻脈等を起こすことが報告されている。なお、これらの症状は、離脱症状あるいは新生児仮死として報告される場合もある。また、ベンゾジアゼピン系化合物で新生児に黄疸の増強を起こすことが報告されている。

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化合物で報告されている。

##### 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。また、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことが他のベンゾジアゼピン系化合物（ジアゼパム）で報告されており、黄疸を増強する可能性がある。

#### 4.6 Fertility, pregnancy and lactation

##### *Use in Pregnancy*

Pregnancy Category C: “Medicines which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing harmful effects on the human foetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible”.

As a precaution, Noctamid should not be used during pregnancy, delivery and lactation. If Noctamid is prescribed to a woman of childbearing potential, she should be warned to contact her physician regarding discontinuation of Noctamid if she intends to become or suspects that she is pregnant.

If, for compelling medical reasons, Noctamid is administered during the late phase of pregnancy, or during labour and delivery, effects on the neonate, such as hypothermia, hypotonia, hypotension, moderate respiratory depression and sucking difficulties can be expected due to the pharmacological action of the compound.

Infants born to mothers who took Noctamid or other benzodiazepines chronically during the later stages of pregnancy may have developed physical dependence and may be at some risk of developing withdrawal symptoms in the postnatal period.

##### *Use in Lactation*

Since small amounts of the medicine may enter the breast-milk, Noctamid should not be administered to breast-feeding mothers. By calculation, 0.35% of the daily dose of a breast feeding mother could reach the newborn.

## XII. 参考資料

---

	分類
オーストラリア : An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	ベンゾジアゼピン類として、 category B3, C (2023年11月 時点)

参考：分類の概要

オーストラリア：An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy

B3: Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

C : Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

## 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

該当資料なし

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

### 2. その他の関連資料

該当資料なし

専用アプリ「添文ナビ<sup>®</sup>」で下記バーコードを読み取ると、最新の電子添文等を閲覧できます。

エバミール錠 電子添文



(01)14987341104716

「添文ナビ<sup>®</sup>」の使い方は下記URLをご参照ください。

[https://www.gs1.jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi\\_HowToUse.pdf](https://www.gs1.jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf)



**Bayer**

製造販売元 [文献請求先及び問い合わせ先]

**バイエル薬品株式会社**

大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001

<https://pharma.bayer.jp>

[コンタクトセンター]

0120-106-398

<受付時間> 9:00~17:30(土日祝日・当社休日を除く)

PP-NOC-JP-0021-12-12