

医薬品インタビューフォーム
日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

睡眠導入剤
ロルメタゼパム錠

エバミール[®]錠1.0
Evamyl[®] Tablets 1.0

®登録商標

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
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・ 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 丸石製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	丸石製薬株式会社 学術情報部 TEL 0120-014-561 FAX 06-6965-0900 受付時間：9：00～17：00（土日祝日、当社休日を除く） 医薬関係者向けホームページ https://www.maruishi-pharm.co.jp/medicalstaffs

本 IF は 2025 年 6 月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。
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。
専用アプリ「添文ナビ」で GS1 バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。



(01)14987211149106

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 P D F 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、P M D A）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、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．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦは、ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってＩＦを作成・提供するが、ＩＦの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やＩＦ作成時に記載し難い情報等については製薬企業のＭＲ等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、ＩＦの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、ＩＦが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、ＩＦの使用にあたっては、最新の添付文書をＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ⅴ.５．臨床成績」や「ⅩⅡ．参考資料」、「ⅩⅢ．備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

４．利用に際しての留意点

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

目 次

I. 概要に関する項目	1
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
6. RMPの概要	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）又は本質	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
III. 有効成分に関する項目	2
1. 物理化学的性質	2
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4
IV. 製剤に関する項目	4
1. 剤形	4
2. 製剤の組成	4
3. 添付溶解液の組成及び容量	4
4. 力価	4
5. 混入する可能性のある夾雑物	5
6. 製剤の各種条件下における安定性	5
7. 調製法及び溶解後の安定性	5
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	5
9. 溶出性	6
10. 容器・包装	6
11. 別途提供される資材類	6
12. その他	6
V. 治療に関する項目	6
1. 効能又は効果	6
2. 効能又は効果に関連する注意	6
3. 用法及び用量	6
4. 用法及び用量に関連する注意	7
5. 臨床成績	7
VI. 薬効薬理に関する項目	11
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	11
2. 薬理作用	11
VII. 薬物動態に関する項目	13
1. 血中濃度の推移	13
2. 薬物速度論的パラメータ	13
3. 母集団（ポピュレーション）解析	14
4. 吸収	14
5. 分布	14
6. 代謝	14
7. 排泄	15
8. トランスポーターに関する情報	15
9. 透析等による除去率	15
10. 特定の背景を有する患者	15
11. その他	15

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	16
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	17
8. 副作用	17
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	22
10. 過量投与	22
11. 適用上の注意	23
12. その他の注意	23
IX. 非臨床試験に関する項目	23
1. 薬理試験	23
2. 毒性試験	24
X. 管理的事項に関する項目	24
1. 規制区分	24
2. 有効期間	25
3. 包装状態での貯法	25
4. 取扱い上の注意	25
5. 患者向け資材	25
6. 同一成分・同効薬	25
7. 国際誕生年月日	25
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	25
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	25
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	25
11. 再審査期間	25
12. 投薬期間制限に関する情報	25
13. 各種コード	25
14. 保険給付上の注意	25
X I. 文献	26
1. 引用文献	26
2. その他の参考文献	26
X II. 参考資料	26
1. 主な外国での発売状況	26
2. 海外における臨床支援情報	27
X III. 備考	28
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	28
2. その他の関連資料	28

略語表

略語	略語内容
^{14}C -*	^{14}C で標識した*
^3H -*	^3H 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 ₅₀	50%有効用量
γ -GTP	ガンマーグルタミルトランスぺプチダーゼ
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 _i	結合阻害定数
LD ₅₀	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
pK _a	酸解離定数
RMP	医薬品リスク管理計画
$t_{1/2}$	消失半減期
$t_{\max}$	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（当時）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^{1,2)}及び抗けいれん作用と比較的弱い筋弛緩作用を示し³⁾、約 10 時間の消失半減期を有する⁴⁾。本剤は、1975 年にドイツ連邦共和国においてシエーリング 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。

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。

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。

2025 年 6 月 16 日付で丸石製薬株式会社がバイエル薬品株式会社から製造販売承認を承継し、販売している。

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。（「VI. 2. (2) 8) 終夜睡眠脳波に及ぼす影響」の項参照）
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）（「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照）
3. 本剤はベンゾジアゼピン ω 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）（「VI. 2. 薬理作用」の項参照）
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。（「VII. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照）
3. 重大な副作用として、依存性、刺激興奮、錯乱、呼吸抑制、炭酸ガスナルコーシス、一過性前向性健忘、もうろう状態（いずれも頻度不明）が報告されている。
主な副作用として、眠気、ふらつき、倦怠感（いずれも 5%以上）が報告されている。
副作用の詳細については、電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果を参照のこと。
（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

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、最適使用推進ガイドライン等	有無
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）

（2025 年 6 月 16 日時点）

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない（RMP 策定対象外の事例）

Ⅱ. 名称に関する項目

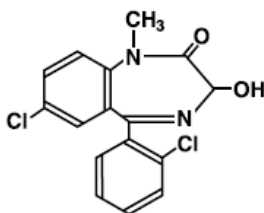
1. 販売名

- (1) 和 名 エバミール錠 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、INN)
(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: $C_{16}H_{12}Cl_2N_2O_2$
分子量: 335.18

5. 化学名 (命名法) 又は本質

化学名: (±)-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

一般名: ロルメタゼパム 開発記号: SHF312

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。

(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°C (分解)

(5) 酸塩基解離定数

pK_{a1} : 約 0.5

pK_{a2} : 約 13.0

(6) 分配係数

ロルメタゼパムの分配係数 (25°C)

pH	0.6	1.2	1.9	3.0	7.1	11.2	11.8	12.8	13.4
分配係数 (<i>n</i> -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)

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 ヶ月	無色硬質 ガラス瓶（閉せん）	規格内
苛酷試験	加温	40℃	6 ヶ月	無色硬質 ガラス瓶（閉せん）	規格内
		50℃	6 ヶ月		規格内
	加湿	40℃・75%	6 ヶ月	無色硬質 ガラス瓶（閉せん）	規格内
	光	室内散乱光	24 ヶ月	無色硬質 ガラス瓶（閉せん）	規格内
		蛍光灯 (約 1800 lx)	108 万 lx・hr 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解液中での安定性

	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。

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	白色の懸濁液	99.2	a
			20 日	黄色の懸濁液	89.1	b
	80℃		試験開始時	白色の懸濁液	99.2	a
			16 時間	黄色の懸濁液	87.9	b
中性	37℃	無色ガラス アンプル	試験開始時	白色の懸濁液	99.3	a
			20 日	白色の懸濁液	101.1	b
	80℃		試験開始時	白色の懸濁液	100.0	a
			20 日	白色の懸濁液	99.3	b
アルカリ性	37℃	無色ガラス アンプル	試験開始時	白色の懸濁液	99.5	a
			20 日	白色の懸濁液	100.4	b
	80℃		試験開始時	白色の懸濁液	99.5	a
			3 日	白色の懸濁液	84.3	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
- ・炎色反応
- ・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

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

(3) 識別コード

販売名	エバミール錠 1.0
本体表示 表面	
PTP シート	CF

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	エバミール錠 1.0
有効成分	1 錠中 ロルメタゼパム 1.0mg
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

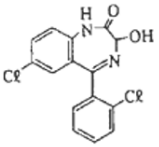
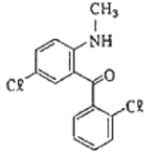
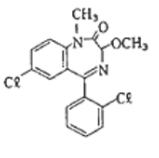
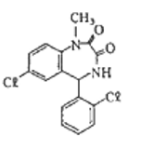
3. 添付溶解液の組成及び容量

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

混入する可能性のある夾雑物				
夾雑物	類縁物質 (ロラゼパム)	類縁物質 I ¹⁾ (ベンゾフェノン体)	酸分解物 II ²⁾ 、光による 主分解物 ³⁾ (メキシ体)	アルカリによる主分解物 ⁴⁾ (ジケトン体)
化学名	7-Chloro-5-(2-Chlorophenyl)- 3-hydroxy-1H-1,4-benzo- diazepin-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			 (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。	
分子式	C ₁₅ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ O ₂	C ₁₄ H ₁₁ Cl ₂ NO	C ₁₇ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₂	C ₁₆ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₂
分子量	321.16	280.15	349.22	335.19

1)、2) 2mol/L 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) 0.2mol/L 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 ヶ月	最終包装*	規格内
苛酷試験	加温	40℃	6 ヶ月	PTP 包装	規格内
		40℃	6 ヶ月	PTP 包装	規格内
	加湿	40℃、75%	6 ヶ月	無色硬質ガラス瓶 (開せん)	規格内
			6 ヶ月	PTP 包装	規格内
	光	室内散乱光	24 ヶ月	PTP 包装	規格内
		蛍光灯 (約 1800 lx)	108 万 lx・hr 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

分割後の安定性 (分割方法：錠剤カッター及びはさみ)

試験項目	規格	試験開始時	1 ヶ月	2 ヶ月
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

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 (物理化学的変化)

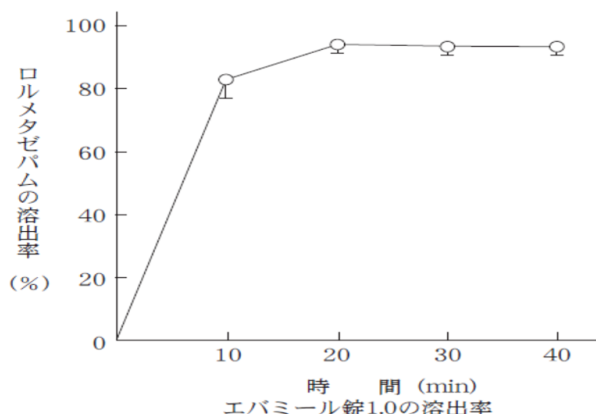
該当資料なし

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]

〈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（バラ包装）：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

該当資料なし

12. 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

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⁵⁾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

該当資料なし（本剤は 2009 年 4 月以前の承認品目である）

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

①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⁶⁾。

②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なかった（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⁷⁾。

③16 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⁸⁾。

注）本剤の用法及び用量は「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。」である。

(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⁵⁾

目的：本剤の 1mg と 2mg（固定用量）の比較、及びニトラゼパム（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（国内）
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
主な除外基準	・不眠質問表に正確な記載のできない患者 ・急性狭隅角緑内障患者 ・重症筋無力症患者 ・重篤な心、肺、肝、腎機能障害のある患者 等
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	概括評価： 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。
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（Tukey test、U test）
結 果	全般改善度は、本剤 2mg 群と N 群の間に有意差（$p<0.001$、Tukey 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（$p<0.01$、Tukey test）が認められた。 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（$p<0.05$、U test）が認められた。 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。

②比較試験（対照薬ニトラゼパムとの比較）⁹⁾

目的：本剤 1mg のニトラゼパム（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（国内）
対 象	不眠症患者 本剤 1mg 群 86 例、N 群 85 例
主な登録基準	・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 ・原則として 15～60 歳 ・1 週以上睡眠薬を使用していない 等
主な除外基準	・睡眠調査表に正確な記載のできない患者 ・筋無力症、急性狭隅角緑内障を有する患者 ・重篤な心、肺、肝、腎機能障害のある患者 等
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	全般改善度（1、2 週目に 6 段階評価） 概括安全度（2 週目に 4 段階評価） 有用度（2 週目に 6 段階評価）等
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 Mann-Whitney U test を用い、出現率の比較は χ^2 test を用いた。
結 果	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。 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（$p<0.01$、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。

	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。
--	---

③比較試験（対照薬フルラゼパムとの比較）¹⁰⁾

目的：本剤 1mg のフルラゼパム（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（国内）
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 χ^2 test、Fisher 直接確率テストを用いた。
結 果	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。 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（ $p<0.05$ 、 χ^2 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。 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。 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。

④比較試験（対照薬ハロキサゾラムとの比較）¹¹⁾

目的：本剤 1mg のハロキサゾラム（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（国内）
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 χ^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

(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^{5,9,10,11)}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) 総合改善度

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

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。

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誘導体

一般名：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

情動に關与する大脳辺縁系及び視床・視床下部

作用機序

ロルメタゼパムは、脳膜受容体標品を用いた受容体親和性試験において、ベンゾジアゼピン受容体に対し高い親和性を示しており¹²⁾、他のベンゾジアゼピン系化合物と同様に GABA 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ている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

ロルメタゼパムは、既存のベンゾジアゼピン系化合物と類似の薬理作用スペクトルを有しており、ジアゼパムよりも強力な睡眠増強作用（マウス）¹⁾、抗不安作用（ラット）¹⁾、鎮静作用（マウス）²⁾ とジアゼパムより弱い筋弛緩作用（マウス）³⁾ を示した。

1) 睡眠増強作用¹⁾

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（ED₅₀=0.4mg/kg）。

2) 抗不安作用¹⁾

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（0.1～1.0mg/kg、最小有効量=0.5mg/kg）。

3) 鎮静作用²⁾

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=0.05mg/kg）。

4) 抗けいれん作用³⁾

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（ED₅₀=3.8mg/kg）。

5) 協調運動障害作用¹⁾

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：1～10mg/kg、ED₅₀=4.6mg/kg、ラット：2.5～10mg/kg、ED₅₀=4.0mg/kg）。

6) 筋弛緩作用¹³⁾

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=10mg/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。

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
ブロチゾラム	1.0	3.2	3.0
ゾピクロン	100.0	>180	—

* $\frac{\text{筋弛緩作用の最小作用量}}{\text{睡眠増強作用の最小作用量}}$

7) ベンゾジアゼピン受容体サブタイプに対する親和性¹³⁾

ロルメタゼパムは $\omega 1$ 受容体への親和性が高い。（ラット）

[³H]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=10nM）、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=29nM）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

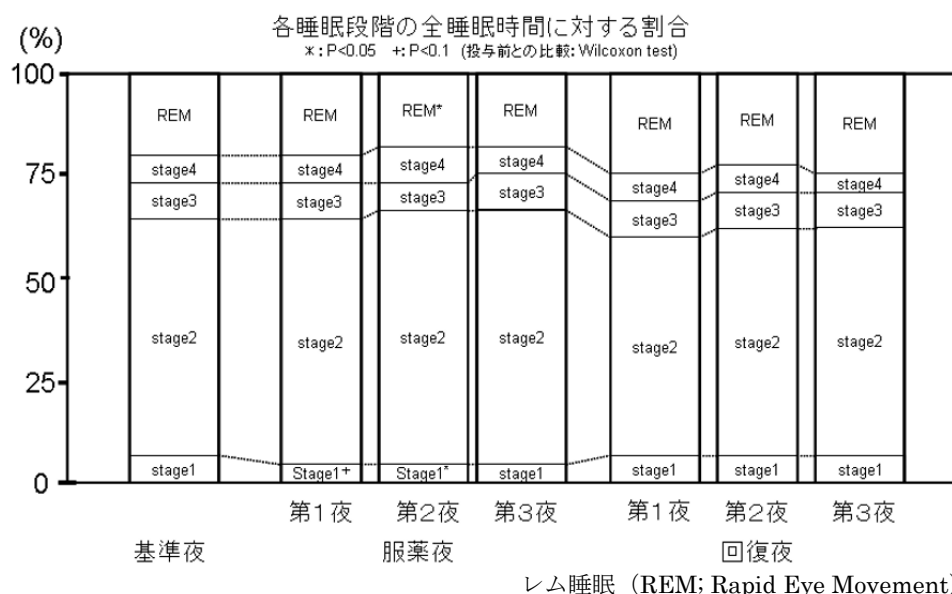
ゼパムやジアゼパムは小脳膜 $\omega 1$ 型受容体及び脊髄膜 $\omega 2$ 型受容体いずれにもほぼ等しい親和性で結合した。

ラット小脳、脊髄、腎臓膜標本に結合した $[^3\text{H}]$ 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

ロルメタゼパム 2mg を健康男子 (6 名) に経口投与したところ、入眠潜時及び中途覚醒時間の減少、全睡眠時間の増加が認められた。また、睡眠の各段階に対しては、Stage1 及びレム睡眠を軽度減少させたが、徐波睡眠 (Stage3、4) には影響を及ぼさなかった¹⁴⁾。



(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

< 参考 >¹⁴⁾

ロルメタゼパム 2mg を 3 日間服用した健康男子 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

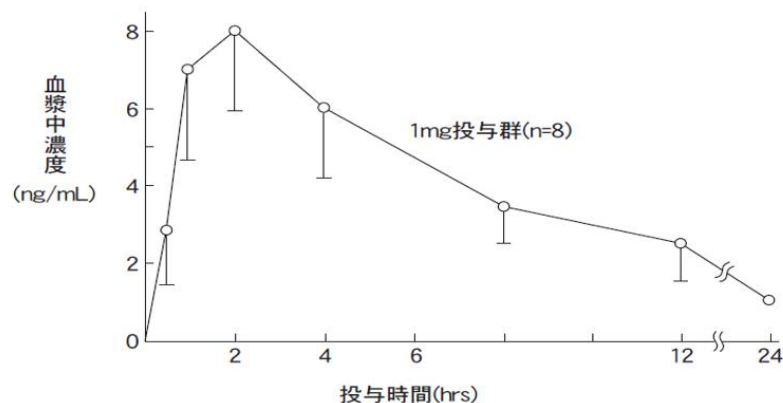
(1) 治療上有効な血中濃度

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

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⁴⁾。



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

(外国人データ)

ロルメタゼパム 1mg 単回経口投与後の薬物動態試験結果¹⁵⁾ (健康成人 6 例)

T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (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

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

(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、健康成人 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¹⁵⁾

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¹⁶⁾

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

(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

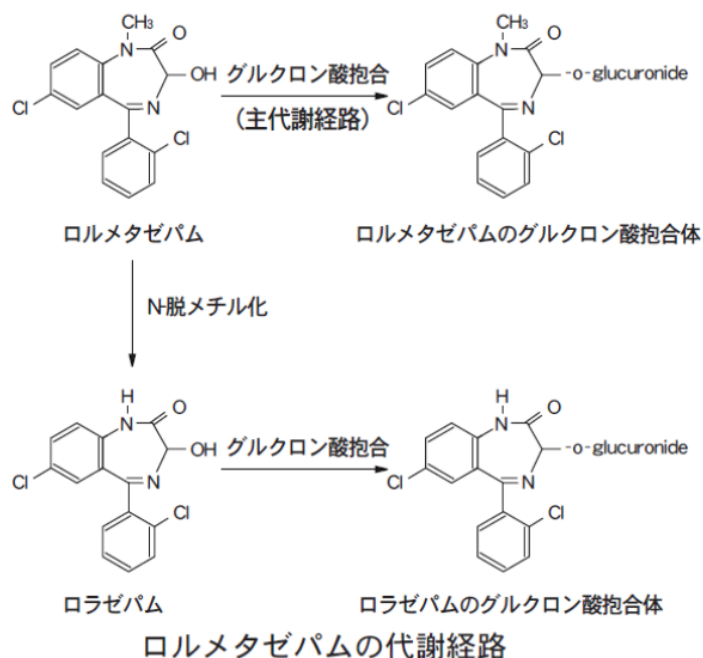
91.4% (ヒト血漿) (外国人データ)

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路¹⁷⁾

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¹⁵⁾

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¹⁷⁾

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)

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⁴⁾。

<参考>¹⁷⁾

健常男子 5 名に ¹⁴C 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。¹⁴C-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>¹⁸⁾

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。

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]

(解説)

8.2「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 (11.1.1)」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 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。

(解説)

9.1.1「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 (11.1.3)」の項参照

(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)

9.2 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)

9.3 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)

9.8 一般に高齢者では、運動失調等の副作用が発現しやすい。

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

10.2 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、 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。

(解説)

11.1.2「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由（8.2）」の項参照

11.1.3「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者（9.1.1）」の項参照

(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、γ-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

◆副作用頻度一覧表等

・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^{5,9,10,11)} 1,5-7)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。（「Ⅴ. 5. (7) その他」の項参照）

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）
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（再審査期間）
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）
痒痒感	1（0.02）
発 疹	3（0.05）
丘 疹	1（0.02）
蕁麻疹	1（0.02）
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）

副作用の種類	件数（発現率）
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）
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	3.2
	65～	3.5
	未記載	—

要 因		副作用発現率 (%)
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
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. 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。

（解説）

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¹⁹⁾。

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。

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. 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^{3,20)}

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²¹⁾

ロルメタゼパムの LD₅₀ (mg/kg)

使用動物 投与経路	ラット		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^{22,23)}

亜急性毒性

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。

慢性毒性

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。

(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²⁴⁾

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、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、胎児はいずれの項目にも異常がなかった。

器官形成期投与試験

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。

周産期・授乳期投与試験

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。

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²⁵⁾

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（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）

有効成分：ロルメタゼパム

向精神薬（第三種向精神薬）

習慣性医薬品（注意－習慣性あり）

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

20. 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：あり
くすりのしおり：あり（日本語版・英語版）

6. 同一成分・同効薬
同一成分薬：ロラメット®錠 1.0

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

履歴	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
エバミール錠1.0	1990年6月29日	20200AMY00118	1990年8月24日	1990年8月24日
製造販売承認承継	2025年6月16日	〃	〃	2025年6月16日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容
該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日 1999年3月3日

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第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハまで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

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第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間
6年（1990年6月29日～1996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る

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品コード （YJコード）	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
エバミール錠1.0	1124010F1021	1124010F1021	100400703	611120118

14. 保険給付上の注意
該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 植木昭和：日薬理誌, 1985 ; 86 (2) : 145-163 [M1380006]
- 2) 社内資料：薬効薬理
- 3) 大幡勝也：応用薬理, 1985 ; 29 (6) : 913-925 [M1380007]
- 4) 社内資料：薬物動態
- 5) 栗原雅直：臨床評価, 1988 ; 16 (4) : 661-685 [M1380002]
- 6) 宮坂松衛：臨床精神医学, 1984 ; 13 (5) : 615-620 [M1380009]
- 7) 伊藤 斎：薬理と治療, 1984 ; 12 : 459-475 [M1380010]
- 8) 筒井末春：薬理と治療, 1984 ; 12 (10) : 4813-4821 [M1380011]
- 9) 宮坂松衛：臨床精神医学, 1985 ; 14 (8) : 1273-1286 [M1380001]
- 10) 栗原雅直：臨床評価, 1986 ; 14 (1) : 109-132 [M1380003]
- 11) 筒井末春：臨床と研究, 1986 ; 63 (3) : 934-944 [M1380004]
- 12) Dorow R. et al.: Psychopharmacology Suppl., 1984; 105-118 (PMID: 6147835) [M1380005]
- 13) 小澤正樹：日本薬理学会雑誌, 1991 ; 98 (5) : 399-408 [M1380013]
- 14) 小鳥居湛：臨床精神医学, 1985 ; 14 (6) : 991-1001 [M1380008]
- 15) Hümpel M: Clin Pharmacol Ther, 1980 ; 28 (5) : 673-679 (PMID: 6108174) [M1380014]
- 16) Hümpel M: Eur J Clin Pharmacol, 1982 ; 21 (5) : 421-425 (PMID: 6122580) [M1380015]
- 17) Hümpel M : Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 1979 ; 4 (4) : 237-243 (PMID : 43806) [M1380016]
- 18) Kampf D : Clin Pharmacol Ther, 1981 ; 30 : 77-85 (PMID : 6113073) [M1380017]
- 19) 嶋津岳士：総合臨床, 2004 ; 53 (増刊) : 1214-1218 [M1380018]
- 20) 大幡勝也：応用薬理, 1985 ; 29 (6) : 927-949 [M1380019]
- 21) 中尾寿夫：薬理と治療, 1985 ; 13 (suppl 3) : 545-555 [M1380020]
- 22) 岩井克己：薬理と治療, 1985 ; 13 (suppl 3) : 557-575 [M1380021]
- 23) 岩井克己：薬理と治療, 1985 ; 13 (suppl 3) : 577-604 [M1380022]
- 24) 児玉直己：薬理と治療, 1985 ; 13 (suppl 3) : 605-647 [M1380023]
- 25) 柳田知司：実中研・前臨床研究報, 1985 ; 11 (1) : 21-31 [M1380024]

2. その他の参考文献

該当資料なし

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

出典	ニュージーランドの添付文書(2019年2月)
会社名	Bayer New Zealand Limited
販売名	NOCTAMID® lormetazepam 1.0 mg tablet.
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
--	--

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報

日本の電子添文の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項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。

本邦における使用上の注意

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。

(NOCTAMID® lormetazepam 1.0 mg tablet. : Bayer New Zealand Limited, 2019 年 2 月)

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.

オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

Benzodiazepines (ベンゾジアゼピン類) として : Category B3, C

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.

(2025 年 6 月時点)

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

