


## 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 2013 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<sup>®</sup>

剤 形	錠剤（素錠）
製 剤 の 規 制 区 分	向精神薬 習慣性医薬品 処方箋医薬品 <sup>注)</sup> 注) 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 ・ 発 売 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 発 売 年 月 日：1990 年 8 月 24 日
開 発 ・ 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  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 IF は 2019 年 9 月改訂（第 13 版）の添付文書の記載に基づき作成した。  
最新の添付文書情報は，PMDA ホームページ <http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

## IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（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、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

### 2. IF とは

IF は「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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

#### [IF の様式]

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 ..... 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 ..... 1

## II. 名称に関する項目

1. 販売名
  - (1) 和 名 ..... 2
  - (2) 洋 名 ..... 2
  - (3) 名称の由来 ..... 2
2. 一般名
  - (1) 和 名 (命名法) ..... 2
  - (2) 洋 名 (命名法) ..... 2
  - (3) ステム ..... 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

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

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形
  - (1) 剤形の区別, 外観及び性状 ..... 6
  - (2) 製剤の物性 ..... 6
  - (3) 識別コード ..... 6
  - (4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等 ..... 6
2. 製剤の組成
  - (1) 有効成分 (活性成分) の含量 ..... 6
  - (2) 添加物 ..... 6
  - (3) その他 ..... 6
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意 ..... 6
4. 製剤の各種条件下における安定性 ..... 7
5. 調製法及び溶解後の安定性 ..... 7
6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化) ..... 7
7. 溶出性 ..... 7
8. 生物学的試験法 ..... 7
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 ..... 7

10. 製剤中の有効成分の定量法 ..... 7
11. 力 価 ..... 7
12. 混入する可能性のある夾雑物 ..... 8
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 ..... 8
14. その他 ..... 8

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 ..... 9
2. 用法及び用量 ..... 9
3. 臨床成績
  - (1) 臨床データパッケージ ..... 9
  - (2) 臨床効果 ..... 10
  - (3) 臨床薬理試験 ..... 10
  - (4) 探索的試験 ..... 10
  - (5) 検証的試験 ..... 11
  - (6) 治療的使用 ..... 11

## 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 ..... 12
2. 薬理作用
  - (1) 作用部位・作用機序 ..... 12
  - (2) 薬効を裏付ける試験成績 ..... 12
  - (3) 作用発現時間・持続時間 ..... 14

## 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 ..... 15
  - (2) 最高血中濃度到達時間 ..... 15
  - (3) 臨床試験で確認された血中濃度 ..... 15
  - (4) 中毒域 ..... 15
  - (5) 食事・併用薬の影響 ..... 15
  - (6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因 ..... 15
2. 薬物速度論的パラメータ
  - (1) 解析方法 ..... 16
  - (2) 吸収速度定数 ..... 16
  - (3) バイオアベイラビリティ ..... 16
  - (4) 消失速度定数 ..... 16
  - (5) クリアランス ..... 16
  - (6) 分布容積 ..... 16
  - (7) 血漿蛋白結合率 ..... 16
3. 吸 収 ..... 16
4. 分 布
  - (1) 血液-脳関門通過性 ..... 16
  - (2) 血液-胎盤関門通過性 ..... 16
  - (3) 乳汁への移行性 ..... 16
  - (4) 髄液への移行性 ..... 16
  - (5) その他の組織への移行性 ..... 16

5. 代謝	(2) 副次的薬理試験	26
(1) 代謝部位及び代謝経路	(3) 安全性薬理試験	26
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	(4) その他の薬理試験	26
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	2. 毒性試験	
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	(1) 単回投与毒性試験	26
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	(2) 反復投与毒性試験	26
6. 排泄	(3) 生殖発生毒性試験	26
(1) 排泄部位及び経路	(4) その他の特殊毒性	27
(2) 排泄率		
(3) 排泄速度		
7. トランスポーターに関する情報		
8. 透析等による除去率		
<b>VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目</b>	<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	
1. 警告内容とその理由	1. 規制区分	28
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	2. 有効期間又は使用期限	28
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	3. 貯法・保存条件	28
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	4. 薬剤取扱い上の注意点	
5. 慎重投与内容とその理由	(1) 薬局での取扱い上の留意点について	28
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	28
7. 相互作用	(3) 調剤時の留意点について	28
(1) 併用禁忌とその理由	5. 承認条件等	28
(2) 併用注意とその理由	6. 包装	28
8. 副作用	7. 容器の材質	28
(1) 副作用の概要	8. 同一成分・同効薬	29
(2) 重大な副作用と初期症状	9. 国際誕生年月日	29
(3) その他の副作用	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	29
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	11. 薬価基準収載年月日	29
(5) 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	12. 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	29
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	29
9. 高齢者への投与	14. 再審査期間	29
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	29
11. 小児等への投与	16. 各種コード	29
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	17. 保険給付上の注意	29
13. 過量投与		
14. 適用上の注意	<b>XI. 文献</b>	
15. その他の注意	1. 引用文献	30
16. その他	2. その他の参考文献	30
	<b>XII. 参考資料</b>	
	1. 主な外国での発売状況	31
	2. 海外における臨床支援情報	31
	<b>XIII. 備考</b>	
	その他の関連資料	32
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>		
1. 薬理試験		
(1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)		26

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

エバミール錠 1.0 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，睡眠増強作用およ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．

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 健常者を対照とした第 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. 13 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. 10～11 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. 12～13 参照）
- (4) 本剤は肝の代謝過程においてグルクロン抱合化が行われ，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. 16 参照）

## 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

Evamy1<sup>®</sup>

(3) 名称の由来

特になし

### 2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ロルメタゼパム (JAN)

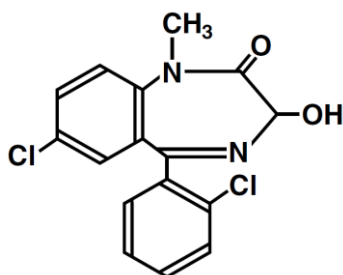
(2) 洋名 (命名法)

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<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)

(±)-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

治験番号: SHF312

### 7. 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

白色～淡黄色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

ロルメタゼパムの溶解性

測定温度:20℃

溶 媒	本品 1g を溶かすのに要する 溶媒量 (mL)	日局表現
クロロホルム	7.6	溶けやすい
メタノール	95.5	やや溶けにくい
氷酢酸	91.9	やや溶けにくい
無水酢酸	72.7	やや溶けにくい
アセトン	53.5	やや溶けにくい
エタノール	238	溶けにくい
エーテル	782	溶けにくい
水	>1×10 <sup>4</sup>	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

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 :  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  (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)	変化なし	
苛酷試験	加温	40℃	6 ヶ月	無色硬質 ガラス瓶 (閉せん)	変化なし
		50℃	6 ヶ月		3 ヶ月目より溶状が無 色透明から微黄色澄明 に変化した
	加湿	40℃・75%	6 ヶ月	無色硬質 ガラス瓶 (閉せん)	変化なし
	光	室内散乱光	24 ヶ月	無色硬質 ガラス瓶 (閉せん)	変化なし
		蛍光灯 (約 1800 ルクス)	108 万 Lxhr 照射	無色 ペトリ皿	結晶性の粉末が白色か ら微黄白色に着色し、 溶状が無色澄明から微 黄色澄明に変化した。

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 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

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

4. 有効成分の定量法

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, 外観及び性状

区別：素錠

外観及び性状：白色の割線入り素錠※

販売名	外形			直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (g)
	表面	裏面	側面			
エバミール錠 1.0				7.0	2.4	0.12

※：含量均一性試験、溶出試験、安定性試験にて適合

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

#### (2) 製剤の物性

硬度：5～6kg

局外規「ロルメタゼパム 1mg 錠」による。

#### (3) 識別コード



#### (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

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量

1錠中ロルメタゼパム 1.0mg を含有する。

#### (2) 添加物

保存剤, 賦形剤, 安定剤, 溶媒, 溶解補助剤, 基剤等添加物として乳糖水和物, 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を含有する。

#### (3) その他

特になし

### 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

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°C, 75%	24 ヶ月	最終包装*	変化なし
苛酷試験	加温	40°C	6 ヶ月	PTP 包装	変化なし
		40°C	6 ヶ月	PTP 包装	変化なし
	加湿	40°C, 75%	6 ヶ月	無色硬質ガラス瓶 (開せん)	変化なし
			6 ヶ月	PTP 包装	変化なし
	光	室内散乱光	24 ヶ月	PTP 包装	変化なし
		蛍光灯 (約 1800 ルクス)	108 万 Lxhr 照射	ガラス製ペトリ皿	変化なし

\*PTP 包装を紙箱包装したもの

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)

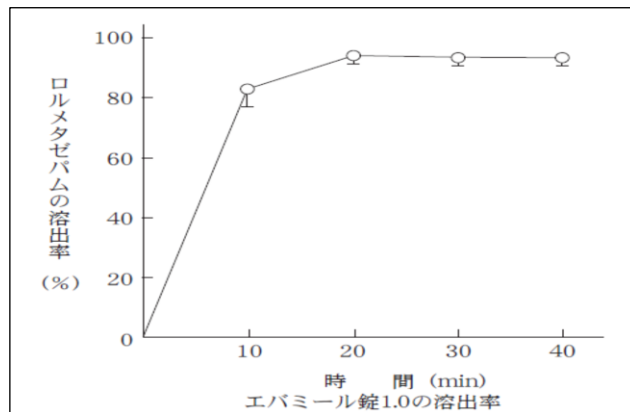
該当資料なし

7. 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。



8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- ・定性反応
- ・呈色反応
- ・液体クロマトグラフィー
- ・炎症反応

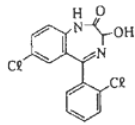
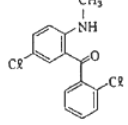
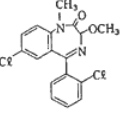
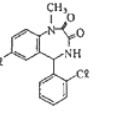
10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. カ 価

該当しない

12. 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 1 <sup>1)</sup> (ベンゾフェノン体)	酸分解物 2 <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-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			 <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>19</sub> H <sub>16</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>18</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

13. 注意が必要な容器・外観が  
特殊な容器に関する情報

特になし

14. その他

特になし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

不眠症

### 2. 用法及び用量

#### 1) 用法・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。

#### 用法・用量に関する使用上の注意

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。

#### 2) 最大使用投与量・投与期間

該当資料なし

#### 3) 小児用量

乳児、幼児、小児に対する安全性は確立していない。  
(使用経験が少ない)

#### 4) 高齢者用量

1回2mgを超えないこと。

一般的に高齢者では、運動失調の副作用が発現しやすいので、高齢者に使用する場合は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。

#### 5) 臓器障害時の投与量

該当資料なし

#### 6) 透析時の補正投与量

該当資料なし

#### 7) 特殊患者群に対する注意

特になし

#### 8) 特別な投与方法

特になし

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

## (2) 臨床効果

国内延べ 176 施設において実施された二重盲検試験を含む臨床試験の成績は次のとおりであった。

### 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

## (3) 臨床薬理試験

該当資料なし

## (4) 探索的試験

本剤の有効性ならびに安全性を確認するとともに、二重盲検試験の用量選定を目的として、精神科、内科および心療内科で試験が実施された。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、0.5mg あるいは 2mg ないし 3mg を投与した。

その結果、不眠症患者 43 例に本剤 1mg を 2 週間にわたり投与した試験で改善率は第 1 週で 89.7%，第 2 週で 96.6% 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 に増量した群の改善率は第 1 週では 66.7% とやや低かったが、2 週間後には 88.9% と増量により満足すべき効果が得られた。副作用としては、第 1 週 18.6%，第 2 週 20.9% 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。いずれも重篤なものはなく、副作用のため投薬を中止したものはなかった。<sup>1)</sup>

神経科または精神科で治療中の不眠症患者 68 例に本剤 0.5mg, 1mg を 1 週間投与し、有効性、安全性を検討した。本剤 0.5mg は 1mg と比べ軽度改善以上の改善率が低かったが、1～2mg の範囲では満足しうる臨床効果が期待できた。副作用は軽度副作用 3 例、減量を必要とする副作用 1 例、中止を必要とする副作用 4 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>2)</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)

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験<sup>3)</sup>

試験デザイン	ダブルブライマーを用いた3群間の二重盲検比較試験
対照	精神科の入院および外来患者
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 391 例
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 重症筋無力症患者 重篤な心、肺、肝、腎機能障害のある患者
試験方法	各々の患者にロルメタゼパム 1mg、ロルメタゼパム 2mg またはニトラゼパム 5mg のいずれかをランダムに割り付け。 1日1回就寝前30分ごろに経口投与した。投与期間は原則として1週間(連日)
主要評価項目	不眠質問表(患者用): 寝つき、睡眠時間、熟眠感、途中覚醒、夢、覚醒時期、覚醒時の気分・身体 医師調査表: 睡眠内容、覚醒時および日中の状態、随伴症状、副作用、基礎疾患に対する影響、概括評価(睡眠内容改善度、持越し効果、全般改善度、概括安全度、有用度)
結果	全般的改善度、有用度、睡眠内容改善度はロルメタゼパム 2mg がニトラゼパム 5mg よりも有意に優れ(p<0.01, Tukey-kramer 検定)、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。また、副作用、基礎疾患に対する影響などは、3群間に有意差が認められなかった。なお、ロルメタゼパム 1mg とニトラゼパム 5mg においてはいずれの評価項目においても有意差が認められなかった。
結論	ロルメタゼパム 1~2mg は用量依存性に効果を示し、標準薬ニトラゼパム 5mg と比べロルメタゼパム 1mg はほぼ同等、ロルメタゼパム 2mg は有意に優れることが確認された。

2) 比較試験

精神神経科での不眠症に対するロルメタゼパム 1mg (86 例) とニトラゼパム 5mg (85 例) の2週間投与の二重盲検試験<sup>4)</sup>、神経科、精神科における不眠、神経症、うつ症、うつ状態、その他に対するロルメタゼパム 1mg (77 例) と塩酸フルラゼパム 15mg (73 例) との1週間投与の二重盲検試験<sup>5)</sup>および内科・心療内科の各種睡眠障害を対象としたロルメタゼパム 1mg (84 例) とハロキサゾラム 10mg (82 例) との1週間投与の二重盲検試験<sup>6)</sup>でロルメタゼパム 1mg は確実な睡眠効果が認められ比較製剤との間に有効性、安全性において有意差が認められなかった。

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

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(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

該当しない



## 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）

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および視床・視床下部

作用機序<sup>7,8)</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>9)</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>9)</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>10)</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>11)</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>9)</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>8)</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。

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*
ロルメゼパム	1.0	100	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>8)</sup>

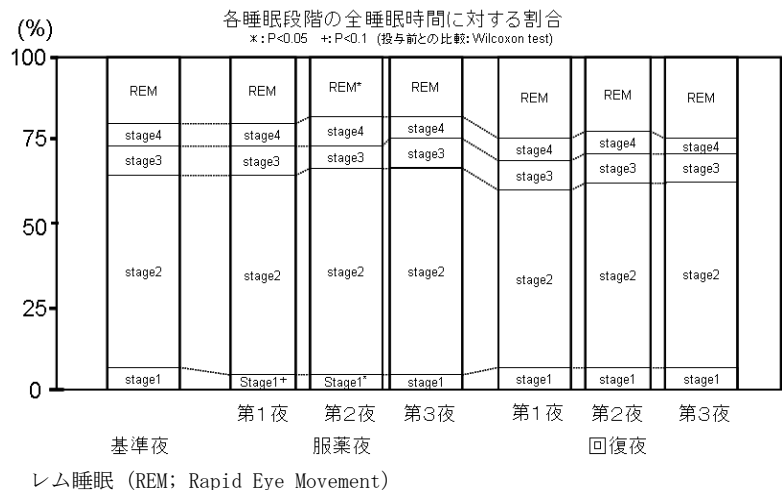
ロルメタゼパムは $\omega 1$ 受容体への親和性が高い。(ラット)  
[<sup>3</sup>H]フルマゼニルを用いた結合置換試験において、ロルメタゼパムは小脳膜標品の $\omega 1$ 型受容体に強く結合し( $K_i=10nM$ )、その結合親和性はフルニトラゼパムに比べ約3倍、ジアゼパムに比べ約11倍高かった。ロルメタゼパムは脊髄膜標品の $\omega 2$ 型受容体へも結合し、その結合親和性( $K_i=29nM$ )は小脳膜標品への親和性の1/3であった。他方、フルニトラゼパムやジアゼパムは小脳膜 $\omega 1$ 型受容体および脊髄膜 $\omega 2$ 型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>12)</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。



(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

(参考)<sup>12)</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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

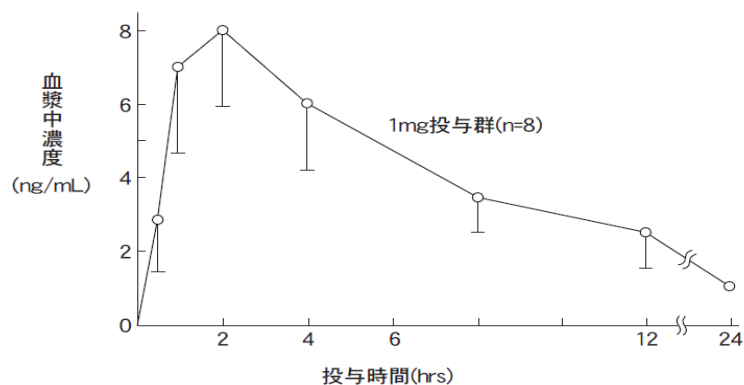
(2) 最高血中濃度到達時間<sup>13)</sup>

投与後 1~2 時間

(3) 臨床試験で確認された  
血中濃度

#### 単回投与<sup>13)</sup>

健常成人男子 (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常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>14)</sup> (健常成人 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 (外国データ)。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団 (ポピュレーション)  
解析により判明した薬物体内動態変動要因

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) バイオアベイラビリティ<sup>14)</sup>

73% (1mg 単回経口投与, 健常成人 6 例) (外国データ)

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス<sup>14)</sup>

311mL/min (1mg 単回経口投与, 健常成人 6 例) (外国データ)

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

91.4% (ヒト血漿) (外国データ)

## 3. 吸 収

吸収部位：胃腸管

## 4. 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>15)</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および抱合体は母体への投与量の 0.35%であった。(外国データ)

(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

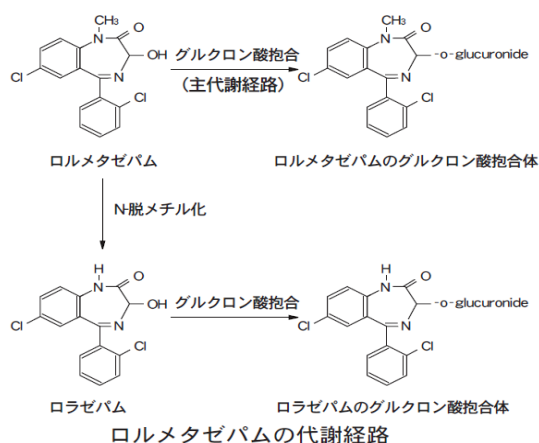
該当資料なし

## 5. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路<sup>16)</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。(外国データ)



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	該当資料なし
(3) 初回通過効果の有無及び その割合 <sup>14)</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) (外国データ)
(4) 代謝物の活性の有無及び 比率 <sup>16)</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) (外国データ)
(5) 活性代謝物の速度論的 パラメータ	該当資料なし
6. 排泄	
(1) 排泄部位及び経路	主に腎
(2) 排泄率 <sup>13)</sup>	健常成人 8 名にロルメタゼパム 1mg を経口投与時の尿中排泄率は排泄率として 24 時間後で 68%であったと報告されている。 (参考) <sup>16)</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、血漿中の総放射能およ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。(外国データ)
(3) 排泄速度	該当資料なし (参考) <sup>16)</sup> 排泄半減期約 13 時間 ( <sup>14</sup> C-標識ロルメタゼパム 2mg, 経口投与) (外国データ)
7. トランスポーターに関する情報	該当資料なし
8. 透析等による除去率	<ul style="list-style-type: none"> <li>・腹膜透析 該当資料なし</li> <li>・血液透析 (参考)<sup>17)</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および透析未実施期間中の未変化体およ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。(外国データ)</li> <li>・直接血液灌流 該当資料なし</li> </ul>

## 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

該当せず

### 2. 禁忌内容とその理由 （原則禁忌を含む）

#### ■禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

（解説）

- (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) 筋弛緩作用により症状を悪化させるおそれがある。

#### ■原則禁忌

（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）

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場合

[炭酸ガスナルコーシスを起こしやすい]

### 3. 効能又は効果に関連する 使用上の注意とその理由

該当しない

### 4. 用法及び用量に関連する 使用上の注意とその理由

#### 用法・用量に関連する使用上の注意

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. 慎重投与内容とその理由

類薬を服用して就寝後、睡眠途中において一時的に起床した際の出来事を記憶していない症例が報告されている。

#### 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 衰弱患者  
[作用が強くあらわれるおそれがある]
- (2) 心障害のある患者  
[症状が悪化するおそれがある]
- (3) 肝障害、腎障害のある患者  
[排泄が遅延するおそれがある]
- (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]

6. 重要な基本的注意と  
その理由及び処置方法

<p><b>重要な基本的注意</b></p> <p>(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<b>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。</b></p> <p>(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]</p>
--

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当なし

(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（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

(1) 副作用の概要

承認時及び使用成績調査での調査症例 12,150 例中 453 例 (3.73%) に副作用が認められ、主な副作用は眠気 142 件 (1.17%)、ふらつき 115 件 (0.95%)、倦怠感 72 件 (0.59%)、頭重感 49 件 (0.40%) 等であった。

(再審査終了時)

(2) 重大な副作用と初期症状

- 1) 依存性 (0.1%~0.2%未満) :  
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。
- 2) 刺激興奮、錯乱 (0.1%未満) :  
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し、適切な処置を行うこと。
- 3) 呼吸抑制、炭酸ガスナルコーシス (頻度不明) :  
呼吸抑制があらわれることがある。また、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。

4) 一過性前向性健忘、もうろう状態（類薬）：

類薬（他の不眠症治療薬）において、一過性前向性健忘、また、もうろう状態があらわれることがあるので、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、類薬において、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。異常が認められた場合には投与を中止すること。

(3) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと。

	0.1～2%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 <sup>注)</sup>		発疹，瘙癢感	
精神神経系	眠気，ふらつき，頭重感，頭痛，めまい	不快感，健忘，多夢，感情鈍麻，せん妄	意識レベル低下，激越，会話障害，味覚障害
肝臓	肝機能異常（AST[GOT]上昇，ALT[GPT]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

注) 投与を中止すること

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	承認時までの調査	承認時以降の累計
調査施設数	179 施設	502 施設
調査症例数	1096 例	6072 例
副作用発現症例数	188 例	202 例
副作用発現件数	335 件	284 件
副作用発現症例率	17.15%	3.33%

副作用の種類	承認時までの調査	承認時以降の累計
皮膚・皮膚附属器障害	2 (0.18)	5 (0.08)
瘙癢感	1 (0.09)	1 (0.02)
湿疹	1 (0.09)	—
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	136 (12.4)	48 (0.79)
頭痛	25 (2.28)	2 (0.03)
頭重感	35 (3.19)	10 (0.16)
めまい	15 (1.37)	—
ふらつき	59 (5.38)	38 (0.63)
手足のしびれ	1 (0.09)	1 (0.02)
緊張亢進（肩こり）	1 (0.09)	—
呂律がまわらない	—	1 (0.02)
酩酊の強化	—	1 (0.02)
痴呆	—	1 (0.02)

副作用の種類	承認時までの調査	承認時以降の累計
自律神経系の障害	1 (0.09)	1 (0.02)
寝汗	1 (0.09)	—
失神	—	1 (0.02)
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)	65 (1.07)
眠気	95 (8.67)	34 (0.56)
記憶力低下	3 (0.27)	—
不安 (緊張感)	1 (0.09)	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	12 (1.09)	9 (0.15)
吐き気	6 (0.55)	1 (0.02)
悪心	1 (0.09)	—
食欲不振	2 (0.18)	2 (0.03)
腹痛	2 (0.18)	2 (0.03)
胃腸障害	1 (0.09)	—
口渇	—	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)
呼吸器系障害	1 (0.09)	—
気管の乾燥	1 (0.09)	—
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)

副作用の種類	承認時までの調査	承認時以降の累計
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	75 (6.84)	53 (0.87)
倦怠感	61 (5.57)	10 (0.16)
不快感	6 (0.55)	1 (0.02)
脱力感	6 (0.55)	5 (0.08)
顔面浮腫	1 (0.09)	—
体重減少	1 (0.09)	—
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)

調査期間：平成2年6月29日～平成8年6月28日

(5) 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

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	—
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	50
	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

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

(6) 薬物アレルギーに対する  
注意及び試験法

その他の副作用として過敏症：発疹，痒痒感が0.1%未満。  
注）発現した場合には投与を中止する。

9. 高齢者への投与

**高齢者への投与**  
高齢者に使用する場合は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。  
[一般に高齢者では，運動失調等の副作用が発現しやすい。]

10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

(1) 妊婦，産婦

**妊婦，産婦への投与**

- 1) 妊婦（3ヵ月以内）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。  
[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.]
- 2) 妊娠後期の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。  
[ベンゾジアゼピン系化合物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，神經過敏，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.]
- 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。

(2) 授乳婦

**授乳婦への投与**

授乳婦への投与は避けることが望ましいが，やむをえず投与する場合は授乳を避けさせること。  
[他のベンゾジアゼピン系化合物（ジアゼパム）でヒト母乳中へ移行し，新生児に嗜眠，体重減少等を起こしたとの報告があり，また，黄疸を増強する可能性がある.]

11. 小児等への投与

**小児等への投与**

乳児，幼児，小児に対する安全性は確立していない。  
[使用経験が少ない.]

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**

**徴候，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。  
**処置：**呼吸，脈拍，血圧の監視を行うとともに，催吐，胃洗浄，活性炭投与，輸液，気道の確保等の適切な処置を行うこと。また，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。

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>18)</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。

## 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<sup>®</sup>）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。

## 14. 適用上の注意

### 1) 用法・用量に関する使用上の注意

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には服用させないこと。

### 2) 薬剤交付時の注意

**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、更には穿孔をお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。]

### 3) 重要な基本的注意

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。

## 15. その他の注意

### その他の注意

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。

## 16. その他

特になし

## 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」参照）

(2) 副次的薬理試験

(3) 安全性薬理試験<sup>11,19)</sup>

(4) その他の薬理試験

### 2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験<sup>20)</sup>

(2) 反復投与毒性試験<sup>21,22)</sup>

(3) 生殖発生毒性試験<sup>23)</sup>

該当しない

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。

特になし

ロルメタゼパムの LD<sub>50</sub> (mg/kg)

投与経路 \ 使用動物	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

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、肝重量増加およ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、肝重量増加およ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）

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。（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, 胎児および出生児にも, 特異な所見が認められなかった。

(4) その他の特殊毒性<sup>24)</sup>

**依存性試験**

アカゲザルおよ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	<p>製剤：エバミール錠 1.0</p> <p>向精神薬，習慣性医薬品<sup>注1)</sup>，処方箋医薬品<sup>注2)</sup></p> <p>注1)：注意－習慣性あり</p> <p>注2)：注意－医師等の処方箋により使用すること</p> <p>有効成分：ロルメタゼパム</p> <p>向精神薬，習慣性医薬品<sup>注1)</sup>，処方箋医薬品<sup>注2)</sup></p> <p>注1)：注意－習慣性あり</p> <p>注2)：注意－医師等の処方箋により使用すること</p>
2. 有効期間又は使用期限	<p>使用期限：5年（外箱に表示）</p> <p>（安定性試験結果にもとづく）</p>
3. 貯法・保存条件	<p>室温で保存すること</p>
4. 薬剤取扱い上の注意点	<p>該当しない</p>
(1) 薬局での取扱い上の留意点について	<p>該当しない</p>
(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）</li> <li>・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報告されている.]（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 14. 適用上の注意」の項参照）</li> <li>・小児の手のとどかない所に保管するよう指導すること。</li> <li>・くすりのしおり：有り</li> </ul>
(3) 調剤時の留意点について	<p>該当しない</p>
5. 承認条件等	<p>該当しない</p>
6. 包装	<p>エバミール錠 1.0</p> <p>10錠×10（PTP），10錠×50（PTP），10錠×100（PTP），500錠（バラ）</p>
7. 容器の材質	<p>PTP：ポリプロピレン，アルミニウム箔</p> <p>瓶：容器；ポリエチレン，キャップ；ポリプロピレン</p>

8. 同一成分・同効薬 同一成分薬：ロラメット錠 1.0（あすか製薬－武田薬品）  
同効薬：ベンゾジアゼピン系薬剤（ニトラゼパム，トリアゾラムなど）
9. 国際誕生年月日 1980年2月7日（ドイツ連邦共和国）
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 承認年月日：1990年6月29日  
承認番号：20200AMY00118
11. 薬価基準収載年月日 収載日：1990年8月24日
12. 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
13. 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
14. 再審査期間 6年（平成2年6月29日～平成8年6月28日）
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 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。
16. 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 | レセプト電算コード |
|-----------|---------------|---------------|-------------------|-----------|
| エバミール錠1.0 | 10錠×10，PTP    | 1004007020101 | 1124010F1021      | 611120118 |
|           | 10錠×50，PTP    | 1004007020102 |                   |           |
|           | 10錠×100，PTP   | 1004007020103 |                   |           |
|           | 500錠バラ        | 1004007020201 |                   |           |
17. 保険給付上の注意 該当しない

## X I . 文 献

### 1. 引用文献

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

ロルメタゼパム 1.0mg は、ドイツを含め欧州を中心として 15 カ国で承認され、15 カ国で発売されている。(2018 年 3 月時点)

国名	ドイツ連邦共和国
会社名	Bayer Vital GmbH
販売名	Noctamid
剤形・規格	錠剤, Noctamid 1.0mg. Noctamid 2.0mg
発売日	1980 年 9 月 1 日
効能・効果 用法・用量	Kurzzeitbehandlung der Schlaflosigkeit Zu Behandlungsbeginn sollten Erwachsene 1 mg Lormetazepam als Einzeldosis erhalten. Patienten im höheren Lebensalter sollten 0.5 mg Lormetazepam als Einzeldosis erhalten. Im Einzelfall kann die Dosis auf 2 mg bzw. 1 mg verdoppelt werden. Die Behandlung ist so kurz wie möglich zu halten. In der Regel beträgt die Dauer wenige Tage bis zwei Wochen, die Maximaldauer ist vier Wochen einschließlich einer Ausschleichphase. Die Dosierung und die Anwendungsdauer müssen an die individuelle Reaktionslage des Patienten und an die Art und Schwere der Krankheit angepasst werden.

〈国内での剤形はエバミール錠 1.0, 適応症は「不眠症」のみ〉

### 2. 海外における臨床支援情報

妊婦へのベンゾジアゼピン系睡眠剤投与に関する海外情報

国内における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

妊婦（3 ヶ月以内）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。

[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]

	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 (2019 年 7 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

その他の関連資料

特になし







**Bayer**

資料請求先

バイエル薬品株式会社

大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001

<http://byl.bayer.co.jp/>

PP-NOC-JP-0012-01-08

資料記号

EVM-19-9001