

## 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 に準拠して作成

## 睡眠導入剤

ロルメタゼパム錠

# ロラメット<sup>®</sup>錠 1.0

## LORAMET<sup>®</sup> TABLETS

剤形	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）
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：あすか製薬株式会社 販売：武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	あすか製薬株式会社 くすり相談室 TEL 0120-848-339 FAX 03-5484-8358 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.asaka-pharma.co.jp/medical/index.html">https://www.asaka-pharma.co.jp/medical/index.html</a>

本IFは2022年6月改訂の添付文書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。

## 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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）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医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988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IFの位置付け、IF記載様式、IF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IF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFは紙媒体の冊子としての提供方式から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IFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDAと略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のIF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IFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

### 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。

IF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。ただし、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（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わ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の提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。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「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いただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。I F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。

(2018年10月改訂)

# 目 次

I. 概要に関する項目	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	15
1. 開発の経緯	1	2. 薬理作用	15
2. 製品の治療学的特性	1	VII. 薬物動態に関する項目	19
3. 製品の製剤学的特性	1	1. 血中濃度の推移	19
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	2. 薬物速度論的パラメータ	19
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	3. 母集団（ポピュレーション）解析	20
6. RMPの概要	2	4. 吸収	20
II. 名称に関する項目	3	5. 分布	21
1. 販売名	3	6. 代謝	23
2. 一般名	3	7. 排泄	24
3. 構造式又は示性式	3	8. トランスポーターに関する情報	24
4. 分子式及び分子量	3	9. 透析等による除去率	24
5. 化学名（命名法）又は本質	4	10. 特定の背景を有する患者	24
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	11. その他	24
III. 有効成分に関する項目	5	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	25
1. 物理化学的性質	5	1. 警告内容とその理由	25
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	2. 禁忌内容とその理由	25
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	25
IV. 製剤に関する項目	8	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	25
1. 剤形	8	5. 重要な基本的注意とその理由	25
2. 製剤の組成	8	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	26
3. 添付溶解液の組成及び容量	9	7. 相互作用	28
4. 力価	9	8. 副作用	28
5. 混入する可能性のある夾雑物	9	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	33
6. 製剤の各種条件下における安定性	10	10. 過量投与	33
7. 調製法及び溶解後の安定性	10	11. 適用上の注意	34
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10	12. その他の注意	34
9. 溶出性	10	IX. 非臨床試験に関する項目	35
10. 容器・包装	10	1. 薬理試験	35
11. 別途提供される資材類	11	2. 毒性試験	35
12. その他	11	X. 管理的事項に関する項目	37
V. 治療に関する項目	12	1. 規制区分	37
1. 効能又は効果	12	2. 有効期間	37
2. 効能又は効果に関連する注意	12	3. 包装状態での貯法	37
3. 用法及び用量	12	4. 取扱い上の注意	37
4. 用法及び用量に関連する注意	12		
5. 臨床成績	12		
VI. 薬効薬理に関する項目	15		

5. 患者向け資材 .....	37
6. 同一成分・同効薬.....	37
7. 国際誕生年月日 .....	37
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 準収載年月日、販売開始年月日 .....	38
製造販売承認承継日：2011年3月15日 .....	38
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.....	38
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容 .....	38
11. 再審査期間 .....	38
12. 投薬期間制限に関する情報.....	38
13. 各種コード .....	38
14. 保険給付上の注意 .....	38
X I. 文献.....	39
1. 引用文献 .....	39
2. その他の参考文献.....	39
X II. 参考資料 .....	40
1. 主な外国での発売状況 .....	40
2. 海外における臨床支援情報 .....	40
X III. 備考.....	41
その他の関連資料.....	41

## 略語表

略語	フルスペル <使用法>	略語の内容
ED50	Effective Dose, 50%	50%有効量
GABA	Gamma-Amino Butyric Acid	$\gamma$ -アミノ酪酸
pKa1	Acid constant 1	酸乖離定数 1 ※複数の酸性水素をもっている場合
pKa2	Acid constant 2	酸乖離定数 2 ※複数の酸性水素をもっている場合
SWS	Slow wave sleep	徐派睡眠

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

ロラメット錠 1.0 は米国ワイス社研究陣により合成されたベンゾジアゼピン系睡眠薬である。本剤の外国での開発は、1975 年西独ワイス社及び西独シェーリング社が共同で着手し、1980 年に西独で承認を取得した。1990 年に日本ワイス株式会社（現ファイザー株式会社）が輸入製造承認を取得し、同年薬価収載、山之内製薬株式会社（現アステラス製薬株式会社）から発売された。

1999 年 3 月に再審査の結果、「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。2002 年 4 月より武田薬品工業株式会社からの販売に至った。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。

その後、2009 年 7 月にあすか製薬へ販売権が譲渡され、2011 年 3 月にあすか製薬が製造販売承認を承継した。

## 2. 製品の治療学的特性

- ①代謝過程が簡単で速やかに排泄されるため、作用時間の有意の延長は認められない。（「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照）
- ②血中濃度半減期は約 10 時間の短時間作用型である。（「VII. 1. 血中濃度の推移」の項参照）
- ③徐波睡眠やレム睡眠に影響を与えず、熟眠感が得られる。（「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- ④ヒトへの経口投与後の消失半減期  $T_{1/2}$  は約 10 時間で、睡眠時間に対応しており、連用による蓄積は認められない。また、3 位に水酸基を有するため活性代謝物を産生することなく大部分が直接グルクロン酸抱合を受ける。（「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照）
- ⑤重大な副作用として、依存性（頻度不明）、刺激興奮（頻度不明）、錯乱（頻度不明）、呼吸抑制（頻度不明）、炭酸ガスナルコーシス（頻度不明）、一過性前向き健忘（頻度不明）、もうろう状態（頻度不明）が報告されている。（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」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料、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料	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	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

設定されていない

(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



## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ロラメット®錠 1.0

#### (2) 洋名

LORAMET® TABLETS

#### (3) 名称の由来

一般名 Lormetazepam より名称を決定している。

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

ロルメタゼパム（JAN）

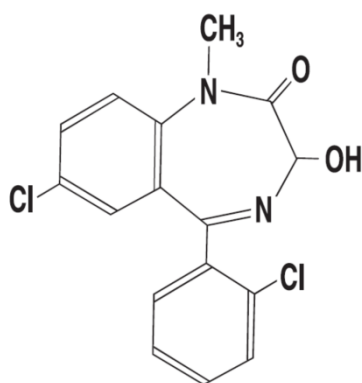
#### (2) 洋名（命名法）

Lormetazepam（JAN、rINN）

#### (3) ステム

ジアゼパム誘導体：-azepam(x)

### 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

治験番号：WY-4082

### 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、におい及び味はない。

##### (2) 溶解性

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	溶解度 (%)	1g を溶かすのに要する量 (mL)	日局による溶解度表記
クロロホルム	13.7	7.3	溶けやすい
アセトン	1.96	51.0	やや溶けにくい
無水酢酸	1.65	60.6	やや溶けにくい
酢酸（100）	1.34	74.6	やや溶けにくい
メタノール	1.06	94.5	やや溶けにくい
エタノール（95）	0.45	221	溶けにくい
エーテル	0.14	710	溶けにくい
水	0	>1×10 <sup>4</sup>	ほとんど溶けない

##### 溶解度（37℃）

溶媒	溶解濃度 (mg/mL)
pH1.2	0.024
pH4.0	0.023
pH6.8	0.022
水	0.022

##### (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（室温、ベンゾジアゼピン環、吸光度法）

pKa2：約 13.0（室温、水酸基、吸光度法）

(6) 分配係数

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)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 固体

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%RH	24 カ月	無色ガラス瓶 無色ペトリ皿 (開放)	変化なし
加温試験	40℃	6 カ月	無色ガラス瓶	変化なし
	50℃	6 カ月	無色ガラス瓶	溶状のみ微黄色～淡黄色に 変化した。
加温・加湿試験	40℃・75%RH	6 カ月	無色ガラス瓶	変化なし
	40℃・85%RH	6 カ月	無色ペトリ皿 (開放)	変化なし
光照射試験	2000 ルクス 蛍光灯下	6 カ月	褐色ガラス瓶	変化なし
		6 カ月	無色ペトリ皿 (開放)	外観が微黄色～淡黄色に変 化し、溶状も微黄色透明とな った。

(2) 溶液 (溶解)

保存条件	保存期間	保存形態	定量 (%)	
酸性	37℃	24 時間	無色ガラスアンプル	81.8
	50℃	16 時間	無色ガラスアンプル	66.1
中性	37℃	20 日	無色ガラスアンプル	99.7
	50℃	20 日	無色ガラスアンプル	98.8
アルカリ性	37℃	15 日	無色ガラスアンプル	95.4
	50℃	5 日	無色ガラスアンプル	87.7

### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

#### ①確認試験法

- i) 硫酸による蛍光反応
- ii) クエン酸・酢酸試液による呈色反応
- iii) 赤外線吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）
- iv) 炎色反応

#### ②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

素錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

剤形	白色素錠（割線有）		
外形	表	側面	裏
			
直径 6.5mm 厚さ 3.3mm 質量 120mg			

#### (3) 識別コード

AK229（錠剤表面、PTP シート表面に表示）

#### (4) 製剤の物性

##### 1) 崩壊試験

日局一般試験法崩壊試験法（1）錠剤により試験を行うとき、これに適合する。

##### 2) 質量偏差試験

日局一般試験法質量偏差試験法（2）錠剤により試験を行うとき、これに適合する。

#### (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	ロラメット錠 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

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

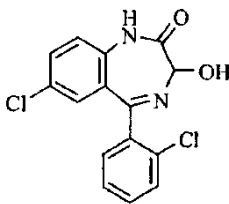
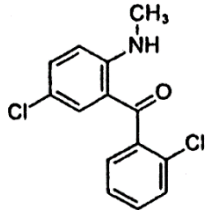
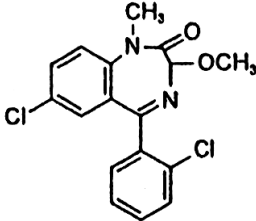
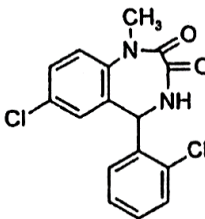
3. 添付溶解液の組成及び容量

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

	化学名	構造式	分子式	分子量
類縁物質 (ロラゼパム)	7-Chloro-5-(2-Chloro phenyl)-3-hydroxy-1H-1,4-benzo-diazepin-2(3H)-one		C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	321.16
酸分解物 I * (ベンゾフェノン体)	2-Methylamino-2',5'-dichlor-benzophenone		C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>2</sub> NO	280.15
酸分解物 II **, 光による主分解物*** (メトキシ体)	7-Chloro-5-(2-Chloro phenyl)-3-methoxy-1-methyl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-one	 (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。	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	349.22
アルカリによる主分解物**** (ジケトン体)	7-Chloro-5-(2-Chloro phenyl)-1-methyl-4,5-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2,3(1H)-dione		C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	335.19

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

\*\*\* : 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

\*\*\*\* : 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

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°C・60%RH	4 年	PTP	変化なし
加温試験	40°C	6 カ月	PTP	変化なし
	50°C	6 カ月	PTP	変化なし
加温・加湿試験	40°C・75%RH	6 カ月	PTP	変化なし
	40°C・85%RH	6 カ月	PTP	変化なし
光照射試験	2000 ルクス 蛍光灯下	3 カ月	PTP	変化なし
		3 カ月	無色ペトリ皿 (開放)	変化なし

## 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

## 9. 溶出性

日本薬局方外医薬品規格第3部「ロルメタゼパム錠」の溶出試験に従い試験をするとき、溶出規格に適合する。

試験条件		溶出規格			試験結果
方法・回転数	試験液	表示量	規定時間	溶出率	溶出率（3ロット）
パドル法・50rpm	水	1mg	30分	85%以上	89.6～98.2%

## 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

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

500錠 [瓶、バラ]

1,000錠 [10錠 (PTP) ×100]

### (3) 予備容量

該当しない



(4) 容器の材質

PTP シート	ポリプロピレン、アルミニウム
瓶	ポリエチレン、ブリキ (キャップ)

11. 別途提供される資材類

該当しない

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

「V.5.(3) 用量反応探索試験」の項参照

### 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。

(解説)

ベンゾジアゼピン系睡眠導入剤を服用して就寝した後、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確認されたため、上記文言をベンゾジアゼピン系睡眠導入剤の添付文書の「用法及び用量に関連する注意」の項に記載し、当該内容に関して一層の注意喚起を図ることとなった（厚生労働省医薬食品局安全対策課 事務連絡 2007年7月6日付）。以上のことから、同系統薬剤のロルメタゼパムにおいては「用法及び用量に関連する注意」の項を2007年7月に新設し記載した。

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

#### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

### (3) 用量反応探索試験

- 1) 全国 14 施設の共同研究により、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 43 例を対象に、ロルメタゼパム 1mg を 1 日 1 回就床前 30 分に服薬し、これを 2 週間連続投与した。ただし 2 週目には必要に応じて増減可能とした。この結果より、ロルメタゼパム 1~2mg/日の用量域で有用性があると判断された<sup>2)</sup>。
- 2) 14 施設の神経科又は精神科で治療中の不眠を訴える患者 72 例（内 4 例は集計除外）を対象に、ロルメタゼパム 0.5mg もしくは 1.0mg を 1 日 1 回就寝約 30 分前に服薬し、これを 7 日間連続投与した。この結果より、ロルメタゼパム 0.5~1.0mg/日の用量域で有用性があると判断された<sup>3)</sup>。

注) 本剤の承認されている用法・用量は 1 回 1~2mg である。

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

国内で実施された二重盲検比較試験を含む臨床試験において、評価対象総計 1,087 例における臨床成績は次のとおりである<sup>1)</sup>。

疾患名	改善以上例数/評価対象例数	改善率
睡眠障害	567/1,087	52.2%

総症例 1,096 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。

#### ①無作為化並行用量反応試験<sup>1)、4)</sup>

全国 51 施設の精神神経科で入院及び外来の不眠症、神経症、うつ病、うつ状態、その他で睡眠障害を訴える患者を対象に、ロルメタゼパム 1mg (L1 群) もしくは 2mg (L2 群) 又はニトラゼパム 5mg (N5 群) のいずれかを Double-blind 方式で無作為に割付け、1 日 1 回就寝約 30 分前に服薬し、これを 7 日間連続投与した。評価項目は、睡眠内容、覚醒時及び日中の状態、随伴症状及び副作用、基礎疾患に対する影響、臨床検査、概括評価、等であった。総症例数は 391 例であり、6 例を解析対象から除外した。Tukey-Kramer 検定を実施した結果、全般改善度 (改善以上) は L2 群が L1 群に対し有意差があり ( $p < 0.10$ )、有用度、概括安全度については有意差がなかった。

#### ②比較試験

不眠を訴える患者を対象にロルメタゼパム 1mg もしくはニトラゼパム 5mg を 1 日 1 回就寝前 30 分に服薬し、これを 2 週間連続投与<sup>5)</sup>、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る患者を対象に、ロルメタゼパム 1mg 又はフルラゼパム 15mg を 1 日 1 回就寝前約 30 分に服薬し、これを原則として 7 日間連続投与<sup>6)</sup>、また、睡眠障害を訴える患者を対象に、ロルメタゼパム 1mg 又はハロキサゾラム 10mg を 1 日 1 回就寝約 30 分前に服薬し、原則として 7 日間連続投与<sup>7)</sup> した二重盲検試験において、本剤の有効性が認められた。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ベンゾジアゼピン系誘導体（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・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

作用部位：大脳辺縁系及び視床・視床下部

作用機序：

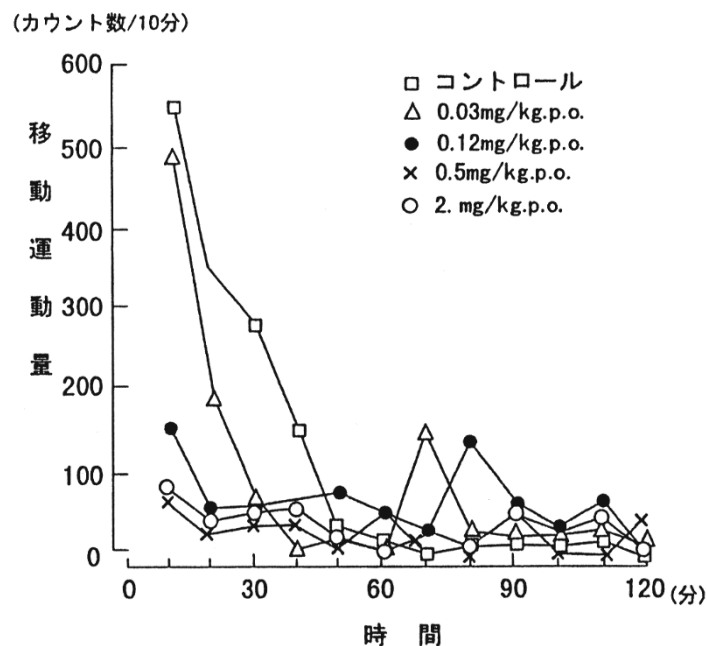
ロルメタゼパムは、脳膜受容体標品を用いた受容体親和性試験において、ベンゾジアゼピン受容体に対し高い親和性を示しており<sup>8)</sup>、他のベンゾジアゼピン系化合物と同様に GABA 系ニューロンを介して大脳辺縁系や視床下部を抑制することにより、睡眠を導入すると考えられている。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 鎮静・睡眠作用

##### ① 自発運動抑制作用<sup>9)</sup>

マウスの自発運動量に対するロルメタゼパムの影響について運動量測定装置を用いて検討した。コントロール群では測定開始40分後まで探索行動と考えられる運動が観察されたが、ロルメタゼパム投与により初期探索行動は0.03mg/kg投与で軽度抑制され、0.12~2mg/kg投与で顕著に抑制され、ロルメタゼパムの強力な鎮静・睡眠作用が認められた。



マウス自発運動に及ぼす影響 (各群 n=3)

②麻酔増強作用<sup>10)</sup>

マウスにロルメタゼパム、ジアゼパム、フルラゼパムを経口投与し、1時間後にチオペンタール、エーテル、エタノールで麻酔し、正向反射が回復するまでの時間を測定した。各コントロール群の麻酔時間を2倍以上延長した場合を睡眠増強作用陽性と判定し算出したED<sub>50</sub>値によるロルメタゼパムのチオペンタール麻酔増強作用は、ジアゼパムの約4.5倍、フルラゼパムの約7倍、エーテル麻酔増強作用はジアゼパムの約2倍、フルラゼパムの約2.5倍、またエタノール麻酔増強作用は、ジアゼパムの約2倍、フルラゼパムの約13倍の強さであり、ロルメタゼパムの強力な麻酔増強作用が認められた。

マウスの各種麻酔法におけるベンゾジアゼピン系薬剤投与の麻酔増強効果

麻酔法		ED <sub>50</sub> 値 (mg/kg)		
		ロルメタゼパム	ジアゼパム	フルラゼパム
チオペンタール	平均値 (分布)	0.38 (0.27~0.54)	1.75 (1.32~2.33)	2.82 (1.57~5.08)
エーテル	平均値 (分布)	1.70 (0.94~3.06)	3.90 (2.10~7.25)	4.35 (2.44~7.74)
エタノール	平均値 (分布)	1.65 (0.79~3.47)	3.10 (1.20~8.00)	21.0 (10.4~42.4)

2) 抗不安作用<sup>10)</sup>

各種ベンゾジアゼピン系薬剤の抗不安作用を飲水学習させたラットを用いて電氣的ショックを受ける被ショック数を指標に検討した。コントロール群に対し有意の被ショック数増加が認められる最小有効量で比較すると、ロルメタゼパムの抗不安作用はジアゼパム、ニトラゼパムの20倍、フルラゼパムの40倍強力であった。

ラットのコンフリクト行動 (water-lick 型) に対する影響

投与量 (mg/kg)	被ショック数 (5分間) 平均±SD ( ): 例数				
	コントロール群	ロルメタゼパム	ジアゼパム	ニトラゼパム	フルラゼパム
	8.9±6.5 (9)				
0.1		15.8±7.6 (4)	-	-	-
0.5		23.3±11.1* (4)	-	-	-
1		45.3±8.3*** (4)	-	-	-
2		40.3±6.6*** (4)	-	-	-
5		31.5±10.7** (4)	10.5±2.2 (4)	10.8±4.2 (6)	-
10		41.5±5.5*** (4)	19.2±7.1* (4)	26.0±5.1** (4)	7.8±3.6 (4)
20		-	24.6±13.9* (5)	29.0±3.1**	28.8±10.8** (4)
40		-	-	-	31.5±11.6** (6)

\* : P<0.05

\*\* : P<0.01

\*\*\* : P<0.001      コントロール群との比較

### 3) 馴化静穏作用<sup>10)</sup>

嗅球を摘出ラット及び中脳縫線核を破壊したラットは攻撃性が増強される。これらのラットにベンゾジアゼピン系薬剤（ロルメタゼパム、ジアゼパム、ニトラゼパム）を経口投与し、muricideの測定（ラットのゲージ内にマウスを入れて3分以内にこれを咬み殺した場合を陽性とする）を指標に、投与2時間後の攻撃性の抑制効果（馴化静穏作用）をLitchfield-Wilcoxon法にてED<sub>50</sub>値として算出した。ED<sub>50</sub>値よりロルメタゼパムの攻撃性の抑制効果を他のベンゾジアゼピン系薬剤と比較すると、嗅球摘出ラットでは、ジアゼパムの約17倍、ニトラゼパムの約3倍、フルラゼパムの25倍の強さであった。中脳縫線核破壊ラットでは、ニトラゼパムよりやや強く、ジアゼパムの2倍以上の強さがあった。

嗅球摘出ラット及び中脳縫線核破壊ラットにベンゾジアゼピン系薬剤を経口投与した時の馴化静穏作用（ED<sub>50</sub>値）

動物種		ED <sub>50</sub> 値(mg/kg)			
		ロルメタゼパム	ジアゼパム	フルラゼパム	ニトラゼパム
嗅球摘出ラット	平均値 (分布)	2.4 (1.0~5.8)	40.2 (19.6~81.5)	60.0 (38.9~72.4)	6.9 (3.0~16.1)
中脳縫線核破壊ラット	平均値 (分布)	10.7 (6.9~16.6)	25.2 (13.0~48.9)		12.5 (7.2~21.6)

### 4) 脳波への作用

#### ①終夜睡眠脳波に及ぼす影響<sup>11)</sup>

健康成人男性（6名：19~27歳）を対象にロルメタゼパム（1mg、2mg）をそれぞれ3夜連続投与し、各睡眠段階を、薬剤未投与の基準夜と服薬夜及び回復夜との間で睡眠ポリグラフィー的に本剤の影響を調査した結果を以下に示す。

- i) ロルメタゼパム 2mg において入眠の促進、中途覚醒時間の減少、全睡眠時間の増加の傾向があった。
- ii) ベンゾジアゼピン系薬剤に特徴とされる SWS（徐波睡眠）抑制作用は、ロルメタゼパムの投与では認められなかった。
- iii) REM 睡眠に対してロルメタゼパム 2mg 投与の第2服薬夜で軽い抑制効果が認められた。
- iv) 睡眠内容による自己評価から、翌日の昼間に及ぼす影響が少ないと考えられた。

#### ②自発脳波、脳波覚醒反応、光誘起反応、漸増反応、大脳辺縁系後発射に及ぼす影響<sup>10)</sup>

ウサギを対象に、ロルメタゼパムを含むベンゾジアゼピン系薬剤を投与した時の自発脳波、脳波・覚醒反応、光誘起反応、漸増反応に及ぼす影響を調査した結果を以下に示す。

##### i) 自発脳波試験

ロルメタゼパム 1~5mg/kg 静注で大脳皮質に高電圧徐波とそれに重畳する低電圧速波が、扁桃体で高電圧徐波、海馬では海馬覚醒波の同期がくずれた不規則なパターンを誘発した。行動上は鎮静状態を示し、筋弛緩が認められた。ジアゼパム 0.5~5mg/kg 静注でも同様の脳波パターンが誘発された。

ii) 脳波覚醒反応

ロルメタゼパム 2~5mg/kg 静注で、音刺激並びに中脳網様体、後部視床下部、視床内側中心核の電気刺激によるいずれの脳波覚醒反応も著明に抑制した。この効果はジアゼパム 2~5mg/kg 静注とほぼ同等であった。

iii) 光誘起反応

ロルメタゼパム 1~5mg/kg 静注で閃光刺激により誘発される後頭葉皮質の高電圧電位を著明に抑制した。この効果はジアゼパム 0.5~5mg/kg 静注とほぼ同等であった。

iv) 漸増反応

ロルメタゼパム 1~5mg/kg 静注で視床内側中心核の電気刺激による大脳皮質の広範囲にわたる漸増反応を軽度抑制した。この効果はジアゼパム 1~5mg/kg 静注とほぼ同等であった。

v) 大脳辺縁系後発射

ロルメタゼパム 1~5mg/kg 静注で扁桃体及び海馬の電気刺激による後発射を抑制した。これらの効果はジアゼパム 1~5mg/kg 静注とほぼ同等であった。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし



## VII. 薬物動態に関する項目

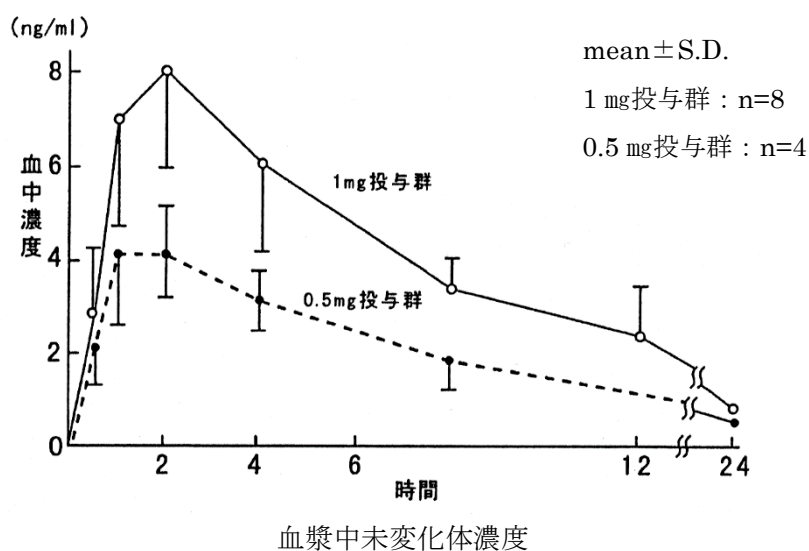
### 1. 血中濃度の推移

#### (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<sup>12)</sup>

健康成人男子（8名）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。



#### (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

該当資料なし

(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

<参考>（外国データ）<sup>14)</sup>

健康成人男性（5例）に<sup>14</sup>C-ロルメタゼパム 2mg 単回投与した時の血漿中総放射能推移及び未変化体とグルクロン酸抱合体濃度推移を測定した結果、経口投与後 30 分で未変化体の血漿中濃度はその C<sub>max</sub> の 80%に達した。また、未変化体濃度の T<sub>max</sub> は、投与後約 2 時間であることから速やかな吸収が確認された。

バイオアベイラビリティ

<参考>（外国データ）<sup>13)</sup>

	例数	経路	投与量	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC (hr×ng/mL)	絶対的バイオアベイラビリティ (%)
若年群	6	p.o.	1.0mg	2.2±0.8	5.6±0.7	9.9±2.4	61±21	73±16
高齢群	6	p.o.	1.0mg	2.0±0.9	7.0±1.8	14.2±4.2	85±22	82±13

## 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

<参考> (外国データ)<sup>15)</sup>

帝王切開で分娩した女性 5 例にロルメタゼパム 2mg を経口投与したところ、乳汁を経て乳児に移行したロルメタゼパム並びに抱合体の量は母親への投与量の 0.35%であった。

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

<参考> (ラット) <sup>16)</sup>

雄・雌ラット (各 n=3) に <sup>14</sup>C-ロルメタゼパム (0.25mg/kg) 経口投与後の組織中放射能濃度推移

組織名	組織中の <sup>14</sup> C-ロルメタゼパム濃度 : ng/g (組織 <sup>14</sup> C-ロルメタゼパム量/投与量 : %)							
	雄				雌			
	1 時間	5 時間	24 時間	72 時間	1 時間	5 時間	24 時間	72 時間
血液	60.6±0.9 (1.45±0.02)	38.8±7.0 (0.93±0.17)	19.5±2.6 (0.47±0.06)	8.1±1.6 (0.24±0.05)	54.0±3.4 (1.30±0.08)	29.6±3.0 (0.71±0.09)	19.0±3.1 (0.46±0.07)	14.0±0.9 (0.41±0.03)
血漿	80.2±2.2	48.9±6.7	17.0±2.4	1.9±0.4	47.8±6.6	17.9±2.0	5.5±0.6	1.2±0.1
肝臓	268.4±16.6 (5.75±0.33)	156.1±16.1 (3.04±0.32)	63.2±12.2 (1.02±0.09)	11.6±0.5 (0.26±0.03)	365.4±13.0 (6.34±0.31)	160.1±24.3 (2.55±0.31)	44.7±4.9 (0.81±0.11)	15.2±2.1 (0.27±0.04)
腎臓	147.6±13.3 (0.54±0.04)	103.9±23.1 (0.35±0.06)	43.1±8.3 (0.15±0.03)	20.2±3.0 (0.04±0.00)	224.6±30.3 (0.64±0.07)	118.7±21.6 (0.36±0.06)	48.2±2.6 (0.15±0.01)	30.7±2.1 (0.05±0.00)
胃・腸 内容物	(76.45±1.83)	(82.00±8.56)	(36.34±12.79)	(0.62±0.08)	(55.92±9.55)	(77.61±5.63)	(11.17±2.77)	(0.41±0.14)
脳	40.6±1.8 (0.11±0.00)	15.0±5.6 (0.04±0.02)	3.2±0.7 (0.01±0.00)	0.1±0.1 (<0.005)	55.2±2.2 (0.18±0.01)	19.3±5.1 (0.06±0.02)	2.6±0.1 (0.01±0.00)	1.1±0.1 (<0.005)
目	17.7±2.4 (0.01±0.00)	10.5±2.7 (<0.005)	4.6±0.8 (<0.005)	2.0±0.0 (<0.005)	23.6±2.6 (0.01±0.00)	10.3±1.7 (<0.005)	4.1±0.5 (<0.005)	2.5±0.3 (<0.005)
心臓	70.5±3.5 (0.12±0.00)	34.6±7.1 (0.05±0.01)	15.8±3.7 (0.02±0.01)	2.1±0.1 (<0.005)	112.6±3.0 (0.15±0.01)	41.2±8.2 (0.05±0.01)	9.9±0.3 (0.01±0.00)	3.2±0.1 (<0.005)
肺	60.0±5.6 (0.12±0.01)	35.2±5.8 (0.06±0.01)	13.0±1.3 (0.02±0.00)	2.3±0.2 (0.005±0)	78.3±3.4 (0.15±0.01)	30.3±4.9 (0.06±0.01)	9.4±0.6 (0.02±0.00)	3.0±0.2 (0.01±0.00)
脾臓	50.0±1.1 (0.05±0.00)	23.8±3.4 (0.03±0.00)	9.5±1.6 (0.01±0.00)	2.6±0.3 (<0.005)	76.6±4.2 (0.07±0.01)	28.1±6.2 (0.02±0.00)	9.5±1.1 (0.01±0.00)	4.9±0.4 (0.01±0.00)
副腎	204.9±26.2 (0.01±0.00)	71.4±4.2 (0.01±0.00)	32.9±6.6 (<0.005)	13.3±1.8 (<0.005)	133.7±104.6 (0.02±0.01)	98.9±21.8 (0.01±0.00)	19.4±0.5 (<0.005)	6.5±0.9 (0.01±0.00)
筋肉	41.5±1.7	17.8±5.1	5.1±1.1	1.2±0.1	65.3±1.0	11.2±30.1	5.9±0.6	1.7±0.1
脂肪 組織	26.4±6.4	18.9±3.7	4.6±1.2	2.7±1.2	45.8±11.5	18.9±5.9	4.8±0.5	1.4±0.4
精巣	24.4±1.4 (0.05±0.01)	16.5±3.6 (0.03±0.01)	4.5±0.8 (0.01±0.00)	1.5±0.1 (<0.005)	—	—	—	—
前立腺	53.3±5.1 (0.01±0.01)	51.4±17.2 (0.02±0.01)	7.3±2.2 (0.01±0.00)	1.3±0.4 (<0.005)	—	—	—	—
精囊	30.2±0.7 (0.03±0.00)	32.2±7.9 (0.03±0.01)	4.3±0.8 (0.01±0.00)	0.8±0.2 (<0.005)	—	—	—	—
子宮	—	—	—	—	58.7±5.7 (0.04±0.01)	19.5±7.9 (0.01±0.00)	5.5±0.3 (<0.005)	1.4±0.1 (<0.005)
卵巣	—	—	—	—	83.9±2.8 (0.02±0.00)	41.0±6.5 (0.01±0.00)	7.3±0.8 (<0.005)	3.4±2.2 (<0.005)
糞便	—	—	—	(87.0±4.7)	—	—	—	(76.5±4.7)
尿	—	—	—	(9.4±1.2)	—	—	—	(16.0±0.9)
組織 合計	—	—	—	(97.61±5.41)	—	—	—	(93.66±3.68)

(6) 血漿蛋白結合率

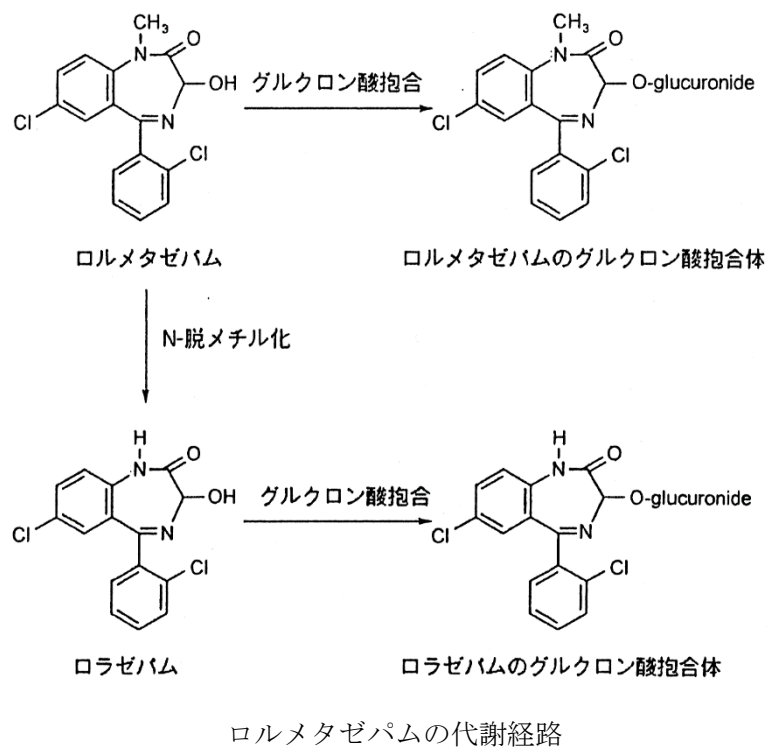
91.4±0.3% (in vitro)

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

<参考> (外国データ)<sup>14)</sup>

肝臓で下記の経路で主に代謝される。大部分がグルクロン酸抱合体でわずか（6%以下）にN-脱メチル化体のグルクロン酸抱合体が認められた。



### (2) 代謝に關与する酵素（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

<参考> (外国データ)<sup>14)</sup>

経口投与した約20%が初回通過効果による代謝を受けたと考えられる。

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

<参考> (外国データ)<sup>14)</sup>

血漿中、尿中に活性代謝物は認められなかった。

## 7. 排泄

排泄部位及び経路：主に腎

排泄率：

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>12)</sup>。

健康成人男性（8 例）にロルメタゼパム 1mg 経口投与時の尿中への排泄率

	投与量に対する排泄率 (%)		
	0～2 時間	2～24 時間	0～24 時間
未変化体	0.05±0.06	0.17±0.15	68.4±13.8
グルクロン酸抱合体	9.3±2.8	58.9±13.2	

(Mean±S.D.)

## 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

血液透析

<参考> (外国データ)<sup>17)</sup>

末期腎不全患者（5 例）にロルメタゼパム 1mg を単回経口投与し、試験期間中の血液透析の有無による血漿中未変化体濃度及びグルクロン酸抱合体濃度を調査した結果、血漿中の未変化体の動態にはほとんど変化が認められなかったことから、血液透析による未変化体の薬物動態への影響はほとんどないと考えられる。また、血漿中のグルクロン酸抱合体については、血液透析により濃度が低下しており、これには明らかな有意差が認められた ( $p < 0.001$ )。透析液中のグルクロン酸抱合体の累積回収率は、投与量の  $3.2 \pm 0.7\%$  に相当した。

## 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 重症筋無力症のある患者

[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。

### (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。

### (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。

### (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、また、黄疸を増強する可能性がある。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等に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。

## 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。	
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)

ベンゾジアゼピン系睡眠導入剤（他剤）において、重大な「一過性前向性健忘」、「もうろう状態」の副作用症例が報告されたため、ベンゾジアゼピン系睡眠導入剤の添付文書の重大な副作用の項にこれらの副作用を記載し、一層の注意喚起を図ることとなった（厚生労働省医薬食品局安全対策課 事務連絡 2007年7月6日付）。なお、同系統薬剤のロルメタゼパムにおいては重大な「一過性前向性健忘」、「もうろう状態」の副作用症例が報告されていないため、重大な副作用（類薬）の項を2007年7月に新設し記載した。

(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、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

(解説)

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	承認時	承認後	合計
調査症例数	1,096 例	11,054 例	12,150 例
副作用発現件数	335 件	362 件	697 件
副作用発現例数 (%)	188 例 (17.15%)	265 例 (2.40%)	453 例 (3.73%)

副作用の種類	発現件数 (%)		
	承認時	承認後	合計
皮膚・皮膚付属器障害	2 (0.18%)	8 (0.07%)	10 (0.08%)
そう痒感	1 (0.09%)	2 (0.02%)	3 (0.02%)
湿疹	1 (0.09%)	0 (0.00%)	1 (0.01%)
発疹	0 (0.00%)	6 (0.05%)	6 (0.05%)
丘疹	0 (0.00%)	1 (0.01%)	1 (0.01%)
蕁麻疹	0 (0.00%)	1 (0.01%)	1 (0.01%)

(続く)

(続き)

副作用の種類	発現件数(%)		
	承認時	承認後	合計
<b>中枢・末梢神経障害</b>	<b>136 (12.40%)</b>	<b>73 (0.66%)</b>	<b>209 (1.72%)</b>
頭痛	25 (2.28%)	3 (0.03%)	28 (0.23%)
頭重感	35 (3.19%)	14 (0.13%)	49 (0.40%)
めまい	15 (1.37%)	2 (0.02%)	17 (0.14%)
ふらつき	59 (5.38%)	56 (0.51%)	115 (0.95%)
手足のしびれ	1 (0.09%)	3 (0.03%)	4 (0.04%)
緊張亢進 (肩こり)	1 (0.09%)	0 (0.00%)	1 (0.01%)
<b>自律神経系障害</b>	<b>1 (0.09%)</b>	<b>1 (0.01%)</b>	<b>2 (0.02%)</b>
寝汗	1 (0.09%)	0 (0.00%)	1 (0.02%)
失神	0 (0.00%)	1 (0.01%)	1 (0.01%)
<b>視覚障害</b>	<b>6 (0.55%)</b>	<b>0 (0.00%)</b>	<b>6 (0.05%)</b>
視力障害	2 (0.18%)	0 (0.00%)	2 (0.02%)
眼痛	1 (0.09%)	0 (0.00%)	1 (0.01%)
眼瞼異常感	1 (0.09%)	0 (0.00%)	1 (0.01%)
目のさえ	1 (0.09%)	0 (0.00%)	1 (0.01%)
目のしょぼしょぼした感じ	1 (0.09%)	0 (0.00%)	1 (0.01%)
<b>聴覚・前庭障害</b>	<b>2 (0.18%)</b>	<b>0 (0.00%)</b>	<b>2 (0.02%)</b>
耳鳴り	1 (0.09%)	0 (0.00%)	1 (0.01%)
耳腔内圧迫感	1 (0.09%)	0 (0.00%)	1 (0.01%)
<b>その他の特殊感覚</b>	<b>1 (0.09%)</b>	<b>0 (0.00%)</b>	<b>1 (0.01%)</b>
味覚倒錯	1 (0.09%)	0 (0.00%)	1 (0.01%)
<b>精神障害</b>	<b>99 (9.03%)</b>	<b>83 (0.75%)</b>	<b>182 (1.50%)</b>
眠気	95 (8.67%)	47 (0.43%)	142 (1.17%)
記憶力低下	3 (0.27%)	0 (0.00%)	3 (0.02%)
不安 (緊張感)	1 (0.09%)	1 (0.01%)	2 (0.02%)
依存性	0 (0.00%)	20 (0.18%)	20 (0.16%)
あくび	0 (0.00%)	1 (0.01%)	1 (0.01%)
入眠困難の増悪	0 (0.00%)	1 (0.01%)	1 (0.01%)
夢 (幻) せん妄	0 (0.00%)	1 (0.01%)	1 (0.01%)
多夢	0 (0.00%)	3 (0.03%)	3 (0.02%)
ぼんやり	0 (0.00%)	3 (0.03%)	3 (0.02%)
頭鳴り	0 (0.00%)	1 (0.01%)	1 (0.01%)
興奮	0 (0.00%)	1 (0.01%)	1 (0.01%)
せん妄	0 (0.00%)	3 (0.03%)	3 (0.02%)
健忘	0 (0.00%)	2 (0.02%)	2 (0.02%)

(続く)

(続き)

副作用の種類	発現件数(%)		
	承認時	承認後	合計
<b>消化管障害</b>	12 ( 1.09%)	15 ( 0.14%)	27 ( 0.22%)
吐き気	6 ( 0.55%)	1 ( 0.01%)	7 ( 0.06%)
悪心	1 ( 0.09%)	0 ( 0.00%)	1 ( 0.01%)
食欲不振	2 ( 0.18%)	6 ( 0.05%)	8 ( 0.07%)
腹痛	2 ( 0.18%)	2 ( 0.02%)	4 ( 0.03%)
胃腸障害	1 ( 0.09%)	0 ( 0.00%)	1 ( 0.01%)
口渇	0 ( 0.00%)	5 ( 0.05%)	5 ( 0.04%)
胃不快感	0 ( 0.00%)	1 ( 0.01%)	1 ( 0.01%)
嘔吐	0 ( 0.00%)	1 ( 0.01%)	1 ( 0.01%)
<b>肝臓・胆肝系障害</b>	0 ( 0.00%)	38 ( 0.34%)	38 ( 0.31%)
肝機能異常	0 ( 0.00%)	7 ( 0.06%)	7 ( 0.06%)
トランスアミナーゼの上昇	0 ( 0.00%)	1 ( 0.01%)	1 ( 0.01%)
AST 上昇	0 ( 0.00%)	19 ( 0.17%)	19 ( 0.16%)
ALT 上昇	0 ( 0.00%)	18 ( 0.16%)	18 ( 0.15%)
γ-GTP 上昇	0 ( 0.00%)	7 ( 0.06%)	7 ( 0.06%)
ビリルビン値上昇	0 ( 0.00%)	3 ( 0.03%)	3 ( 0.02%)
<b>呼吸器系障害</b>	1 ( 0.09%)	0 ( 0.00%)	1 ( 0.01%)
気管の乾燥	1 ( 0.09%)	0 ( 0.00%)	1 ( 0.01%)
<b>赤血球障害</b>	0 ( 0.00%)	8 ( 0.07%)	8 ( 0.07%)
赤血球減少	0 ( 0.00%)	3 ( 0.03%)	3 ( 0.02%)
ヘモグロビン減少	0 ( 0.00%)	2 ( 0.02%)	2 ( 0.02%)
ヘマトクリット値減少	0 ( 0.00%)	2 ( 0.02%)	2 ( 0.02%)
血球減少症	0 ( 0.00%)	1 ( 0.01%)	1 ( 0.01%)
貧血	0 ( 0.00%)	3 ( 0.03%)	3 ( 0.02%)
<b>白血球・網内系障害</b>	0 ( 0.00%)	5 ( 0.05%)	5 ( 0.04%)
白血球減少	0 ( 0.00%)	4 ( 0.04%)	4 ( 0.03%)
白血球増多症	0 ( 0.00%)	1 ( 0.01%)	1 ( 0.01%)
<b>血小板・出血凝血障害</b>	0 ( 0.00%)	4 ( 0.04%)	4 ( 0.03%)
血小板減少	0 ( 0.00%)	2 ( 0.02%)	2 ( 0.02%)
血小板増多症	0 ( 0.00%)	2 ( 0.02%)	2 ( 0.02%)
<b>代謝栄養障害</b>	0 ( 0.00%)	25 ( 0.23%)	25 ( 0.21%)
ALP 上昇	0 ( 0.00%)	10 ( 0.09%)	10 ( 0.08%)
LDH 上昇	0 ( 0.00%)	7 ( 0.06%)	7 ( 0.06%)
血清コレステロール上昇	0 ( 0.00%)	5 ( 0.05%)	5 ( 0.04%)
高脂血症	0 ( 0.00%)	2 ( 0.02%)	2 ( 0.02%)
尿糖の増加	0 ( 0.00%)	2 ( 0.02%)	2 ( 0.02%)
低蛋白血症	0 ( 0.00%)	2 ( 0.02%)	2 ( 0.02%)
血糖値上昇	0 ( 0.00%)	1 ( 0.01%)	1 ( 0.01%)
<b>泌尿器系障害</b>	0 ( 0.00%)	6 ( 0.05%)	6 ( 0.05%)
BUN 上昇	0 ( 0.00%)	6 ( 0.05%)	6 ( 0.05%)
血尿	0 ( 0.00%)	1 ( 0.01%)	1 ( 0.01%)
血中クレアチニン上昇	0 ( 0.00%)	1 ( 0.01%)	1 ( 0.01%)

(続く)

(続き)

副作用の種類	発現件数(%)		
	承認時	承認後	合計
一般的全身障害	75 ( 6.84%)	56 ( 0.51%)	131 ( 1.08%)
けん怠感	61 ( 5.57%)	11 ( 0.10%)	72 ( 0.59%)
不快感	6 ( 0.55%)	1 ( 0.01%)	7 ( 0.06%)
脱力感	6 ( 0.55%)	5 ( 0.05%)	11 ( 0.09%)
顔面浮腫	1 ( 0.09%)	0 ( 0.00%)	1 ( 0.01%)
体重減少	1 ( 0.09%)	0 ( 0.00%)	1 ( 0.01%)
耐性	0 ( 0.00%)	31 ( 0.28%)	31 ( 0.26%)
反跳性不眠	0 ( 0.00%)	8 ( 0.07%)	8 ( 0.07%)
宿酔 (ハングオーバー)	0 ( 0.00%)	1 ( 0.01%)	1 ( 0.01%)
ピリピリ感	0 ( 0.00%)	1 ( 0.01%)	1 ( 0.01%)

(社内資料)

## 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。

#### 1) 呼吸・循環の管理

上気道閉塞や誤嚥のおそれがある時は気管内挿管を行う。血圧低下には十分な乳酸加リンゲル液による補液で対処する。来院時心停止例は別として、この呼吸循環管理が奏効すれば救命が可能である。

#### 2) 胃洗浄

ベンゾジアゼピン中毒では摂取後 2～3 時間以内の症例に、その他の薬物では 24 時間以内ならば実施する。服用直後の意識清明期は別として、原則的に気管内挿管下で実施する。プロムワレリル尿素は X 線不透過の薬物塊を胃内で形成することがある。

#### 3) 下剤・吸着剤

胃洗浄終了時に活性炭、マグコロール、微温湯を投与する。下痢便とともに吸着剤が排泄されるまで、数時間ごとに反復投与する (通常 2～3 回)。

#### 4) 拮抗薬

ベンゾジアゼピン系薬中毒にはフルマゼニル (ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤) を使用する。

## 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。

(解説)

PTP 包装の誤飲事故防止のため、「PTP 誤飲対策について」(平成 8 年 3 月 27 日 日薬連発第 240 号)に則り、設定した。

## 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

- ①中枢神経に対しては、警戒性の低下、自発運動の低下、接触刺激に対する反応性の低下、歩行失調、筋弛緩などの中枢抑制の症状がみられた（マウス）<sup>9)</sup>。
- ②呼吸器系に対しては、静脈投与で軽度の呼吸抑制作用がみられた（イヌ）<sup>18)</sup>。
- ③循環器系に対する作用として、心臓に対し軽度の抑制的効果がみられた（ウサギ、モルモット）<sup>18)</sup>。

#### (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

急性毒性 (mg/kg) <sup>19)</sup>

動物 \ 投与経路	経 口		皮 下		腹 腔 内	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
マウス	2,060	1,790	>10,000	>10,000	1,440	780
ラット	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	7,230	6,250

#### (2) 反復投与毒性試験

##### ①亜急性毒性 <sup>20)</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。

##### ②慢性毒性 <sup>21)</sup>

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<sup>22)</sup>

① 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、交尾率及び妊娠率の減少が認められた。

② 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、出生仔の周産期死亡数の増加がみられた。

③ 周産期・授乳期投与試験

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/kg 以上投与群で、出生仔の生存率の低下、100mg/kg 投与群では、生存分娩仔数及び出生率の減少がみられた。いずれの場合にも催奇形性作用はみられず、胎仔及び出生仔にも、特異な所見はみられなかった。

(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>23)</sup>

アカゲサルを用いた依存性試験で、本剤の身体依存性はロラゼパム及びニトラゼパムよりも低く、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：ロラメット錠 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：4年（安定性試験結果に基づく）

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 5. 患者向け資材

(1) 患者向医薬品ガイド：あり

(2) くすりのしおり：あり

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：エバミール錠 1.0

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、エスタゾラムなど）

### 7. 国際誕生年月日

不明

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

販売名	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
ロラメット錠 1.0	1990年6月29日	20200AMY00119000	1990年8月24日	1990年8月24日

製造販売承認承継日：2011年3月15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**

結果通知日：1999年3月3日

再審査結果：「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」  
（承認事項に変更なし）

**再評価**

結果通知日：2002年10月10日

再評価結果：「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」  
（承認事項に変更なし）

11. 再審査期間

6年：1990年6月29日～1996年6月28日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

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。

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
ロラメット錠 1.0	1124010F1030	1124010F1030	100401402	611120119

14. 保険給付上の注意

該当しない

## X I . 文献

### 1. 引用文献

- 1) 栗原雅直 他：臨床評価.1988;16(4):661-685
- 2) 宮坂松衛 他：臨床精神医学.1984;13(5):615-626
- 3) 伊藤 斉 他：薬理と治療.1984;12(8):3673-3689
- 4) 栗原雅直 他：臨床評価.1988;16(4):687-694
- 5) 宮坂松衛 他：臨床精神医学.1985;14(8):1273-1286
- 6) 栗原雅直 他：臨床評価.1986;14(1):109-132
- 7) 筒井末春 他：臨床と研究.1986;63(3):934-944
- 8) Dorow R. G., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol.1982;13(4):561-565 (PMID: 6121579)
- 9) 大幡勝也 他：応用薬理.1985;29(6):913-925
- 10) 植木昭和 他：日本薬理学雑誌.1985;86(2):145-163
- 11) 小鳥居湛 他：臨床精神医学.1985;14(6):991-1001
- 12) 社内資料 (Lormetazepam 製剤の健康成人における生物学的同等性試験)
- 13) Humpel M., et al. : Clin. Pharmacol. Ther.1980;28(5):673-679 (PMID: 6108174)
- 14) Humpel M., et al. : Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.1979;4(4):237-243 (PMID: 43806)
- 15) Humpel M.,et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol.1982;21(5):421-425 (PMID: 6122580)
- 16) 東 治喜 他：薬理と治療.1985;13(Suppl.3):687-698
- 17) Kampf D., et al. : Clin. Pharmacol. Ther.1981;30(1):77-85 (PMID: 6113073)
- 18) 大幡勝也 他：応用薬理 1985;29(6):927-949
- 19) 中尾寿夫 他：薬理と治療.1985;13(Suppl.3):545-555
- 20) 岩井克己 他：薬理と治療.1985;13(Suppl.3):557-575
- 21) 岩井克己 他：薬理と治療.1985;13(Suppl.3):577-604
- 22) 児玉直己 他：薬理と治療.1985;13(Suppl.3):605-647
- 23) 柳田知司 他：実中研・前臨床研究報.1985;11(1):21-31

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

該当しない

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

### XⅢ. 備考

#### その他の関連資料

該当資料なし