

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

メラトニン受容体アゴニスト

ラメルテオン錠

ラメルテオン錠8mg「サワイ」

RAMELTEON Tablets [SAWAI]

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^{注)} 注)注意—医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1錠中ラメルテオン8mg含有
一般名	和名：ラメルテオン(JAN) 洋名：Ramelteon(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2022年8月15日 薬価基準収載年月日：2022年12月9日 販売開始年月日：2022年12月9日
製造販売(輸入)・提携・ 販売会社名	製造販売元：沢井製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	沢井製薬株式会社 医薬品情報センター TEL：0120-381-999、FAX：06-7708-8966 医療関係者向け総合情報サイト： https://med.sawai.co.jp/

本IFは2024年3月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

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、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)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)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、IF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. IFとは

IF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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF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、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。

IF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・表現には薬機法の広告規則や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、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を活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	23
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	23
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	23
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	23
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	23
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	5. 重要な基本的注意とその理由	23
6. RMPの概要	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	23
II. 名称に関する項目	3	7. 相互作用	24
1. 販売名	3	8. 副作用	25
2. 一般名	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	25
3. 構造式又は示性式	3	10. 過量投与	26
4. 分子式及び分子量	3	11. 適用上の注意	26
5. 化学名(命名法)又は本質	3	12. その他の注意	26
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	IX. 非臨床試験に関する項目	27
III. 有効成分に関する項目	4	1. 薬理試験	27
1. 物理化学的性質	4	2. 毒性試験	27
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	X. 管理的事項に関する項目	28
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	1. 規制区分	28
IV. 製剤に関する項目	5	2. 有効期間	28
1. 剤形	5	3. 包装状態での貯法	28
2. 製剤の組成	5	4. 取扱い上の注意	28
3. 添付溶解液の組成及び容量	5	5. 患者向け資材	28
4. 力価	6	6. 同一成分・同効薬	28
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	7. 国際誕生年月日	28
6. 製剤の各種条件下における安定性	6	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	28
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	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	28
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	28
9. 溶出性	8	11. 再審査期間	28
10. 容器・包装	10	12. 投薬期間制限に関する情報	29
11. 別途提供される資材類	10	13. 各種コード	29
12. その他	10	14. 保険給付上の注意	29
V. 治療に関する項目	11	XI. 文献	30
1. 効能又は効果	11	1. 引用文献	30
2. 効能又は効果に関連する注意	11	2. その他の参考文献	31
3. 用法及び用量	11	XII. 参考資料	32
4. 用法及び用量に関連する注意	11	1. 主な外国での発売状況	32
5. 臨床成績	11	2. 海外における臨床支援情報	32
VI. 薬効薬理に関する項目	14	XIII. 備考	33
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	14	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	33
2. 薬理作用	14	2. その他の関連資料	34
VII. 薬物動態に関する項目	15		
1. 血中濃度の推移	15		
2. 薬物速度論的パラメータ	19		
3. 母集団(ポピュレーション)解析	20		
4. 吸収	20		
5. 分布	20		
6. 代謝	21		
7. 排泄	21		
8. トランスポーターに関する情報	21		
9. 透析等による除去率	21		
10. 特定の背景を有する患者	21		
11. その他	22		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ラメルテオン錠 8mg「サワイ」は、ラメルテオンを含有するメラトニン受容体アゴニストである。本剤は、後発医薬品として下記通知に基づき、製造方法並びに規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、承認を得て上市に至った。

承認申請に際し準拠した通知名	平成26年11月21日 薬食発1121第2号
承認	2022年8月
上市	2022年12月

2. 製品の治療学的特性

- 1) 本剤は、「不眠症における入眠困難の改善」の効能又は効果を有する。(V. -1. 参照)
- 2) 本剤の用法は、「就寝前投与」である。(V. -3. 参照)
- 3) ラメルテオンは、メラトニンMT₁及びMT₂受容体に対する高い親和性を有するメラトニン受容体アゴニストであり、ヒトメラトニンMT₁及びMT₂受容体に対する親和性(Ki値)はそれぞれ14.0pmol/L及び112pmol/L、フォルスコリン誘発cAMP生成反応を指標にしたアゴニスト活性のIC₅₀値はそれぞれ21.2pmol/L及び53.4pmol/Lである¹⁾。ラメルテオンはGABA_A受容体をはじめとするGABA、セロトニン、ドパミン、ノルアドレナリン及びアセチルコリンなどの神経伝達物質受容体に対して、10μmol/Lの濃度で検出可能な親和性を示さない¹⁾。(VI. -2. 参照)
- 4) 重大な副作用として、アナフィラキシー(じん麻疹、血管浮腫等)が報告されている。(VIII. -8. 参照)

3. 製品の製剤学的特性

- 1) 錠剤に成分名、含量を両面ストレート印字している。(IV. -1. 参照)
- 2) PTPシートに1錠単位でGS1コードを記載している[裏面]。
- 3) PTPシートに1錠単位で「成分名」、「含量」を記載している[両面]。
- 4) バラ包装(200錠、白色ポリ瓶)を用意している。(IV. -10. 参照)

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	無

(2025年1月6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

I. 概要に関する項目

2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

1) 和名

ラメルテオン錠 8mg「サワイ」

2) 洋名

RAMELTEON Tablets [SAWAI]

3) 名称の由来

通知「平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号」に基づき命名した。

2. 一般名

1) 和名(命名法)

ラメルテオン(JAN)

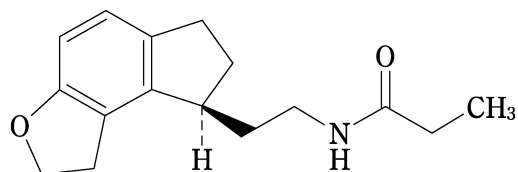
2) 洋名(命名法)

Ramelteon(JAN)

3) ステム(stem)

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{16}H_{21}NO_2$

分子量 : 259.34

5. 化学名(命名法)又は本質

N-{2-[(8*S*)-1,6,7,8-Tetrahydro-2*H*-indeno[5,4-*b*]furan-8-yl]ethyl}
propanamide (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

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～帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。
 - 2) 溶解性
メタノール、エタノール(99.5)又はジメチルスルホキシドに溶けやすく、水にほとんど溶けない。
 - 3) 吸湿性
該当資料なし
 - 4) 融点(分解点)、沸点、凝固点
該当資料なし
 - 5) 酸塩基解離定数
該当資料なし
 - 6) 分配係数
該当資料なし
 - 7) その他の主な示性値
該当資料なし
2. 有効成分の各種条件下における安定性……………
該当資料なし
3. 有効成分の確認試験法、定量法……………
 - <確認試験法>
 - 1) 紫外可視吸光度測定法
 - 2) 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

フィルムコーティング錠

2) 製剤の外観及び性状

外形	
性状	うすいだいだいみの黄色
直径(mm)	7.1
厚さ(mm)	3.6
重量(mg)	約135

3) 識別コード

表示部位：錠剤本体(両面)、PTPシート

表示内容：ラメルテオン 8 サワイ

4) 製剤の物性

製剤均一性：日局一般試験法 製剤均一性試験法の項により含量均一性試験を行うとき、規格に適合する。

溶出性：日局一般試験法 溶出試験法(回転バスケット法)の項により試験を行うとき、規格に適合する。

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

有効成分 [1錠中]	ラメルテオン 8mg
添加剤	カルナウバロウ、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸Mg、トウモロコシデンプン、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース

2) 電解質等の濃度

該当資料なし

3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

1) 加速試験²⁾

目的

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を短期間で推定するため、加速試験を実施する。

方法

「安定性試験ガイドラインの改定について」(平成15年6月3日 医薬審発第0603001号)に基づいて、本製剤の[規格及び試験方法]により実施する。

試験条件及び検体

保存条件	40±2℃/75±5%RH	
保存期間	6ヵ月	
試験回数	3回/ロット	
保存形態	PTP包装	PTP(ポリクロロトリフルオロエチレンフィルム/アルミニウム箔)/紙箱
	バラ包装	バラ(白色ポリエチレン瓶/白色ポリプロピレンキャップ)/紙箱
ロット番号	PTP包装	①745T1S3603、②745T1S3604、③745T1S3605
	バラ包装	④745T1S3603、⑤745T1S3604、⑥745T1S3605

結果

いずれのロットもすべての試験項目において規格に適合した。

PTP包装		イニシャル			6ヵ月後		
ロット番号		①	②	③	①	②	③
試験項目							
性状		うすいだいだいの黄色のフィルムコーティング錠			うすいだいだいの黄色のフィルムコーティング錠		
確認試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(類縁物質)		適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量均一性試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合

バラ包装		イニシャル			6ヵ月後		
ロット番号		④	⑤	⑥	④	⑤	⑥
試験項目							
性状		うすいだいだいの黄色のフィルムコーティング錠			うすいだいだいの黄色のフィルムコーティング錠		
確認試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(類縁物質)		適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量均一性試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合

結論

本製剤は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

2) 無包装下の安定性試験³⁾**目的**

本製剤の無包装状態の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

無包装の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
745T1S3605	温度	40°C、遮光気密容器
	湿度	25°C/75%RH、遮光開放
	室温	25°C/60%RH、遮光開放
	光	25°C/60%RH、白色蛍光ランプ(4000lx) + 近紫外蛍光ランプ(10W/m ²)、開放

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・純度試験(類縁物質)・溶出試験	1回
定量試験	3回
硬度*(5錠の平均値)	1回

*: 本製剤の未設定規格のため参考値

結果

試験項目		性状	硬度(N)	純度試験 (類縁物質)	溶出試験	定量試験*
保存条件・期間						
イニシャル		(a)	122.6	適合	適合	100.0
温度(13週)		変化なし	変化なし 122.2	変化なし	変化なし	変化なし 99.8
湿度	5週	変化なし	変化なし 115.6	変化なし	変化なし	変化なし 99.3
	13週	変化なし	変化あり (規格内) 78.4	変化なし	変化なし	変化なし 99.9
室温(13週)		変化なし	変化なし 95.6	変化なし	変化なし	変化なし 99.5
光(120万lx・hr、 200W・hr/m ²)		変化なし	変化なし 100.4	変化なし	変化なし	変化なし 99.1

※: イニシャルを100としたときの含有率(%)

(a): うすいだいだいの黄色のフィルムコーティング錠

IV. 製剤に関する項目

A) 評価分類基準

【性状】

分類	評価基準
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合
変化あり(規格内)	わずかな色調変化(退色等)等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている場合
変化あり(規格外)	形状変化や著しい色調変化を認め、規格を逸脱している場合

【硬度】

分類	評価基準
変化なし	硬度変化が30%未満の場合
変化あり(規格内)	硬度変化が30%以上で、硬度が2.0kgf(19.6N)以上の場合
変化あり(規格外)	硬度変化が30%以上で、硬度が2.0kgf(19.6N)未満の場合

【定量試験】

分類	評価基準
変化なし	含量低下が3%未満の場合
変化あり(規格内)	含量低下が3%以上で、規格値内の場合
変化あり(規格外)	規格値外の場合

【その他の試験項目】

分類	評価基準
変化なし	変化なし、または規格値内で変化する場合
変化あり(規格外)	規格値外の場合

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.....

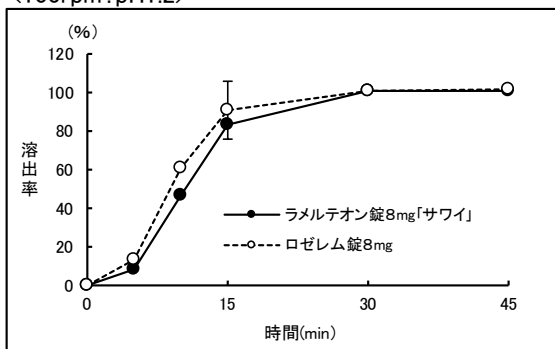
<溶出挙動における同等性及び類似性>⁴⁾

目的	試験製剤と標準製剤の生物学的同等性試験における溶出挙動の類似性の判定を行うため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(令和2年3月19日 薬生薬審発0319第1号)に準じ、溶出試験を実施する。		
方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 回転バスケット法(pH1.2、pH3.0、pH6.8、水) 日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法(pH3.0)		
条件	回転数・試験液	回転バスケット法	100rpm : pH1.2、100rpm : pH3.0、100rpm : pH6.8、 100rpm : 水
		パドル法	100rpm : pH3.0
	試験液量	900mL	
	液温度	37±0.5℃	
試験数	12ベッセル		
検体	試験製剤	ラメルテオン錠 8mg「サワイ」(ロット番号 : 745T1S3605)	
	標準製剤	ロゼレム錠 8mg(ロット番号 : HH2006)	
結果	回転バスケット法 <100rpm : pH1.2> 15分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。 <100rpm : pH3.0> 15分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。		

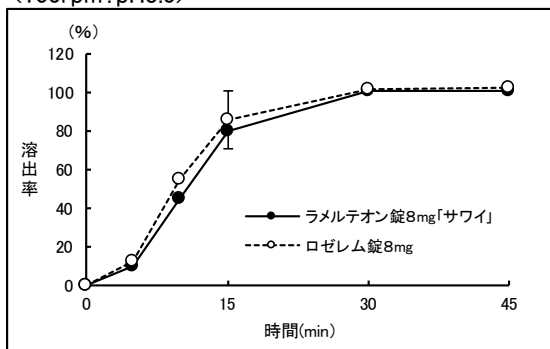
結果	<p><100rpm : pH6.8> 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。</p> <p><100rpm : 水> 標準製剤の平均溶出率が60% (10分) 及び85% (15分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p>パドル法</p> <p><100rpm : pH3.0> 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。</p>
結論	以上の結果より、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

回転バスケット法

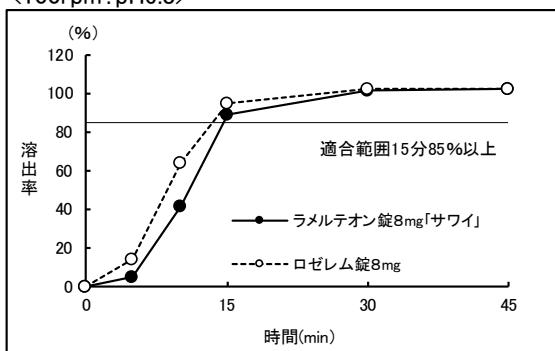
<100rpm : pH1.2>



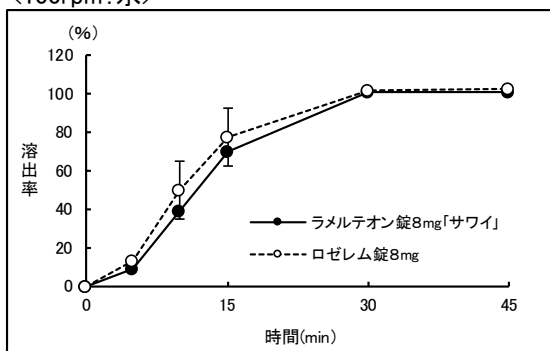
<100rpm : pH3.0>



<100rpm : pH6.8>

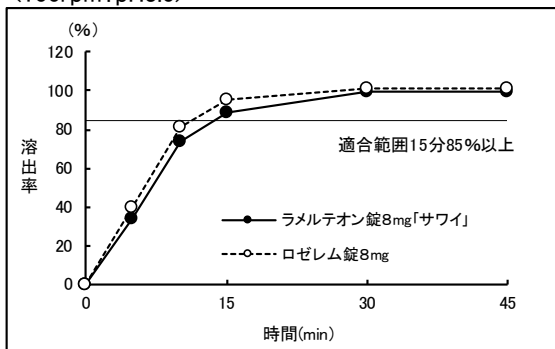


<100rpm : 水>



パドル法

<100rpm : pH3.0>



([] : 判定基準の適合範囲)

IV. 製剤に関する項目

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

該当資料なし

2) 包装

<p>22. 包装 PTP：100錠(10錠×10) バラ：200錠</p>
--

3) 予備容量

該当しない

4) 容器の材質

PTP：[PTPシート]ポリクロトリフルオロエチレンフィルム、アルミニウム箔

[ピロー]ポリエチレンフィルム

バラ：[本体]ポリエチレン瓶、[キャップ]ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

不眠症における入眠困難の改善

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

ベンゾジアゼピン系薬剤等他の不眠症治療薬による前治療歴がある患者における本剤の有効性、並びに精神疾患(統合失調症、うつ病等)の既往又は合併のある患者における本剤の有効性及び安全性は確立していないので、これらの患者に本剤を投与する際には治療上の有益性と危険性を考慮し、必要性を十分に勘案した上で慎重に行うこと。[17. 1. 1-17. 1. 4参照]

3. 用法及び用量

1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

通常、成人にはラメルテオンとして1回8mgを就寝前に経口投与する。

2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

設定されていない

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

- 7.1 本剤は、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。
- 7.2 食後投与では、空腹時投与に比べ本剤の血中濃度が低下することがあるため、本剤は食事と同時又は食直後の服用は避けること。[16. 2. 1参照]

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

17.3 その他

17.3.1 臨床薬理試験(呼吸抑制に及ぼす影響)

軽度又は中等度の閉塞性睡眠時無呼吸患者に対する16mg^{注)}単回投与において、睡眠中の無呼吸低呼吸指数への影響は認められていない⁵⁾(外国人データ)。[9. 1. 1参照]

注)承認用量は1回8mgである。

V. 治療に関する項目

3) 用量反応探索試験

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

慢性不眠症患者65例(年齢:20~64歳、中央値42歳)を対象(ただし、精神疾患(統合失調症、うつ病等)、薬物依存等の既往がある患者は除外)とし、1日1回プラセボ、4mg、8mg、16mg、32mg^{注)}を2日間投与した5剤5期クロスオーバー二重盲検比較試験の結果、「睡眠ポリグラフ検査による睡眠潜時」において、8mg群ではプラセボ群に比べ13.5分の短縮が認められている(p<0.05)。なお、8mg群において睡眠薬の前治療歴のある患者では18.0分の短縮、前治療歴のない患者では12.7分の短縮が認められている⁶⁾。

副作用発現頻度は、8mg群で11.5%(7/61例)であった。主な副作用は、傾眠が4.9%(3/61例)及び頭痛NOSが3.3%(2/61例)であった⁶⁾。[5、8.2参照]

注)承認用量は1回8mgである。

4) 検証的試験

(1) 有効性検証試験

17.1.2 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

慢性不眠症患者1,130例(年齢:20~84歳、平均値48.8歳)を対象(ただし、過去12ヵ月に精神疾患(統合失調症、うつ病等)、薬物依存等の既往がある患者は除外)とし、1日1回プラセボ、4mg又は8mg^{注)}を14日間投与後、それぞれ4mg、8mg、16mg^{注)}に用量漸増しさらに14日間投与した二重盲検比較試験において、投与1週後の睡眠後調査票による自覚的睡眠潜時において、8mg群ではプラセボ群に比べ3.1分の短縮が認められたが、統計学的な有意差は認められなかった(p=0.0905)。なお、8mg群において睡眠薬の前治療歴のある患者では有効性は認められず、前治療歴のない患者では5.5分の短縮が認められた⁷⁾。副作用発現頻度は、8mgを14日間投与後、16mgを14日間投与した群で12.2%(46/378例)であった。主な副作用は、傾眠が3.7%(14/378例)、頭痛が1.6%(6/378例)及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が0.8%(3/378例)であった⁷⁾。[5、8.2参照]

17.1.3 国内第Ⅲ相試験

慢性不眠症患者971例(年齢:20~80歳、平均値38.7歳)を対象(ただし、過去12ヵ月に精神疾患(統合失調症、うつ病等)、薬物依存等の既往がある患者は除外)とした二重盲検比較試験において、投与1週後の睡眠日誌による自覚的睡眠潜時はラメルテオン(8mg)群においてプラセボ群と比較して統計学的に有意に減少したが、投与2週後では有意差は認められなかった⁸⁾。

		プラセボ群	ラメルテオン群	プラセボ群との差*	p値**
観察期	評価例数	482	489	—	—
	睡眠潜時(分)	77.42±30.22	77.13±30.81		
投与1週目	評価例数	481	489	-4.54	0.0010
	睡眠潜時(分)	65.77±30.36	61.07±30.65	[-7.23, -1.85]	
投与2週目	評価例数	478	478	-2.36	0.1093
	睡眠潜時(分)	59.62±29.13	56.95±31.37	[-5.25, 0.53]	

平均値±標準偏差

※ベースライン値を共変量、薬剤群を要因とした共分散分析

副作用発現頻度は、8mg群で7.8%(38/489例)であった。主な副作用は、傾眠が3.1%(15/489例)、頭痛、浮動性めまい、倦怠感及び血中尿酸増加が各0.6%(3/489例)であった⁸⁾。

[5、8.2参照]

注)承認用量は1回8mgである。

(2) 安全性試験

17.1.4 国内長期投与試験

慢性不眠症患者190例(年齢:21~81歳、中央値47歳)を対象(ただし、過去12ヵ月に精神疾患(統合失調症、うつ病等)、薬物依存等の既往がある患者は除外)とした長期投与試験において、ラメルテオン8mgの投与により睡眠潜時の短縮は長期にわたり維持された⁹⁾。

評価時期	観察期	第1週	第4週	第12週	第24週
評価例数	74	74	70	66	60
睡眠潜時(分)	70.51±47.58	54.35±37.32	43.04±27.64	37.42±27.34	38.83±29.11

平均値±標準偏差

副作用発現頻度は、8mg群で10.8%(8/74例)であった。主な副作用は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が2.7%(2/74例)であった⁹⁾。[5、8.2参照]

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

メラトニン受容体刺激作用：メラトニン¹⁰⁾

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

18.1 作用機序

ラメルテオンは、メラトニンMT₁及びMT₂受容体に対する高い親和性を有するメラトニン受容体アゴニストであり、ヒトメラトニンMT₁及びMT₂受容体に対する親和性(Ki値)はそれぞれ14.0pmol/L及び112pmol/L、フォルスコリン誘発cAMP生成反応を指標にしたアゴニスト活性のIC₅₀値はそれぞれ21.2pmol/L及び53.4pmol/Lである¹⁾。ラメルテオンはGABA_A受容体をはじめとするGABA、セロトニン、ドパミン、ノルアドレナリン及びアセチルコリンなどの神経伝達物質受容体に対して、10 μmol/Lの濃度で検出可能な親和性を示さない¹⁾。

2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 睡眠に対する作用

カニクイザルの夜間睡眠に対する作用ではラメルテオン0.03mg/kg経口投与で浅いNREM睡眠及び徐波睡眠の潜時を有意に短縮し、総睡眠量を有意に増加させる¹¹⁾。ネコの睡眠覚醒に対する作用ではラメルテオン0.001mg/kg経口投与で覚醒時間を短縮し、徐波睡眠時間を有意に増加させる¹²⁾。

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

16.1 血中濃度					
16.1.1 単回投与					
健康成人(18例)にラメルテオン8mgを空腹時又は食後に単回経口投与したときの未変化体及び主代謝物M-IIの薬物動態パラメータは以下のとおりであった ¹³⁾ 。					
		AUC ₀₋₄₈ (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)
未変化体	空腹時	2.04±1.80	1.41±1.21	0.75	0.94±0.18
	食後	2.16±1.65	1.19±1.11	0.88	1.14±0.39
M-II	空腹時	184.97±69.01	63.04±14.63	0.75	1.94±0.53
	食後	179.18±56.38	46.96±13.05	1.75	2.02±0.45
平均値±標準偏差、ただし、T _{max} は中央値					
16.1.2 反復投与					
健康成人(8例)にラメルテオン8mgを夕食3時間後に1日1回7日間経口投与したとき、投与7日目の未変化体のC _{max} 及びAUC ₀₋₂₄ は、投与1日目と比較してそれぞれ31%及び16%増加し、未変化体及びM-IIともに血中濃度トラフ値は定量下限未満であった ¹⁴⁾ 。					
		AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)
未変化体	1日目	2.34±1.01	1.39±1.05	1.31±0.84	1.08±0.23
	7日目	2.64±1.40	1.47±1.03	1.09±0.38	0.92±0.31
M-II	1日目	234.79±62.20	54.18±21.20	1.53±0.80	2.26±0.42
	7日目	229.07±66.03	54.15±10.53	1.53±0.54	2.05±0.54
平均値±標準偏差					

<生物学的同等性試験>^{15, 16)}

目的

ラメルテオン錠8mg「サワイ」について、治療学的同等性を保証するため、健康成人男性を対象とした薬物動態試験により、標準製剤との生物学的同等性を検証する。

方法

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(令和2年3月19日 薬生薬審発0319第1号 以下、ガイドラインと記載)に準じて、2剤2期のクロスオーバー試験により、ラメルテオン錠8mg「サワイ」とロゼレム錠8mgをそれぞれ1錠(ラメルテオンとして8mg)健康成人男性に絶食下单回経口投与し、血漿中ラメルテオン濃度を測定する。

採血時点	0、0.17、0.33、0.67、1、1.25、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12hr
休薬期間	7日間
測定方法	LC/MS法
試験製剤	ラメルテオン錠8mg「サワイ」(ロット番号:745T1S3605)
標準製剤	ロゼレム錠8mg(ロット番号:HH2006)

評価

ガイドラインの判定基準に従い、両製剤のAUC_tおよびC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間がそれぞれlog(0.80)~log(1.25)の範囲内にあるとき、両製剤は生物学的に同等であると判定する。

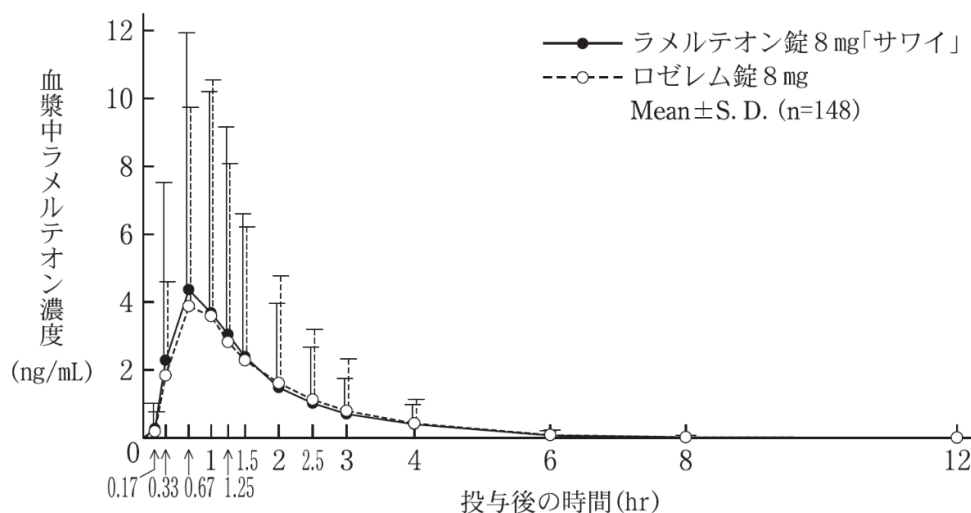
Ⅶ. 薬物動態に関する項目

結果

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-12hr} (ng・hr/mL)
ラメルテオン錠8mg「サワイ」	5.03±8.08	0.8±0.3	1.1±0.3	7.42±12.37
ロゼレム錠8mg	4.51±7.21	0.9±0.3	1.1±0.5	7.26±12.31

(Mean±S.D., n=148)



	対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
AUC _{0-12hr}	log(1.04)	log(0.98)~log(1.10)
Cmax	log(1.11)	log(1.02)~log(1.19)

血漿中濃度ならびにAUC_t、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

結論

得られた薬物動態パラメータ(AUC_t、Cmax)の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、いずれもガイドラインの基準であるlog(0.80)~log(1.25)の範囲内であったことから、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

<参考>代謝物 M-II 濃度

目的

代謝物 M-IIについて、本製剤の薬効にも寄与していると考えられるため、参考として測定する。

方法

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(令和2年3月19日 薬生薬審発0319第1号以下、ガイドラインと記載)に準じて、2剤2期のクロスオーバー試験により、ラメルテオン錠8mg「サワイ」とロゼレム錠8mgをそれぞれ1錠(ラメルテオンとして8mg)健康成人男性に絶食下单回経口投与し、血漿中ラメルテオン代謝物 M-II濃度を測定する。

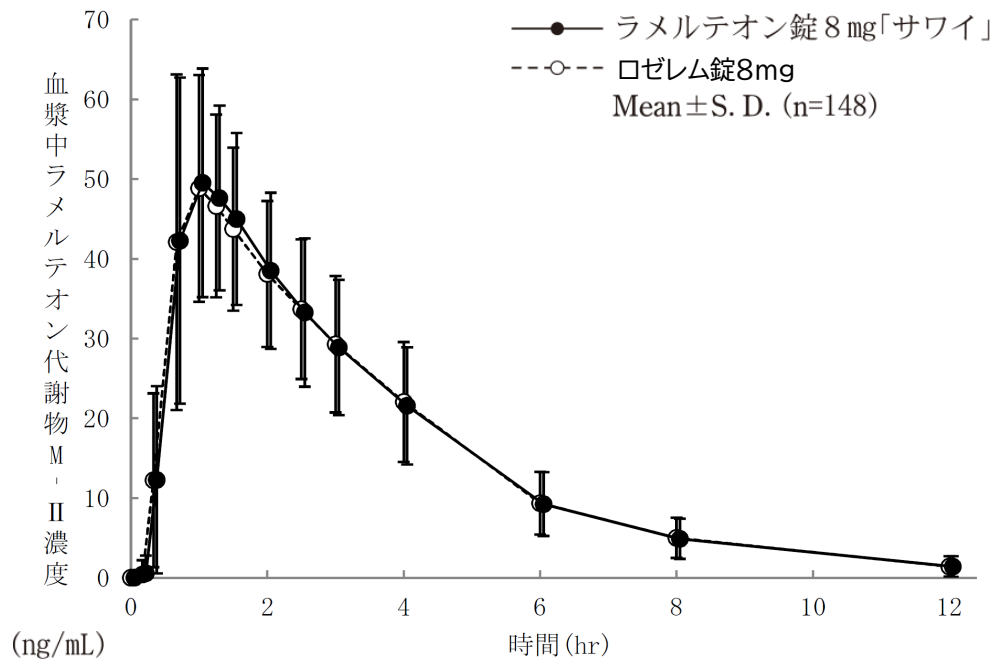
採血時点	0、0.17、0.33、0.67、1、1.25、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12hr
休薬期間	7日間
測定方法	LC/MS法
試験製剤	ラメルテオン錠8mg「サワイ」(ロット番号:745T1S3605)
標準製剤	ロゼレム錠8mg(ロット番号:HH2006)

結果

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-12hr} (ng・hr/mL)
ラメルテオン錠8mg「サワイ」	56.6±14.9	1.1±0.4	2.2±0.5	186.4±52.7
ロゼレム錠8mg	55.6±15.6	1.1±0.5	2.2±0.5	187.0±50.9

(Mean±S.D., n=148)



血漿中濃度ならびにAUC_t、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

結論

参考として算出したラメルテオン代謝物 M-IIの薬物動態パラメータおよび血中濃度推移は試験製剤と標準製剤で類似していることを確認した。

3) 中毒域

該当資料なし

4) 食事・併用薬の影響

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人(18例)にラメルテオン8mgを空腹時又は食後に単回経口投与したとき、食後投与では空腹時投与に比べ未変化体のC_{max}は16%低下した。また、M-IIのC_{max}は26%低下、T_{max}は1時間の延長がみられた¹³⁾。[7.2参照]

VII. 薬物動態に関する項目

16.7 薬物相互作用

16.7.1 フルボキサミン

健康成人(23例)を対象に、ラメルテオン8mgをフルボキサミン(CYP1A2阻害剤)1日1回200mgの7日間反復経口投与の7日目に併用投与したとき、単独投与時と比較して C_{max} 及び AUC_{0-inf} は未変化体でそれぞれ約2,700%及び8,200%増加し、M-IIでそれぞれ約66%減少、31%増加した。一方、フルボキサミンの薬物動態には併用による影響は認められなかった¹⁷⁾(外国人データ)。^[2.3、10.1参照]

16.7.2 フルコナゾール

健康成人(24例)を対象に、ラメルテオン16mg^{註)}をフルコナゾール(CYP2C9阻害剤)4日間反復経口投与(1日目は400mg、その後1日1回200mg)の4日目に併用投与したとき、単独投与時と比較して C_{max} 及び AUC_{0-inf} は未変化体でそれぞれ約144%及び152%、M-IIでそれぞれ約55%及び199%増加した。 $t_{1/2}$ は未変化体及びM-IIでそれぞれ33%及び94%延長した¹⁸⁾(外国人データ)。^[10.2参照]

16.7.3 ケトコナゾール

健康成人(26例)を対象に、ラメルテオン16mg^{註)}をケトコナゾール(CYP3A4阻害剤)1日2回200mgの4日間反復経口投与の4日目に併用投与したとき、単独投与時と比較して C_{max} 及び AUC_{0-inf} は未変化体でそれぞれ約36%及び84%、M-IIでそれぞれ約23%及び93%増加した。 $t_{1/2}$ は未変化体及びM-IIでそれぞれ31%及び52%延長した¹⁹⁾(外国人データ)。^[10.2参照]

16.7.4 リファンピシン

健康成人(27例)を対象に、ラメルテオン32mg^{註)}をリファンピシン(CYP誘導剤)1日1回600mgの11日間反復経口投与の11日目に併用投与したとき、単独投与時と比較して C_{max} 及び AUC_{0-inf} は未変化体でそれぞれ約82%及び81%、M-IIでそれぞれ約81%及び89%減少した²⁰⁾(外国人データ)。^[10.2参照]

16.7.5 エタノール

健康成人(21例)を対象に、ラメルテオン32mg^{註)}と同時にエタノール(ADH基質)0.6g/kgを経口投与し、その後10分毎にエタノール0.6g/kgを2回経口投与したとき、単独投与時と比較して C_{max} 及び AUC_{0-inf} は未変化体でそれぞれ約43%及び47%増加したが、M-IIの薬物動態には併用による影響は認められなかった。一方、エタノールの薬物動態には併用による影響は認められなかった²¹⁾(外国人データ)。

16.7.6 ドネペジル

健康成人(22例)を対象に、ラメルテオン8mgをドネペジル(CYP2D6基質、CYP3A4基質)1日1回5mgの7日間反復経口投与後、1日1回10mgの16日間反復経口投与の計23日目に併用投与したとき、単独投与時と比較して C_{max} 及び AUC_{0-inf} は未変化体でそれぞれ約87%及び100%増加したが、M-IIの薬物動態には併用による影響は認められなかった。一方、ドネペジルの薬物動態には併用による影響は認められなかった²²⁾(外国人データ)。

16.7.7 フルオキセチン

健康成人(27例)を対象に、ラメルテオン16mg^{註)}をフルオキセチン(CYP2D6基質及び阻害剤)1日1回40mgの11日間反復経口投与の11日目に併用投与したとき、単独投与時と比較して C_{max} 及び AUC_{0-inf} は未変化体でそれぞれ約40%及び50%、M-IIでそれぞれ約17%及び52%増加した²³⁾(外国人データ)。

16.7.8 テオフィリン

健康成人(18例)を対象に、ラメルテオン32mg^{註)}とテオフィリン(CYP1A2基質)1日1回300mgを10日間反復経口投与したとき、単独投与時と比較して C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は未変化体でそれぞれ約35%及び40%、M-IIでそれぞれ約1%及び12%増加した。一方、テオフィリンの薬物動態には併用による影響は認められなかった²⁴⁾(外国人データ)。

16.7.9 ガバペンチン

健康成人(24例)を対象に、ラメルテオン8mgをガバペンチン1回400mgを1日3回7日間反復経口投与の7日目に併用投与したとき、単独投与時と比較して C_{max} 及び AUC_{0-inf} は未変化体でそれぞれ約27%及び14%増加し、M-IIでそれぞれ約22%減少、1%増加した。一方、ガバペンチンの薬物動態には併用による影響は認められなかった²⁵⁾(外国人データ)。

16. 7. 10 ゾルピデム

健康成人(24例)を対象に、ラメルテオン8mgをゾルピデム1日1回10mgの7日間反復経口投与の7日目に併用投与したとき、単独投与時と比較して C_{max} 及び AUC_{0-inf} は未変化体でそれぞれ約3%及び9%増加し、M-IIでそれぞれ約14%減少、0%増加した。一方、ゾルピデム1日1回10mgをラメルテオン8mgの7日間反復経口投与の7日目に併用投与したとき、ゾルピデムの C_{max} 及び AUC_{0-inf} はそれぞれ約16%及び2%減少した²⁶⁾(外国人データ)。

16. 7. 11 デキストロメトルフアン

健康成人(34例)を対象に、ラメルテオン32mg^{註)}とデキストロメトルフアン(CYP2D6基質)30mgを単回経口投与したとき、ラメルテオン及びデキストロメトルフアンの薬物動態には併用による影響は認められなかった²⁷⁾(外国人データ)。

16. 7. 12 セルトラリン

健康成人(24例)を対象に、ラメルテオン8mgをセルトラリン(CYP2D6阻害剤)1日1回50mgの13日間反復経口投与の13日目に併用投与したとき、単独投与時と比較して C_{max} 及び AUC_{0-inf} は未変化体でそれぞれ約43%及び23%、M-IIでそれぞれ約18%及び2%減少した。一方、セルトラリン1日1回50mgをラメルテオン8mgの13日間反復経口投与の13日目に併用投与したとき、セルトラリンの C_{max} 及び AUC_{0-inf} はそれぞれ約15%及び11%増加した²⁸⁾(外国人データ)。

16. 7. 13 オメプラゾール

健康成人(29例)を対象に、ラメルテオン16mg^{註)}とオメプラゾール(CYP1A誘導剤、CYP2C19基質)1日1回40mgを7日間反復経口投与したとき、単独投与時と比較して C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は未変化体でそれぞれ約27%及び33%減少し、M-IIでそれぞれ16%及び29%増加した。一方、オメプラゾールの薬物動態には併用による影響は認められなかった²⁹⁾(外国人データ)。

16. 7. 14 ジゴキシシン

健康成人(20例)を対象に、ラメルテオン16mg^{註)}をジゴキシシン1日1回0.2mgと11日間反復経口投与したとき、単独投与時と比較してジゴキシシンの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ はそれぞれ約9%及び3%減少した³⁰⁾(外国人データ)。

16. 7. 15 ワルファリン

健康成人(22例)を対象に、ラメルテオン16mg^{註)}をワルファリン(CYP1A2基質、CYP2C9基質)1日1回1~15mg(至適用量)と7日間反復経口投与したとき、単独投与時と比較してワルファリンの薬物動態には併用による影響は認められなかった³¹⁾(外国人データ)。

16. 7. 16 ミダゾラム

健康成人(28例)を対象に、ミダゾラム(CYP3A4基質)1日1回10mgをラメルテオン32mg^{註)}の10日間反復経口投与の10日目に併用投与したとき、単独投与時と比較してミダゾラムの薬物動態には併用による影響は認められなかった³²⁾(外国人データ)。

注)承認用量は1回8mgである。

VIII. -7. 参照**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

●ラメルテオン錠8mg「サワイ」を健康成人男性に1錠(ラメルテオンとして8mg)空腹時単回経口投与した場合のラメルテオンの消失速度定数^{15, 16)}

0.659±0.126hr⁻¹

VII. 薬物動態に関する項目

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

該当資料なし

5. 分布

該当資料なし

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

VIII. -6. -5) 参照

3) 乳汁への移行性

VIII. -6. -6) 参照

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

該当資料なし

6. 代謝

1) 代謝部位及び代謝経路

16.4 代謝

ラメルテオンは体内で酸化によりM-I、M-II、M-III、M-IV、M-VIII及びM-IXに代謝され、M-VIII及びM-IXはさらにグルクロン酸抱合を受ける。未変化体からM-IIへの代謝には主にCYP1A2が寄与し、M-IIの消失にはCYP3A4が寄与していると考えられる³³⁾。M-IIのヒトMT₁及びMT₂受容体に対する親和性は未変化体の約1/10及び約1/5であり、アゴニスト活性は約1/17及び約1/28である³⁴⁾。

2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

VII. -6. -1) 参照

3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

VII. -6. -1) 参照

7. 排泄

16.5 排泄

健康成人にラメルテオン 8 mgを朝絶食下に単回経口投与したとき、尿中には未変化体及びM-IIはほとんど検出されなかった¹³⁾。なお、外国健康成人男子に1回16mg^{注)}(標識体)を単回経口投与したとき、グルクロン酸抱合体として84%が尿中に排泄された³⁵⁾。
注) 承認用量は1回8 mgである。

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

VIII. -10. 参照

10. 特定の背景を有する患者

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 高齢者における薬物動態

高齢者にラメルテオン16mg^{注)}を単回経口投与したとき、未変化体のC_{max}、AUC_{0-inf}及びt_{1/2}は、非高齢者と比べそれぞれ1.3倍、1.9倍及び1.7倍であった。M-IIのAUC_{0-inf}及びt_{1/2}は、非高齢者と比べそれぞれ1.3倍、1.4倍、C_{max}はほぼ同様であった³⁶⁾。[9.8参照]

16.6.2 肝機能障害患者における薬物動態

軽度、中等度の肝障害患者にラメルテオン16mg^{注)}を反復経口投与したとき、未変化体のC_{max}、AUC_{0-τ}及びt_{1/2}は、健康成人と比べそれぞれ2.5倍、3.6倍及び1.4倍並びに8.4倍、10.7倍及び2.5倍であった。M-IIのC_{max}、AUC_{0-τ}及びt_{1/2}は、健康成人と比べそれぞれ0.9倍、1.3倍及び1.2倍並びに0.8倍、1.0倍及び1.7倍であった。なお、高度の肝障害患者における薬物動態は検討されていない³⁷⁾(外国人データ)。[2.2、9.3.1、9.3.2参照]

VII. 薬物動態に関する項目

16.6.3 腎機能障害患者における薬物動態

軽度、中等度及び高度の腎障害患者、慢性的な血液透析患者にラメルテオン16mg^{注)}を反復経口投与したとき、未変化体及びM-IIの C_{max} 、 $AUC_{0-\tau}$ は、健康成人と比べ差はみられなかった。 $t_{1/2}$ は、高度の腎障害患者において未変化体、M-IIいずれも健康成人と比べ1.5倍、慢性的な血液透析患者においてM-IIで1.4倍であった³⁸⁾(外国人データ)。^[13.1参照]
注)承認用量は1回8mgである。

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 本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者
2.2 高度な肝機能障害患者[9.3.1、16.6.2参照]
2.3 フルボキサミンマレイン酸塩を投与中の患者[10.1、16.7.1参照]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………
V. -2. 参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………
V. -4. 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 本剤の影響が翌朝以後に及び、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、自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。
8.2 本剤の投与にあたっては、患者に対して生活習慣の改善を指導するとともに、投与開始2週間後を目処に入眠困難に対する有効性及び安全性を評価し、有用性が認められない場合には、投与中止を考慮し、漫然と投与しないこと。またその後も定期的に本剤の有効性及び安全性を評価した上で投与継続の要否を検討すること。[17.1.1-17.1.4参照]
8.3 本剤の投与により、プロラクチン上昇があらわれることがあるので、月経異常、乳汁漏出又は性欲減退等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。

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 高度の睡眠時無呼吸症候群患者
これらの患者に対する使用経験がなく、安全性は確立していない。[17.3.1参照]
9.1.2 脳に器質的障害のある患者
これらの患者に対する使用経験がなく、安全性は確立していない。

2) 腎機能障害患者

設定されていない

3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者
9.3.1 高度な肝機能障害患者
投与しないこと。本剤は主に肝臓で代謝されるため、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[2.2、16.6.2参照]
9.3.2 軽度から中等度の肝機能障害患者
本剤は主に肝臓で代謝されるため、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.2参照]

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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。ラットによる生殖試験(150mg/kg/日以上)において、胎児の横隔膜ヘルニア、骨格変異等の催奇形性がみられている。

6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ラットでは乳汁中への移行が報告されている。

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

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。高齢者においては血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.1参照]

7. 相互作用

10. 相互作用

CYP1A2が本剤の代謝に関与する主な代謝酵素であり、CYP2Cサブファミリー及びCYP3A4もわずかに関与している。

1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フルボキサミンマレイン酸塩 (ルボックス、デプロメール) [2.3、16.7.1参照]	本剤の最高血中濃度、AUCが顕著に上昇するとの報告があり、併用により本剤の作用が強くなるおそれがある。	本剤の主な肝薬物代謝酵素であるCYP1A2を強く阻害する。また、CYP2C9、CYP2C19及びCYP3A4に対する阻害作用の影響も考えられる。

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
CYP1A2阻害剤 キノロン系抗菌薬等	本剤の作用が強くなるおそれがある。	フルボキサミンマレイン酸塩との併用で顕著な本剤の血中濃度上昇が報告されており、その他のCYP1A2阻害剤との併用においても、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2C9阻害剤 フルコナゾール(アゾール系抗真菌薬)等 [16.7.2参照]	本剤の作用が強くあらわれる可能性がある。 フルコナゾールとの併用により本剤の最高血中濃度、AUCが上昇したとの報告がある。	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素阻害作用により、本剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。
CYP3A4阻害剤 マクロライド系抗菌薬等 ケトコナゾール(アゾール系抗真菌薬)等 [16.7.3参照]	本剤の作用が強くあらわれる可能性がある。 ケトコナゾール(経口：国内未発売)との併用により本剤の最高血中濃度、AUCが上昇したとの報告がある。	
CYP誘導剤 リファンピシン(結核治療薬)等 [16.7.4参照]	本剤の作用が減弱する可能性がある。 リファンピシンとの併用により本剤の最高血中濃度、AUCが低下したとの報告がある。	CYP3A4等の肝薬物代謝酵素を誘導することにより、本剤の代謝を促進し、血中濃度を減少させる可能性がある。
アルコール(飲酒)	注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。	アルコールが中枢神経抑制作用を示すため、本剤との相加作用が考えられる。

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 アナフィラキシー(じん麻疹、血管浮腫等)(頻度不明)

2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	頻度不明
精神神経系	めまい、頭痛、眠気	悪夢
皮膚	発疹	
消化器	便秘、悪心	
内分泌		プロラクチン上昇 ^{注)}
その他	倦怠感	自殺企図

注)一部の外国臨床試験(慢性不眠症患者、プラセボ対照6ヵ月長期投与試験)では、本剤群でプラセボ群と比べて有意なプロラクチン値の上昇が認められ、副作用としての血中プロラクチン上昇も本剤群で多かった。一方、国内臨床試験では、内分泌機能検査を実施した一部の症例(慢性不眠症患者、6ヵ月間長期投与試験)でプロラクチン値の上昇が認められたものの、副作用としての血中プロラクチン上昇は認められず、国内での発現頻度は不明である。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

10. 過量投与

13. 過量投与
13.1 処置
血液透析は本剤の除去に有用ではないと考えられる。[16. 6. 3参照]

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

設定されていない

2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報
マウスに2年間強制経口投与した試験で、雄マウスの100mg/kg/日以上及び雌マウスの300mg/kg/日以上の群において肝腫瘍の発現増加がみられた。また、ラットに2年間強制経口投与した試験では、雄ラットにおいて250mg/kg/日以上の群で肝腫瘍及び良性の精巣間細胞腫の発現増加がみられ、雌ラットでは60mg/kg/日以上の群において肝腫瘍の発現増加がみられた。

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) 安全性薬理試験
該当資料なし
 - 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
該当資料なし
 - 2) 反復投与毒性試験
該当資料なし
 - 3) 遺伝毒性試験
該当資料なし
 - 4) がん原性試験
VIII. -12. -2) 参照
 - 5) 生殖発生毒性試験
該当資料なし
 - 6) 局所刺激性試験
該当資料なし
 - 7) その他の特殊毒性
該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

	規制区分
製剤	処方箋医薬品 ^{注)}
有効成分	劇薬

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし、くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材

XIII. -2. 参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分：ロゼレム錠 8mg

同効薬：メラトニン受容体刺激作用

メラトニン¹⁰⁾

7. 国際誕生年月日

該当しない

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
2022年8月15日	30400AMX00373000	2022年12月9日	2022年12月9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

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

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番号	レセプト電算処理 システム用コード
1190016F1067	1190016F1067	129256501	622925601

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

XI . 文 献

- 1) Kato, K. et al. : Neuropharmacology, 2005 ; 48 : 301-310
- 2) 沢井製薬(株) 社内資料[加速試験] ラメルテオン錠 8mg「サワイ」
- 3) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] ラメルテオン錠 8mg「サワイ」
- 4) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] ラメルテオン錠 8mg「サワイ」
- 5) Kryger, M. et al. : Sleep Breath., 2007 ; 11 : 159-164
- 6) 国内における臨床試験成績①(ロゼレム錠 : 2010年4月16日承認、申請資料概要2.7.3.3, 2.7.6.31)
- 7) 国内における臨床試験成績②(ロゼレム錠 : 2010年4月16日承認、申請資料概要2.7.6.32、審査報告書)
- 8) 国内における臨床試験成績③(ロゼレム錠 : 2010年4月16日承認、申請資料概要2.7.6.33、審査報告書)
- 9) 国内における臨床試験成績④(ロゼレム錠 : 2010年4月16日承認、申請資料概要2.7.6.43)
- 10) 薬剤分類情報閲覧システム < <https://shinryohoshu.mhlw.go.jp/shinryohoshu/yakuzaiMenu/> > (2025/1/6 アクセス)
- 11) Yukuhiro, N. et al. : Brain Research, 2004 ; 1027 : 59-66
- 12) Miyamoto, M. et al. : Sleep, 2004 ; 27(7) : 1319-1325
- 13) 国内における薬物動態試験成績①(ロゼレム錠 : 2010年4月16日承認、申請資料概要2.7.6.2)
- 14) 国内における薬物動態試験成績②(ロゼレム錠 : 2010年4月16日承認、申請資料概要2.7.2.2, 2.7.6.5)
- 15) 大國壽他, 新薬と臨牀, 11(71), 1199(2022)
- 16) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同源性試験] ラメルテオン錠 8mg「サワイ」
- 17) 薬物相互作用(フルボキサミン)(ロゼレム錠 : 2010年4月16日承認、申請資料概要2.7.6.16)
- 18) 薬物相互作用(フルコナゾール)(ロゼレム錠 : 2010年4月16日承認、申請資料概要2.7.6.15)
- 19) 薬物相互作用(ケトコナゾール)(ロゼレム錠 : 2010年4月16日承認、申請資料概要2.7.6.14)
- 20) 薬物相互作用(リファンピシン)(ロゼレム錠 : 2010年4月16日承認、申請資料概要2.7.6.19)
- 21) 薬物相互作用(エタノール)(ロゼレム錠 : 2010年4月16日承認、申請資料概要2.7.6.25)
- 22) 薬物相互作用(ドネペジル)(ロゼレム錠 : 2010年4月16日承認、申請資料概要2.7.6.29)
- 23) 薬物相互作用(フルオキセチン)(ロゼレム錠 : 2010年4月16日承認、申請資料概要2.7.6.17)
- 24) 薬物相互作用(テオフィリン)(ロゼレム錠 : 2010年4月16日承認、申請資料概要2.7.6.21)
- 25) 薬物相互作用(ガバペンチン)(ロゼレム錠 : 2010年4月16日承認、申請資料概要2.7.6.28)
- 26) 薬物相互作用(ゾルピデム)(ロゼレム錠 : 2010年4月16日承認、申請資料概要2.7.6.30)
- 27) 薬物相互作用(デキストロメトर्फアン)(ロゼレム錠 : 2010年4月16日承認、申請資料概要2.7.6.20)
- 28) 薬物相互作用(セルトラリン)(ロゼレム錠 : 2010年4月16日承認、申請資料概要2.7.6.27)
- 29) 薬物相互作用(オメプラゾール)(ロゼレム錠 : 2010年4月16日承認、申請資料概要2.7.6.18)
- 30) 薬物相互作用(ジゴキシン)(ロゼレム錠 : 2010年4月16日承認、申請資料概要2.7.6.24)
- 31) 薬物相互作用(ワルファリン)(ロゼレム錠 : 2010年4月16日承認、申請資料概要2.7.6.23)
- 32) 薬物相互作用(ミダゾラム)(ロゼレム錠 : 2010年4月16日承認、申請資料概要2.7.6.22)
- 33) ラメルテオンの代謝に関する検討①(ロゼレム錠 : 2010年4月16日承認、申請資料概要2.7.2.2)
- 34) ラメルテオンの代謝に関する検討②(ロゼレム錠 : 2010年4月16日承認、申請資料概要2.6.2.2.3)
- 35) 外国における薬物動態試験成績①(ロゼレム錠 : 2010年4月16日承認、申請資料概要2.7.6.7)

- 36) 国内における薬物動態試験成績③(ロゼレム錠：2010年4月16日承認、申請資料概要2.7.6.10)
- 37) 外国における薬物動態試験成績②(ロゼレム錠：2010年4月16日承認、申請資料概要2.7.6.12)
- 38) 外国における薬物動態試験成績③(ロゼレム錠：2010年4月16日承認、申請資料概要2.7.6.13)
- 39) 沢井製薬(株) 社内資料[粉碎後の安定性試験] ラメルテオン錠8mg「サワイ」
- 40) 沢井製薬(株) 社内資料[崩壊・懸濁及びチューブ通過性試験] ラメルテオン錠8mg「サワイ」

2. その他の参考文献

(社)日本病院薬剤師会“錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申),平成11年8月20日”西岡豊他.錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報.改訂6版,医薬ジャーナル社,2009, p441-444

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

 2. 海外における臨床支援情報
- 該当資料なし

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

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

1) 粉砕

<粉砕後の安定性試験>³⁹⁾

目的

本製剤の粉砕後の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

本製剤を粉砕し、下記条件で保存する。保存した製剤について以下の試験を実施、結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{B)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
	室温	25°C/60%RH、遮光、開放シャーレ*
745T1S3605	光	25°C/60%RH、白色蛍光ランプ(4000lx)、開放シャーレ*

*：通気性を確保し異物混入を防ぐ程度にポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆う

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・純度試験(類縁物質)	1回
定量試験	3回

結果

試験項目	性状	純度試験(類縁物質)	定量試験※
保存条件・期間			
イニシャル	(a)	適合	100.0
室温(13週)	変化なし	変化なし	変化なし 99.9
光(総照度60万lx・hr)	変化なし	変化なし	変化なし 99.9

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)、平均値
(a)：うすいだいだいみの黄色のフィルム片を含む白色の粉末

B) 評価分類基準

【性状】

分類	評価基準
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合
変化あり	形状変化や色調変化が認められる場合

【定量試験】

分類	評価基準
変化なし	含量低下が3%未満の場合
変化あり(規格内)	含量低下が3%以上で、規格値内の場合
変化あり(規格外)	規格値外の場合

【その他の試験項目】

分類	評価基準
変化なし	変化なし、または規格値内で変化する場合
変化あり(規格外)	規格値外の場合

2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

＜崩壊・懸濁及びチューブ通過性試験＞⁴⁰⁾

目的

本製剤の崩壊・懸濁性及び懸濁後のチューブ通過性を評価するため、試験を実施する。

方法

1. 本製剤を1錠、シリンジにとり(ピストン部を抜き取り、錠剤を入れてピストン部を戻す)、お湯(約55℃)20mLを吸い取る。
2. 5分間放置後、シリンジを15回転倒混和し、崩壊・懸濁状態を確認する。崩壊しない場合、5分毎に同様の操作を繰り返す。(最大20分まで)
3. シリンジ内の液をチューブに注入し、水20mLでフラッシュ後、通過状態を観察する。

使用器具

シリンジ：テルモカテーテルチップシリンジ 20mL

チューブ：ジェイフィールド栄養カテーテル[120cm、8 Fr. (外径2.7mm)]

ロット番号	745T1S3605
試験回数	1回

結果

崩壊・懸濁状態	5分後	錠剤は崩壊し、転倒混和により懸濁液となった。
チューブ通過性	通過した。	
チューブ通過液のpH	約7.0	

2. その他の関連資料

患者向け資料

- ・ラメルテオン錠8mg「サワイ」を服用される方へ
- ・自転車運転等はやらないでください・お知らせ指導箋

沢井製薬株式会社「医療関係者向け総合情報サイト」<https://med.sawai.co.jp/> 参照

