

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「JG」

Ramelteon Tablets

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、INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：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：日本ジェネリック株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本ジェネリック株式会社 お客様相談室 TEL 0120-893-170 FAX 0120-893-172 医療関係者向けホームページ： https://medical.nihon-generic.co.jp/medical/

本 IF は 2024 年 9 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。

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、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（<https://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て、「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

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

目次

I. 概要に関する項目	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	6
1. 開発の経緯	1	9. 溶出性	7
2. 製品の治療学的特性	1	10. 容器・包装	8
3. 製品の製剤学的特性	1	(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	8
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	(2)包装	8
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	(3)予備容量	8
(1)承認条件	1	(4)容器の材質	8
(2)流通・使用上の制限事項	1	11. 別途提供される資材類	8
6. RMPの概要	1	12. その他	9
II. 名称に関する項目	2	V. 治療に関する項目	10
1. 販売名	2	1. 効能又は効果	10
(1)和名	2	2. 効能又は効果に関連する注意	10
(2)洋名	2	3. 用法及び用量	10
(3)名称の由来	2	(1)用法及び用量の解説	10
2. 一般名	2	(2)用法及び用量の設定経緯・根拠	10
(1)和名（命名法）	2	4. 用法及び用量に関連する注意	10
(2)洋名（命名法）	2	5. 臨床成績	10
(3)ステム（stem）	2	(1)臨床データパッケージ	10
3. 構造式又は示性式	2	(2)臨床薬理試験	10
4. 分子式及び分子量	2	(3)用量反応探索試験	10
5. 化学名（命名法）又は本質	2	(4)検証的試験	11
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	1)有効性検証試験	11
III. 有効成分に関する項目	3	2)安全性試験	12
1. 物理化学的性質	3	(5)患者・病態別試験	12
(1)外観・性状	3	(6)治療的使用	12
(2)溶解性	3	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	12
(3)吸湿性	3	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	12
(4)融点（分解点）、沸点、凝固点	3	(7)その他	12
(5)酸塩基解離定数	3	VI. 薬効薬理に関する項目	13
(6)分配係数	3	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	13
(7)その他の主な示性値	3	2. 薬理作用	13
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	(1)作用部位・作用機序	13
3. 有効成分の確認試験法、定量法	3	(2)薬効を裏付ける試験成績	13
IV. 製剤に関する項目	4	(3)作用発現時間・持続時間	13
1. 剤形	4	VII. 薬物動態に関する項目	14
(1)剤形の区別	4	1. 血中濃度の推移	14
(2)製剤の外観及び性状	4	(1)治療上有効な血中濃度	14
(3)識別コード	4	(2)臨床試験で確認された血中濃度	14
(4)製剤の物性	4	(3)中毒域	16
(5)その他	4	(4)食事・併用薬の影響	16
2. 製剤の組成	4	2. 薬物速度論的パラメータ	19
(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	4	(1)解析方法	19
(2)電解質等の濃度	4	(2)吸収速度定数	19
(3)熱量	4	(3)消失速度定数	19
3. 添付溶解液の組成及び容量	4		
4. 力価	4		
5. 混入する可能性のある夾雑物	5		
6. 製剤の各種条件下における安定性	5		
7. 調製法及び溶解後の安定性	6		

(4)クリアランス	19	(1)臨床使用に基づく情報	25
(5)分布容積	19	(2)非臨床試験に基づく情報	26
(6)その他	19		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	20	IX. 非臨床試験に関する項目	27
(1)解析方法	20	1. 薬理試験	27
(2)パラメータ変動要因	20	(1)薬効薬理試験	27
4. 吸収	20	(2)安全性薬理試験	27
5. 分布	20	(3)その他の薬理試験	27
(1)血液－脳関門通過性	20	2. 毒性試験	27
(2)血液－胎盤関門通過性	20	(1)単回投与毒性試験	27
(3)乳汁への移行性	20	(2)反復投与毒性試験	27
(4)髄液への移行性	20	(3)遺伝毒性試験	27
(5)その他の組織への移行性	20	(4)がん原性試験	27
(6)血漿蛋白結合率	20	(5)生殖発生毒性試験	27
6. 代謝	20	(6)局所刺激性試験	27
(1)代謝部位及び代謝経路	20	(7)その他の特殊毒性	27
(2)代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	20	X. 管理的事項に関する項目	28
(3)初回通過効果の有無及びその割合	20	1. 規制区分	28
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	20	2. 有効期間	28
7. 排泄	21	3. 包装状態での貯法	28
8. トランスポーターに関する情報	21	4. 取扱い上の注意	28
9. 透析等による除去率	21	5. 患者向け資材	28
10. 特定の背景を有する患者	21	6. 同一成分・同効薬	28
11. その他	21	7. 国際誕生年月日	28
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	22	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
1. 警告内容とその理由	22	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
2. 禁忌内容とその理由	22	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	29
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	22	11. 再審査期間	29
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	22	12. 投薬期間制限に関する情報	29
5. 重要な基本的注意とその理由	22	13. 各種コード	29
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	22	14. 保険給付上の注意	29
(1)合併症・既往歴等のある患者	22	X I. 文献	30
(2)腎機能障害患者	22	1. 引用文献	30
(3)肝機能障害患者	23	2. その他の参考文献	31
(4)生殖能を有する者	23	X II. 参考資料	32
(5)妊婦	23	1. 主な外国での発売状況	32
(6)授乳婦	23	2. 海外における臨床支援情報	32
(7)小児等	23	X III. 備考	33
(8)高齢者	23	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
7. 相互作用	23	(1)粉碎	33
(1)併用禁忌とその理由	24	(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	34
(2)併用注意とその理由	24	2. その他の関連資料	34
8. 副作用	24		
(1)重大な副作用と初期症状	25		
(2)その他の副作用	25		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	25		
10. 過量投与	25		
11. 適用上の注意	25		
12. その他の注意	25		

略語表

略語	略語内容
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積 (Area under the plasma concentration-time curve)
AUC ₀₋₁₂	投与 12 時間後までの AUC (AUC from zero to 12 hours)
AUC ₀₋₂₄	投与 24 時間後までの AUC (AUC from zero to 24 hours)
AUC ₀₋₄₈	投与 48 時間後までの AUC (AUC from zero to 48 hours)
AUC _{0-inf}	無限大時間までの AUC (AUC from zero to infinity)
AUC _{0-τ}	最終測定可能時点までの AUC (AUC from zero to last)
cAMP	サイクリックアデノシンーリン酸 (Cyclic adenosine monophosphate)
C _{max}	最高血漿中濃度 (Maximum plasma concentration)
CYP	チトクローム P450 (Cytochrome P450)
GABA	γ-アミノ酪酸 (γ-Aminobutanoic acid)
IC ₅₀	50%阻害濃度 (Half maximal Inhibitory concentration)
kel	消失速度定数 (Elimination rate constant)
Ki	阻害定数 (Inhibition constant)
MT	メラトニン (Melatonin)
NOS	他に特定されない (Not otherwise specified)
NREM	ノンレム (Non-rapid eye movement)
RH	相対湿度 (Relative humidity)
S.D.	標準偏差 (Standard deviation)
t _{1/2} 、T _{1/2}	消失半減期 (Elimination half-life)
T _{max}	最高血漿中濃度到達時間 (Time to maximum plasma concentration)

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ラメルテオン錠 8mg「JG」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。
本邦でラメルテオン製剤は 2010 年に発売されている。

本剤は日本ジェネリック株式会社が後発医薬品として開発を企画し、「医薬品の承認申請について（平成 26 年 11 月 21 日 薬食発 1121 第 2 号）」に基づき、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、2022 年 8 月に製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

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. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 - 8. 副作用、(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

錠剤本体の両面に成分名、含量及び屋号を印字し、識別性を向上させている。（「Ⅳ. 製剤に関する項目 - 1. 剤形、(2) 製剤の外観及び性状」の項参照）

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

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ラメルテオン錠 8mg 「JG」

(2) 洋名

Ramelteon Tablets 8mg “JG”

(3) 名称の由来

「一般的名称」 + 「剤形」 + 「含量」 + 「屋号」 より命名

〔「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」(平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号) に基づく〕

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ラメルテオン (JAN)

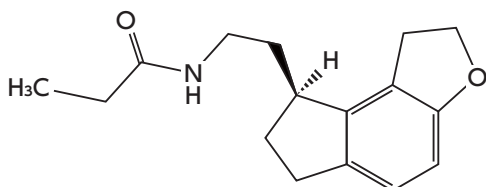
(2) 洋名 (命名法)

Ramelteon (JAN、INN)

(3) ステム (s t e m)

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₆H₂₁NO₂

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

メタノール又はエタノール（99.5）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

有効成分の確認試験法

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

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

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販 売 名	ラメルテオン錠 8mg 「JG」		
色 ・ 剤 形	微黄色～淡黄色のフィルムコーティング錠		
外 形	表面 	裏面 	側面 
大きさ (mm)	直径：7.1 厚さ：3.3		
重 量 (mg)	135		

(3) 識別コード

錠剤本体に記載：ラメルテオン 8 JG

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分（活性成分）の含量

1錠中 ラメルテオン 8mg 含有

添加剤

乳糖水和物、トウモロコシデンプン、カルメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、フマル酸ステアリルナトリウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

◎加速試験¹⁾

包装形態：①PTP包装

②バラ包装

保存条件：40±1°C/75±5%RH

保存期間：6 ヶ月

試験項目：性状、確認試験、純度試験、製剤均一性試験、溶出試験、定量試験

①PTP包装

試験項目	性状	確認試験	純度試験	製剤均一性試験	溶出試験	定量試験 (%)
規格	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
試験開始時	適合	適合	適合	適合	適合	100.0
1 ヶ月後	適合	—	適合	—	適合	100.3
3 ヶ月後	適合	—	適合	—	適合	100.0
6 ヶ月後	適合	適合	適合	適合	適合	99.9

②バラ包装

試験項目	性状	確認試験	純度試験	製剤均一性試験	溶出試験	定量試験 (%)
規格	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
試験開始時	適合	適合	適合	適合	適合	100.0
1 ヶ月後	適合	—	適合	—	適合	100.2
3 ヶ月後	適合	—	適合	—	適合	100.0
6 ヶ月後	適合	適合	適合	適合	適合	99.7

(1) 微黄色～淡黄色のフィルムコーティング錠である。

(2) 液体クロマトグラフィー：試料溶液及び標準溶液の主ピークの保持時間は等しい。また、それらのピークの吸収スペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(3) 類縁物質：個々の類縁物質の量は 0.2%以下である。また、類縁物質の合計量は 0.4%以下である。

(4) 含量均一性試験：判定値が 15.0%を超えない。

(5) 20 分間の Q 値は 85%である（水 900mL、パドル法、50rpm）。

(6) 表示量の 95.0～105.0%

最終包装製品を用いた加速試験（40°C、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、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。

◎無包装状態での安定性試験²⁾

試験条件：①温度に対する安定性試験：40±2℃、3ヵ月（遮光・気密容器）

②湿度に対する安定性試験：25±2℃/75±5%RH、3ヵ月（遮光・開放）

③光に対する安定性試験：総照度 120 万 lx・hr/25℃（約 4000lx・シャーレ+ラップ（フタ））

試験項目：性状、純度試験、溶出試験、定量試験、硬度

試験項目	性状	純度試験 (%)		溶出試験	定量試験 (%)	硬度 (N)
		個々の類縁物質	類縁物質の合計			
規格	(1)	(2)		(3)	(4)	(5)
試験開始時	適合	0.04	0.04	適合	100.3	77
①温度 3ヵ月後	適合	0.04	0.07	適合	99.8	83
②湿度 3ヵ月後	適合	0.04	0.04	適合	100.1	50
③光 120万 lx・hr	適合	0.04	0.07	適合	100.0	76

(1) 微黄色～淡黄色のフィルムコーティング錠である。

(2) 類縁物質：個々の類縁物質の量は 0.2%以下である。また、類縁物質の合計量は 0.4%以下である。

(3) 20 分間の Q 値は 85%である（水 900mL、パドル法、50rpm）。

(4) 表示量の 95.0～105.0%

(5) 参考値：下記答申では、硬度変化が 30%以上で「変化あり（規格内）」、かつ硬度が 2.0kg 重（19.6N）未満の場合、「変化あり（規格外）」とされている。

安定性の評価は「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」に記載された各試験項目の評価基準に従った。

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

【溶出挙動の類似性】³⁾

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（令和2年3月19日 薬生薬審発0319第1号）」に従う。

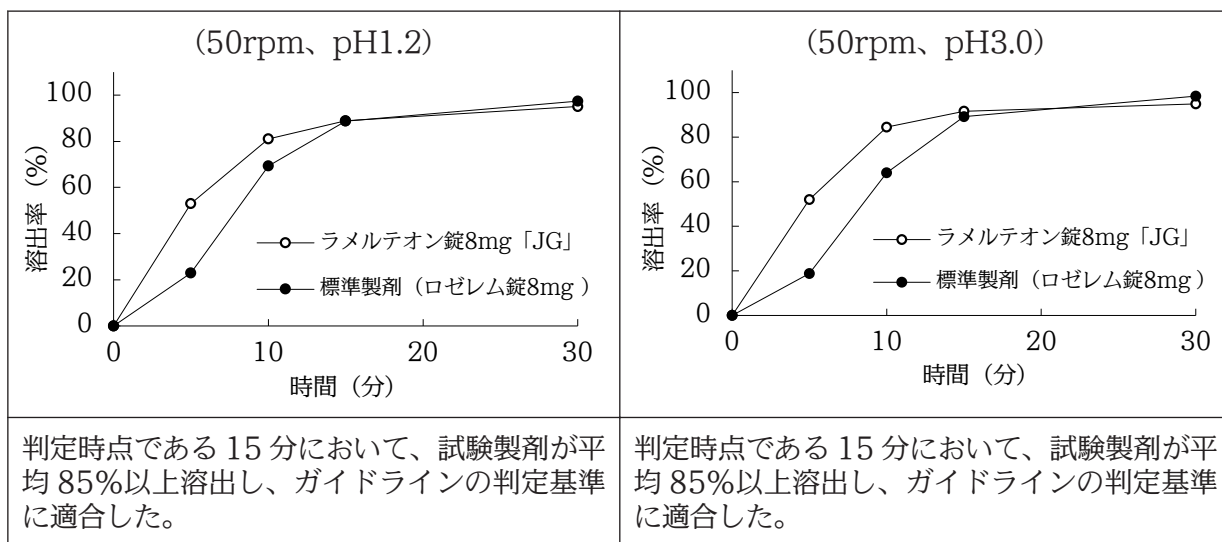
試験方法	日本薬局方 一般試験法溶出試験法（パドル法）			
試験条件	回転数/試験液	50rpm	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第1液
			pH3.0	薄めた McIlvaine の緩衝液
			pH6.8	日本薬局方 溶出試験第2液
			水	日本薬局方 精製水
	100rpm	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第1液	
試験液量：900mL 試験回数：12 ベッセル				
分析法	液体クロマトグラフィー			

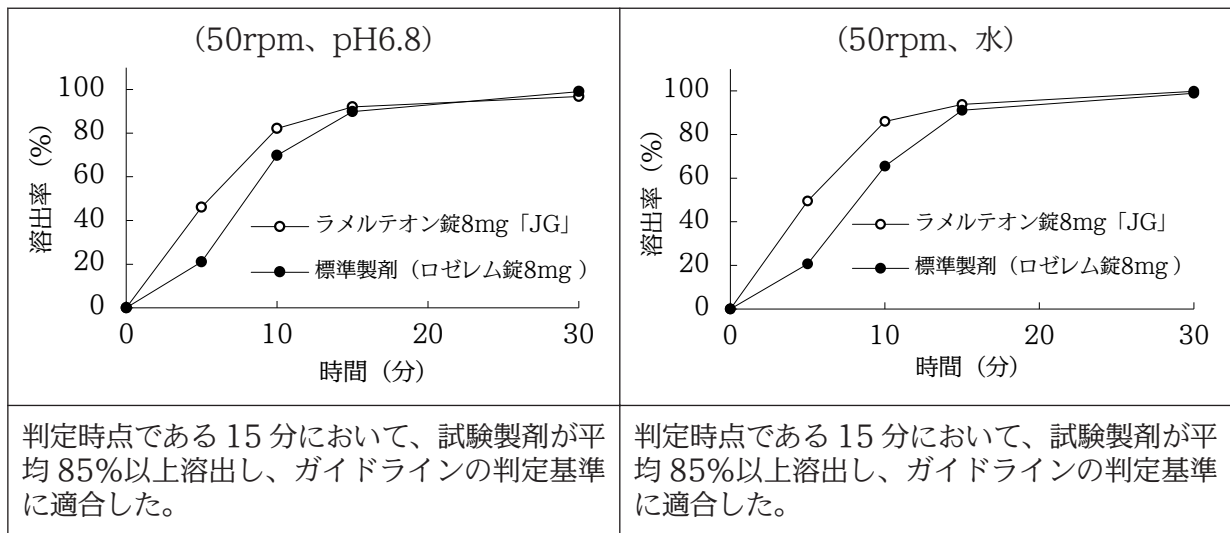
・判定基準

回転数 (rpm)	試験液	判定基準
50	pH1.2	試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
	pH3.0	
	pH6.8	
	水	
100	pH1.2	

※ガイドラインに「パドル法、100回転で実施すべき試験液性において、パドル法、50、75回転の溶出試験で、30分以内に標準製剤、試験製剤ともに平均85%以上溶出する場合、パドル法、100回転の溶出試験を省略してもよい。」と記載されていることから、100rpmの溶出試験を省略した。

・試験結果





溶出挙動の類似性の判定 (平均溶出率)

回転数 (rpm)	試験液	判定時点 (min)	平均溶出率 (%)		判定
			標準製剤 (ロゼレム錠 8mg)	試験製剤 (ラメルテオン錠 8mg「JG」)	
50	pH1.2	15	88.8	88.9	適合
	pH3.0	15	89.2	91.6	適合
	pH6.8	15	89.8	92.0	適合
	水	15	91.1	93.8	適合

・ 結論

標準製剤と試験製剤の平均溶出率を比較したところ、いずれの試験条件においても「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合していた。
 以上より、標準製剤と試験製剤の溶出挙動の類似性が確認された。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

200錠 [プラスチック容器、バラ]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP包装：ポリ塩化ビニル・ポリエチレン・ポリ塩化ビニリデン複合シート/アルミニウム箔 (PTP)、紙箱

バラ包装：ポリエチレン (容器)、ポリプロピレン (キャップ)、紙箱

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

不眠症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

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

該当資料なし

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

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^註単回投与において、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⁴⁾（外国人データ）。

注）承認用量は1回8mgである。

(3) 用量反応探索試験

国内第Ⅱ相試験

慢性不眠症患者65例（年齢：20～64歳、平均42.8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^註を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⁵⁾。

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⁵⁾。

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

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 48.8 歳) を対象 (ただし、過去 12 ヶ月に精神疾患 (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 ($p=0.0905$)⁶⁾。

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% (14/46 例)、頭痛が 1.6% (6/46 例) 及び γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加が 0.8% (3/46 例) であった⁶⁾。

注) 承認用量は 1 回 8mg である。

国内第Ⅲ相試験

慢性不眠症患者 971 例 (年齢: 20~80 歳、平均 38.7 歳) を対象 (ただし、過去 12 ヶ月に精神疾患 (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⁷⁾。

		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 (1.39)	77.13 (1.38)		
投与 1 週目	評価例数	481	489	-4.54 (1.37) *	0.0010
	睡眠潜時 (分)	65.69 (0.97)	61.15 (0.97)		
投与 2 週目	評価例数	478	478	-2.36 (1.47)	0.1093
	睡眠潜時 (分)	59.47 (1.04)	57.11 (1.04)		

平均値 (標準誤差)

プラセボとの差は LS Mean (SE)、*: 有意差あり ($P < 0.05$)

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⁷⁾。

2) 安全性試験

国内長期投与試験

慢性不眠症患者 190 例（年齢：21～81 歳、平均 47.8 歳）を対象（ただし、過去 12 ヶ月に精神疾患（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⁸⁾。

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⁸⁾。

(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

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

ラメルテオンは、メラトニン MT_1 及び MT_2 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 MT_1 及び MT_2 受容体に対する親和性 (K_i 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 IC_{50} 値はそれぞれ 21.2pmol/L 及び 53.4pmol/L である⁹⁾。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 μ mol/L の濃度で検出可能な親和性を示さない⁹⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

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¹⁰⁾。

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¹¹⁾。

(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

【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¹²⁾。

		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

【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 AUC₀₋₂₄ は、投与 1 日目と比較してそれぞれ 31% 及び 16% 増加したが、未変化体及び M-II とともに血中濃度トラフ値は定量下限未満であった¹³⁾。

		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

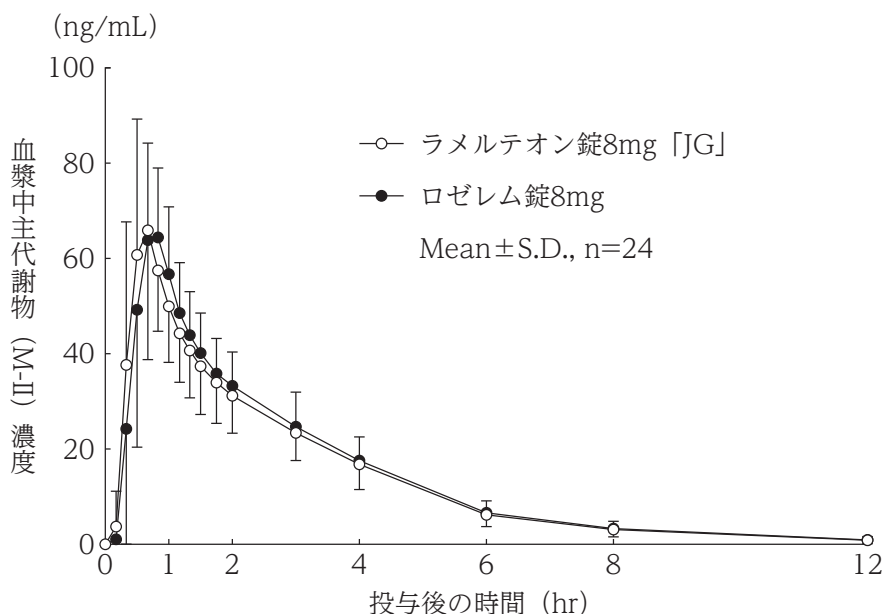
平均値±標準偏差

【生物学的同等性試験】

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（令和2年3月19日薬生薬審発0319第1号）」に従う。

ラメルテオン錠8mg「JG」とロゼレム錠8mgをクロスオーバー法によりそれぞれ1錠（ラメルテオンとして8mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中主代謝物（M-II）濃度及び血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、 C_{max} ）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された¹⁴⁾。

① 血漿中主代謝物（M-II）濃度



薬物動態パラメータ：主代謝物（M-II）

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₁₂ (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
ラメルテオン錠 8mg「JG」	167.685±42.252	73.231±19.291	0.67±0.21	2.02±0.43
ロゼレム錠 8mg	172.589±37.756	76.922±19.618	0.85±0.50	2.00±0.41

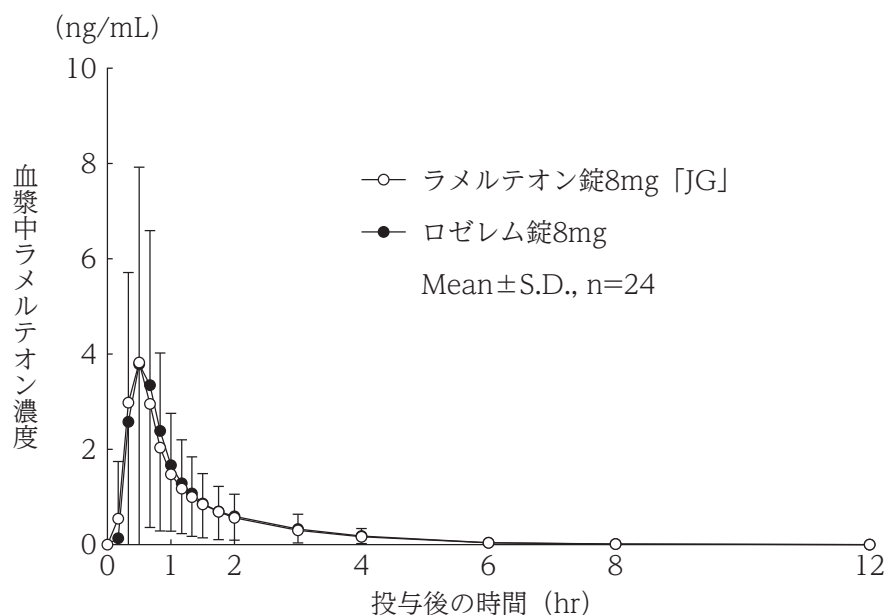
(Mean±S.D., n=24)

血漿中濃度並びにAUC、 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。

<同等性の判定結果>

	AUC ₀₋₁₂	C_{max}
2製剤の平均値の差	$\log(0.9652)$	$\log(0.9476)$
90%信頼区間	$\log(0.9314) \sim \log(1.0002)$	$\log(0.8554) \sim \log(1.0497)$

② 血漿中ラメルテオン濃度



薬物動態パラメータ：ラメルテオン

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₁₂ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
ラメルテオン錠 8mg 「JG」	4.025±3.149	4.559±4.279	0.52±0.19	1.09±0.19
ロゼレム錠 8mg	4.149±3.312	4.646±4.367	0.65±0.22	1.15±0.35

(Mean±S.D., n=24)

血漿中濃度並びに AUC、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。

<同等性の判定結果>

	AUC ₀₋₁₂	C _{max}
2 製剤の平均値の差	log (0.9628)	log (1.0183)
90%信頼区間	log(0.8557)~log(1.0832)	log(0.8778)~log(1.1813)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

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¹²⁾。

2) 併用薬の影響

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 7. 相互作用」の項参照

薬物相互作用

① フルボキサミン

健康成人（47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¹⁵⁾（外国人データ）。

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¹⁶⁾（外国人データ）。

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¹⁷⁾（外国人データ）。

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¹⁸⁾（外国人データ）。

⑤ エタノール

健康成人（22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¹⁹⁾（外国人データ）。

⑥ ドネペジル

健康成人（44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²⁰⁾（外国人データ）。

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 $AUC_{0-\infty}$ 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²¹⁾（外国人データ）。

⑧ テオフィリン

健康成人（34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²²⁾（外国人データ）。

⑨ ガバペンチン

健康成人（48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 $AUC_{0-\infty}$ 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²³⁾（外国人データ）。

⑩ ゾルピデム

健康成人（47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 $AUC_{0-\infty}$ 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 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ約 16%及び 2%減少した²⁴⁾（外国人データ）。

⑪ デキストロメトルファン

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ァン（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ァ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）。

⑫ セルトラリン

健康成人（48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 $AUC_{0-\infty}$ 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 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ約 15%及び 11%増加した²⁶⁾（外国人データ）。

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^注 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²⁷⁾（外国人データ）。

⑭ ジゴキシン

健康成人（20例）を対象に、ラメルテオン 16mg^注 をジゴキシン 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ンの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ はそれぞれ約 9%及び 3%減少した²⁸⁾（外国人データ）。

⑮ ワルファリン

健康成人（22例）を対象に、ラメルテオン 16mg^注 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²⁹⁾（外国人データ）。

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^注 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³⁰⁾（外国人データ）。

注) 承認用量は1回 8mg である。

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

健康成人男子

薬剤名	投与量	投与方法	測定物質	kel (hr ⁻¹)
ラメルテオン錠 8mg「JG」	1錠 (ラメルテオンとして8mg)	絶食単回 経口投与	M-II	0.359±0.078
			ラメルテオン	0.658±0.118

(Mean±S.D., n=24)

(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

(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. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 6. 特定の背景を有する患者に関する注意、(5) 妊婦」の項参照

(3) 乳汁への移行性

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 6. 特定の背景を有する患者に関する注意、(6) 授乳婦」の項参照

(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

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³¹⁾。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 - 6. 代謝、(1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照

(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

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³²⁾。

7. 排泄

健康成人にラメルテオン 8mg 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¹²⁾。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³³⁾。

注) 承認用量は 1 回 8mg 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

「VII. 薬物動態に関する項目 - 10. 特定の背景を有する患者」の項参照

10. 特定の背景を有する患者

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³⁴⁾。

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} 、 $AUC_{0-\tau}$ 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} 、 $AUC_{0-\tau}$ 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³⁵⁾ (外国人データ)。

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 1.5 倍であった³⁶⁾ (外国人データ)。

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. 治療に関する項目 - 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目 - 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

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]

(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可能性がある。	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。
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]	本剤の作用が強くなる可能性がある。 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]	本剤の作用が強くなる可能性がある。 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。	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。
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

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」の項参照

(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

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 12. その他の注意、(2) 非臨床試験に基づく情報」の項参照

(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

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 6. 特定の背景を有する患者に関する注意、(5) 妊婦」の項参照

(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

製 剤	ラメルテオン錠 8mg 「JG」	処方箋医薬品*
有 効 成 分	ラメルテオン	劇薬

※注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 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

設定されていない

5. 患者向け資材

- ・くすりのしおり：有り
- ・患者様用指導箋：有り

ラメルテオン錠 8mg 「JG」 服用される患者さまへ

https://medical.nihon-generic.co.jp/uploadfiles/newproduct/RAMLT_GUIDE.pdf

6. 同一成分・同効薬

同一成分：ロゼレム錠 8mg

同 効 薬：アモバルビタール、エスゾピクロン、エスタゾラム、クアゼパム、スボレキサント、ゾピクロン、ゾルピデム酒石酸塩、トアゾラム、トリクロホスナトリウム、ニトラゼパム、ハロキサゾラム、フェノバルビタール、フルニトラゼパム、フルラゼパム塩酸塩、プロチゾラム、プロモバレリル尿素、ペントバルビタールカルシウム、リルマザホン塩酸塩水和物、レンボレキサント、ロルメタゼパム

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

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
ラメルテオン錠 8mg 「JG」	2022年8月15日	30400AMX00379000	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

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
ラメルテオン錠 8mg 「JG」	1190016F1040	1190016F1040	129286201	622928601

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。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：加速試験
- 2) 社内資料：無包装状態での安定性試験
- 3) 社内資料：溶出試験
- 4) Kryger, M. et al. : Sleep Breath. 2007 ; 11 : 159-164
- 5) 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 2.7.3.3.3、2.7.6.31）
- 6) 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）
- 7) 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）
- 8) 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 2.7.4.1、2.7.6.43）
- 9) Kato, K. et al. : Neuropharmacology. 2005 ; 48 : 301-310
- 10) Yukuhiro, N. et al. : Brain Research. 2004 ; 1027 : 59-66
- 11) Miyamoto, M. et al. : Sleep. 2004 ; 27 (7) : 1319-1325
- 12) 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）
- 13) 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) 2)、2.7.6.5）
- 14) 社内資料：生物学的同等性試験
- 15) フルボキサミンとの薬物相互作用試験（ロゼレム錠：2010年4月16日承認、申請資料概要 2.7.2.5、2.7.6.16）
- 16) フルコナゾールとの薬物相互作用試験（ロゼレム錠：2010年4月16日承認、申請資料概要 2.7.2.5、2.7.6.15）
- 17) ケトコナゾールとの薬物相互作用試験（ロゼレム錠：2010年4月16日承認、申請資料概要 2.7.2.5、2.7.6.14）
- 18) リファンピシンとの薬物相互作用試験（ロゼレム錠：2010年4月16日承認、申請資料概要 2.7.2.5、2.7.6.19）
- 19) エタノールとの薬物相互作用試験（ロゼレム錠：2010年4月16日承認、申請資料概要 2.7.2.5、2.7.6.25）
- 20) ドネペジルとの薬物相互作用試験（ロゼレム錠：2010年4月16日承認、申請資料概要 2.7.2.5、2.7.6.29）
- 21) フルオキセチンとの薬物相互作用試験（ロゼレム錠：2010年4月16日承認、申請資料概要 2.7.2.5、2.7.6.17）
- 22) テオフィリンとの薬物相互作用試験（ロゼレム錠：2010年4月16日承認、申請資料概要 2.7.2.5、2.7.6.21）
- 23) ガバペンチンとの薬物相互作用試験（ロゼレム錠：2010年4月16日承認、申請資料概要 2.7.2.5、2.7.6.28）
- 24) ゴルピデムとの薬物相互作用試験（ロゼレム錠：2010年4月16日承認、申請資料概要 2.7.2.5、2.7.6.30）
- 25) デキストロメトルファンとの薬物相互作用試験（ロゼレム錠：2010年4月16日承認、申請資料概要 2.7.2.5、2.7.6.20）

- 26)セルトラリンとの薬物相互作用試験（ロゼレム錠：2010年4月16日承認、申請資料概要2.7.2.5、2.7.6.27)
- 27)オメプラゾールとの薬物相互作用試験（ロゼレム錠：2010年4月16日承認、申請資料概要2.7.2.5、2.7.6.18)
- 28)ジゴキシンとの薬物相互作用試験（ロゼレム錠：2010年4月16日承認、申請資料概要2.7.2.5、2.7.6.24)
- 29)ワルファリンとの薬物相互作用試験（ロゼレム錠：2010年4月16日承認、申請資料概要2.7.2.5、2.7.6.23)
- 30)ミダゾラムとの薬物相互作用試験（ロゼレム錠：2010年4月16日承認、申請資料概要2.7.2.5、2.7.6.22)
- 31)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)
- 32)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)
- 33)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)
- 34)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)
- 35)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)
- 36)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)

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

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

1. 保存条件

温度に対する安定性試験：40±2℃、4週〔遮光・気密容器〕

湿度に対する安定性試験：25±2℃/75±5%RH、4週〔遮光・開放〕

光に対する安定性試験：60万lx・hr/25℃（約4000lx・シャーレ+ラップ（フタ））

2. 試験項目

性状、純度試験、定量試験

3. 試験結果

試験項目		性状	純度試験 (%)		定量試験 (%)
			個々の類縁物質	類縁物質の合計	
製剤の規格（参考） （粉砕前の状態）		(1)	(2)		(3)
試験開始時		微黄色のフィルムの混じった白色の粉末	0.04	0.04	100.2
温度	4週後	微黄色のフィルムの混じった白色の粉末	0.04	0.07	100.6
湿度	4週後	微黄色のフィルムの混じった白色の粉末	0.04	0.05	100.5
光	30万lx・hr	微黄色のフィルムの混じった白色の粉末	0.04	0.12	100.1
	60万lx・hr	微黄色のフィルムの混じった白色の粉末	0.05	0.21	98.8

(1) 微黄色～淡黄色のフィルムコーティング錠である。

(2) 類縁物質：個々の類縁物質の量は0.2%以下である。また、類縁物質の合計量は0.4%以下である。

(3) 表示量の95.0～105.0%

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

1. 試験方法

崩壊懸濁試験：

ディスペンサー内に錠剤 1 個を入れ、55℃のお湯 20mL を吸い取り 5 分間自然放置する。5 分後に崩壊・懸濁の状況を確認する。5 分後に崩壊しない場合、さらに 5 分間放置後、ディスペンサーを 180 度で 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を確認する。

通過性試験：

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を経管栄養チューブの注入端より約 20mL/10 秒の速度で注入し、チューブの通過性を確認する。

2. 試験結果

崩壊懸濁試験結果

品目名	崩壊・懸濁状況
ラメルテオン錠 8mg 「JG」	10 分以内に崩壊・懸濁した。

通過性試験結果

品目名	通過性
ラメルテオン錠 8mg 「JG」	8Fr.のチューブを通過した

8Fr. : 8 フレンチ 約 2.7 mm<外径>

2. その他の関連資料

該当資料なし

Memo

Memo

Memo

