

## 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 「トローワ」

RAMELTEON TABLETS 8mg “TOWA”

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 <sup>注)</sup> 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1 錠中 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・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：東和薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	東和薬品株式会社 学術部 DI センター TEL 0120-108-932 FAX 06-7177-7379 <a href="https://med.towayakuhin.co.jp/medical/">https://med.towayakuhin.co.jp/medical/</a>

本 IF は 2024 年 2 月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはP D F等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、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I Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、I F記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI F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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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、I F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、I F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、I F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	9. 透析等による除去率	20
1. 開発の経緯	1	10. 特定の背景を有する患者	20
2. 製品の治療学的特性	1	11. その他	20
3. 製品の製剤学的特性	1		
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	21
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	1. 警告内容とその理由	21
6. RMP の概要	1	2. 禁忌内容とその理由	21
		3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	21
II. 名称に関する項目	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	21
1. 販売名	2	5. 重要な基本的注意とその理由	21
2. 一般名	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	21
3. 構造式又は示性式	2	7. 相互作用	22
4. 分子式及び分子量	2	8. 副作用	23
5. 化学名（命名法）又は本質	2	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	23
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	10. 過量投与	23
		11. 適用上の注意	24
III. 有効成分に関する項目	3	12. その他の注意	24
1. 物理化学的性質	3		
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	IX. 非臨床試験に関する項目	25
3. 有効成分の確認試験法、定量法	3	1. 薬理試験	25
		2. 毒性試験	25
IV. 製剤に関する項目	4		
1. 剤形	4	X. 管理的事項に関する項目	26
2. 製剤の組成	4	1. 規制区分	26
3. 添付溶解液の組成及び容量	4	2. 有効期間	26
4. 力価	4	3. 包装状態での貯法	26
5. 混入する可能性のある夾雑物	4	4. 取扱い上の注意	26
6. 製剤の各種条件下における安定性	5	5. 患者向け資材	26
7. 調製法及び溶解後の安定性	6	6. 同一成分・同効薬	26
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	6	7. 国際誕生年月日	26
9. 溶出性	8	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	26
10. 容器・包装	9	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	26
11. 別途提供される資材類	9	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	26
12. その他	9	11. 再審査期間	26
		12. 投薬期間制限に関する情報	26
V. 治療に関する項目	10	13. 各種コード	26
1. 効能又は効果	10	14. 保険給付上の注意	27
2. 効能又は効果に関連する注意	10		
3. 用法及び用量	10	XI. 文献	28
4. 用法及び用量に関連する注意	10	1. 引用文献	28
5. 臨床成績	10	2. その他の参考文献	29
VI. 薬効薬理に関する項目	13	XII. 参考資料	29
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	13	1. 主な外国での発売状況	29
2. 薬理作用	13	2. 海外における臨床支援情報	29
VII. 薬物動態に関する項目	14	XIII. 備考	30
1. 血中濃度の推移	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	30
2. 薬物速度論的パラメータ	18	2. その他の関連資料	31
3. 母集団（ポピュレーション）解析	18		
4. 吸収	19		
5. 分布	19		
6. 代謝	19		
7. 排泄	19		
8. トランスポーターに関する情報	20		

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

ラメルテオンはメラトニン受容体アゴニストであり、本邦では 2010 年から製造販売されている。東和薬品株式会社が後発医薬品として、ラメルテオン錠 8mg「トールワ」の開発を企画し、薬食発 1121 第 2 号（平成 26 年 11 月 21 日）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 月に承認を取得、2022 年 12 月に発売した。

### 2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、ラメルテオンを有効成分とするメラトニン受容体アゴニストであり「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. 効能又は効果」の項参照）
- (2) 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. (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

- ・錠剤両面に製品名と含量を印刷

（「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照）

- ・ PTP シートに服用時の注意点「就寝前服用」（両面）を表示
- ・ サインカーブでメラトニン分泌のリズムを表現した PTP デザイン  
就寝前に服用し、夜（月と星）にメラトニン作用を示して、自然な眠りに誘うイメージを表現。
- ・ PTP シートに薬の情報にアクセスできる QR コードを表示
- ・ PTP シートに 1 錠ごとに GS1 コードを表示（裏面）。専用アプリ「添文ナビ」で読み取ること  
で、最新の電子添文等を参照可能

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	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 「トローワ」

#### (2) 洋 名

RAMELTEON TABLETS 8mg “TOWA”

#### (3) 名称の由来

一般名＋剤形＋規格（含量）＋「トローワ」

〔「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）

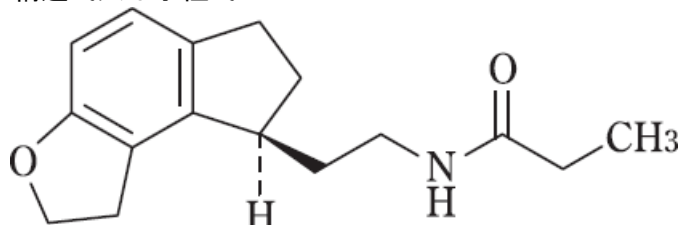
Ramelteon（JAN）

ramelteon（INN）

#### (3) ステム

メラトニン受容体アゴニスト：－melteon

### 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>21</sub>NO<sub>2</sub>

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

該当資料なし

---

### 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

##### 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）

##### 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

性状・剤形	ごくうすい黄色のフィルムコーティング錠		
本体表示	8 ラメルテオン トーワ		
外形	表 	裏 	側面 
直径 (mm)	7.2		
厚さ (mm)	3.6		
質量 (mg)	139		

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量および添加剤

1 錠中の有効成分	ラメルテオン…8mg
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、タルク、黄色三二酸化鉄、その他 1 成分

#### (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

### (1) 加速試験<sup>34)</sup>

包装形態：PTP 包装した製品

試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	ごくうすい黄色の フィルムコーティング錠	同左
確認試験	規格内	同左
純度試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
溶出率(%)	85.7～102.8	98.5～102.1
含量(%)	100.3～100.7	99.3～100.3

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品

試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	ごくうすい黄色の フィルムコーティング錠	同左
確認試験	規格内	同左
純度試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
溶出率(%)	85.7～102.8	91.9～102.0
含量(%)	100.3～100.7	99.5～100.2

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度 75%、6 箇月)の結果、ラメルテオン錠 8mg「ト  
ーワ」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) 無包装状態における安定性<sup>35)</sup>

《試験条件》

温度：40℃、遮光、気密容器

湿度：25℃、75%RH、遮光、シャーレ（開放）

光：25℃、60%RH、3000lx、シャーレ（ラップで覆う）

試験項目	開始時	温度	湿度	光
		3 箇月	3 箇月	120 万 lx・hr
外観	ごくうすい黄色のフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
含量	規格内	変化なし	変化なし	変化なし
規格：95.0～105.0%	100.6%	100.8%	100.8%	100.6%
硬度	規格内	変化なし	変化あり* (規格内)	変化なし
規格（参考値）： 20N 以上	125N	124N	64N	117N
溶出性	規格内	変化なし	変化なし	変化なし
純度試験	規格内	変化なし	変化なし	変化なし

\*125N（開始時）→60N（規格内、1 箇月）→64N（規格内、3 箇月）

注）「(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」を参考に評価した。

## 【評価基準】

分類	外観	含量	硬度	崩壊性 溶出性 純度試験
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合	含量低下が 3%未満の場合	硬度変化が 30%未満の場合	規格値内の場合
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	含量低下が 3%以上で、規格値内の場合	硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kgf (20N) 以上の場合	
変化あり (規格外)	形状変化や著しい色調変化等を認め、規格を逸脱している場合	規格値外の場合	硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kgf (20N) 未満の場合	

## 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）

服薬補助ゼリーとの配合変化<sup>36)</sup>

## ■方法

## (1)配合方法

ラメルテオン錠 8mg「トローワ」（1 錠）と服薬補助ゼリー（大さじ 1（およそ 15mL））を配合した。

## (2)保存条件

条件：成り行き温湿度、室内散光下

保存形態：無色ガラス瓶（密栓）

## ■結果

服薬補助ゼリー (メーカー名)	測定項目	配合前	配合直後	3 時間後
らくらく服薬 ゼリー (龍角散)	外観	試験製剤： ごくうすい黄色のフィ ルムコーティング錠	微黄白色のゼリーに錠 剤が包まれていた	微黄白色のゼリーに膨 潤し、表層が崩壊した 錠剤が包まれていた
	におい	—	レモン様のにおい	同左
	含量 (%)	試験製剤：101.0	101.2	101.3

## 9. 溶出性

### (1) 規格及び試験方法

ラメルテオン錠 8mg「トーワ」は、設定された溶出規格に適合していることが確認されている。

方 法：日局溶出試験法（パドル法）

試験液：水 900mL

回転数：50rpm

測定法：液体クロマトグラフィー

規 格：30 分間の溶出率が 85%以上のときは適合とする。

### (2) 生物学的同等性試験<sup>37)</sup>

ラメルテオン錠 8mg「トーワ」について、「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）に従い、溶出試験を行った。

<測定条件>

試験液： pH1.2、pH3.0、pH6.8、水

回転数： 50rpm

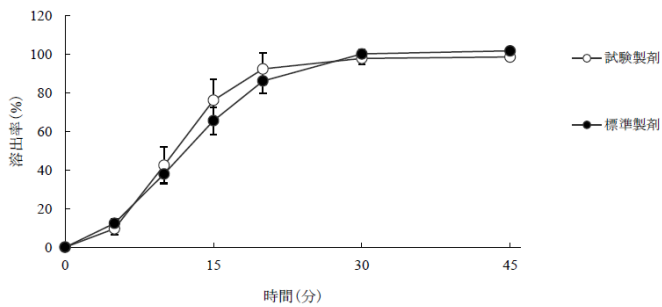
試験製剤：ラメルテオン錠 8mg「トーワ」

検体数： n=12

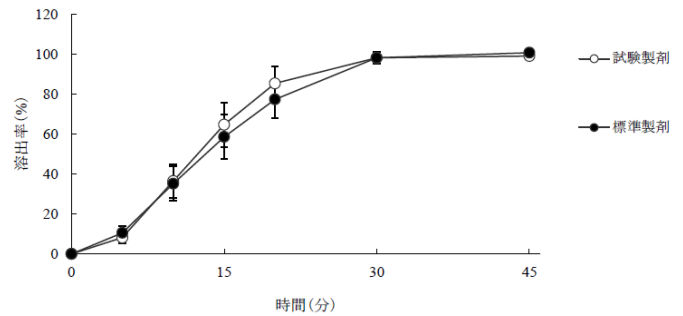
試験法：パドル法

標準製剤：ロゼレム錠 8mg

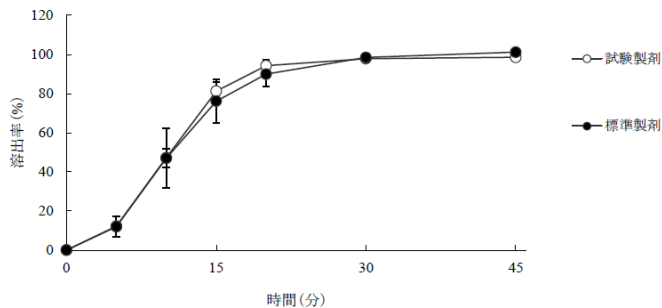
pH1.2, 50rpm, パドル法



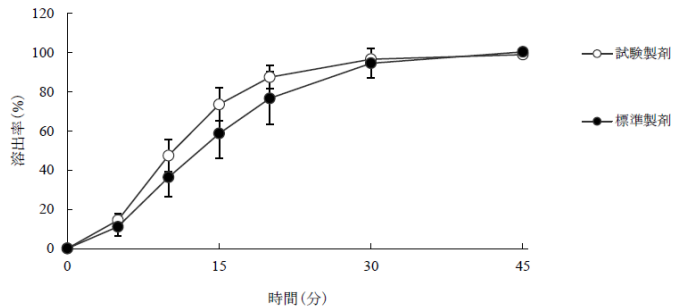
pH3.0, 50rpm, パドル法



pH6.8, 50rpm, パドル法



水, 50rpm, パドル法



平均溶出率(%)±S.D.

類似性の判定基準及び判定結果

試験条件		判定時間 (分)	平均溶出率(%)		溶出率 の差(%)	類似性の判定基準	判定
			試験 製剤	標準 製剤			
パドル法 50rpm	pH1.2	15	76.1	65.5	10.6	標準製剤の平均溶出率 の±15%以内	適
		20	92.3	86.1	6.2		
	pH3.0	15	64.8	58.7	6.1		適
		20	85.5	77.5	8.0		
	pH6.8	15	81.3	76.2	5.1		適
		20	94.3	90.0	4.3		
	水	15	73.5	58.7	14.8		適
		20	87.4	76.6	10.8		

上記の結果より、すべての試験条件でガイドラインの溶出挙動の類似性の判定基準に適合し、ラメルテオン錠 8mg「トーワ」と標準製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

従って、ヒトにおける生物学的同等性試験を行い、ラメルテオン錠 8mg「トーワ」は標準製剤との生物学的同等性が確認された。

#### 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×10 : PTP]

300 錠 [バラ]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

包装形態	材質
PTP 包装	PTP : ポリ塩化ビニル、アルミ箔
バラ包装	瓶、蓋 : ポリエチレン

#### 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

#### 12. その他

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 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

「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

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、本剤は食事と同時に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

##### 17.3.1 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<sup>29)</sup> 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（外国人データ）。<sup>30)</sup> [9.1.1 参照]

注) 承認用量は 1 回 8mg である。

#### (3) 用量反応探索試験

##### 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<sup>29)</sup> 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。

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。<sup>26)</sup> [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 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<sup>26)</sup>を 14 日間投与後、それぞれ 4mg、8mg、16mg<sup>26)</sup>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（非ベンゾジアゼピン系睡眠薬の前治療歴のある患者では 2.3 分の短縮、ベンゾジアゼピン系睡眠薬の前治療のある患者では 1.7 分の延長）、前治療歴のない患者では 5.5 分の短縮が認められた。

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  $\gamma$ -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。<sup>27)</sup> [5.、8.2 参照]

注) 承認用量は 1 回 8mg である。

###### 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 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。

		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 [-7.23, -1.85]	0.0010
	睡眠潜時(分)	65.77±30.36	61.07±30.65		
投与 2 週目	評価例数	478	478	-2.36 [-5.25, 0.53]	0.1093
	睡眠潜時(分)	59.62±29.13	56.95±31.37		

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。<sup>28)</sup> [5.、8.2 参照]

##### 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 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。

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、 $\gamma$ -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。<sup>29)</sup> [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

該当しない

### 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  $MT_1$  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。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、 $10\mu\text{mol/L}$  の濃度で検出可能な親和性を示さない。<sup>31)</sup>

#### (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。<sup>32)</sup>

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。<sup>33)</sup>

#### (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

##### 16.1.1 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 の血中濃度の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。<sup>1)</sup>

		AUC <sub>0-48</sub> (ng・h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24</sub> は、投与 1 日目と比較してそれぞれ 31%及び 16% 増加した。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。<sup>2)</sup>

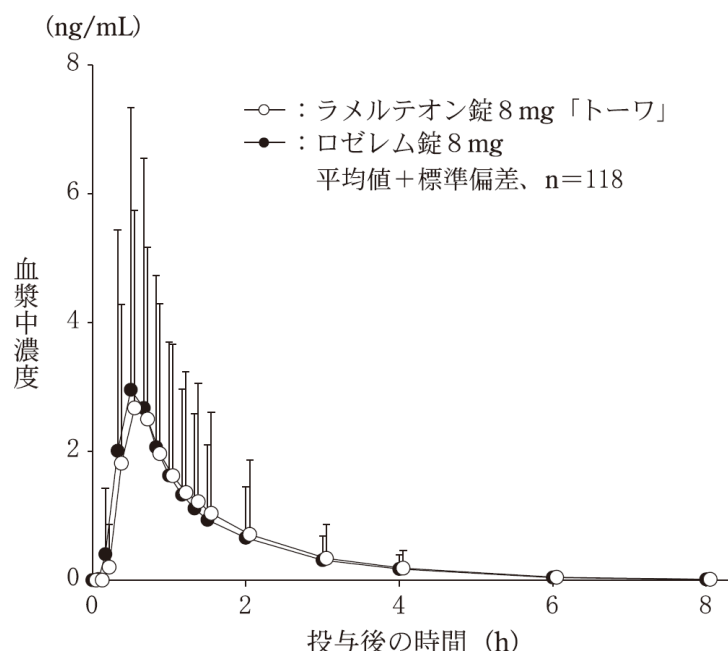
		AUC <sub>0-24</sub> (ng・h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
未変化体	1 日目	2.34±1.01	1.39±1.05	1.31±0.84	1.08±0.23
	7 日目	2.64±1.40	1.47±1.03	1.09±0.38	0.92±0.31
M・II	1 日目	234.79±62.20	54.18±21.20	1.53±0.80	2.26±0.42
	7 日目	229.07±66.03	54.15±10.53	1.53±0.54	2.05±0.54

平均値±標準偏差

### 16.1.3 生物学的同等性試験

ラメルテオン錠 8mg「トーフ」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未変化体及び主代謝物 M-II 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、いずれも  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。<sup>3)</sup>

#### (1) 未変化体



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-8</sub> (ng・h/mL)	$C_{\max}$ (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
ラメルテオン錠 8mg 「トーフ」	3.81 ± 4.53	3.46 ± 3.46	0.69 ± 0.41	1.10 ± 0.23
ロゼレム錠 8mg	3.81 ± 4.84	3.56 ± 4.67	0.66 ± 0.28	1.10 ± 0.22

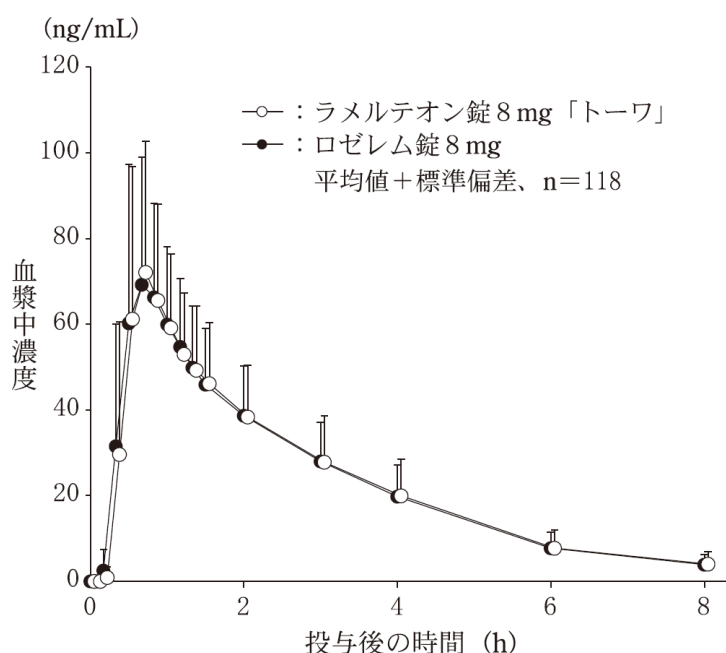
平均値 ± 標準偏差、n=118

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。

両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90%信頼区間

パラメータ	AUC <sub>0-8</sub>	$C_{\max}$
平均値の差	$\log(1.0326)$	$\log(1.0867)$
平均値の差の 90%信頼区間	$\log(0.9599) \sim \log(1.1108)$	$\log(0.9804) \sim \log(1.2044)$

## (2) 主代謝物 M-II



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-8</sub> (ng・h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
ラメルテオン錠 8mg 「トーワ」	186.4 ± 57.4	85.9 ± 26.2	0.82 ± 0.47	1.69 ± 0.30
ロゼレム錠 8mg	186.8 ± 52.9	85.3 ± 28.0	0.84 ± 0.38	1.66 ± 0.27

平均値 ± 標準偏差、n=118

血漿中濃度並びに AUC、C<sub>max</sub> 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。

両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90%信頼区間

パラメータ	AUC <sub>0-8</sub>	C <sub>max</sub>
平均値の差	log(0.9912)	log(1.0162)
平均値の差の 90%信頼区間	log(0.9752)~log(1.0075)	log(0.9659)~log(1.0691)

## (3) 中毒域

該当資料なし

## (4) 食事・併用薬の影響

### 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<sub>max</sub> は 16%低下した。また、M-II の C<sub>max</sub> は 26%低下、T<sub>max</sub> は 1 時間の延長がみられた。<sup>1)</sup> [7.2 参照]

## 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<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-inf</sub> 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（外国人データ）。<sup>10)</sup> [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<sup>㉔</sup>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（外国人データ）。<sup>11)</sup> [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<sup>㉔</sup>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（外国人データ）。<sup>12)</sup> [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<sup>㉔</sup>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（外国人データ）。<sup>13)</sup> [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<sup>㉔</sup>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（外国人データ）。<sup>14)</sup>

#### 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（外国人データ）。<sup>15)</sup>

#### 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<sup>㉔</sup>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（外国人データ）。<sup>16)</sup>

#### 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<sup>㉔</sup>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  $AUC_{0-τ}$  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（外国人データ）。<sup>17)</sup>

#### 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（外国人データ）。<sup>18)</sup>

#### 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（外国人データ）。<sup>19)</sup>

#### 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<sup>㉔</sup>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（外国人データ）。<sup>20)</sup>

#### 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  $AUC_{0-\infty}$  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（外国人データ）。<sup>21)</sup>

#### 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 <sup>注)</sup>とオメプラゾール（CYP1A2 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  $AUC_{0-\infty}$  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（外国人データ）。<sup>22)</sup>

#### 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 <sup>注)</sup>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  $AUC_{0-\infty}$  はそれぞれ約 9%及び 3%減少した（外国人データ）。<sup>23)</sup>

#### 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 <sup>注)</sup>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（外国人データ）。<sup>24)</sup>

#### 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 <sup>注)</sup>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（外国人データ）。<sup>25)</sup>

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 <sup>3)</sup>

1)未変化体

kel :  $0.657 \pm 0.135 \text{ hr}^{-1}$  (健康成人男子、絶食単回経口投与)

2)主代謝物 M-II

kel :  $0.4223 \pm 0.0696 \text{ hr}^{-1}$  (健康成人男子、絶食単回経口投与)

### (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

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

<参考>ラット

「Ⅷ. 6. (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

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。<sup>4)</sup> M-II のヒト MT<sub>1</sub> 及び MT<sub>2</sub> 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。<sup>5)</sup>

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

「Ⅶ. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」及び「Ⅷ. 7. 相互作用」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

「Ⅶ. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照

7. 排泄

16.5 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。<sup>1)</sup>

なお、外国健康成人男子に 1 回 16mg<sup>注)</sup>（標識体）を単回経口投与したとき、M-VIII 及びそのグルクロン酸抱合体として 84% が尿中に排泄された。<sup>6)</sup>

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

「Ⅷ. 10. 過量投与」の項参照

## 10. 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<sup>注)</sup>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。<sup>7)</sup> [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<sup>注)</sup>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（外国人データ）。<sup>8)</sup> [2.2、9.3.1、9.3.2 参照]

### 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<sup>注)</sup>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（外国人データ）。<sup>9)</sup> [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. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 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可否を検討すること。[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 くあらわれるおそれがある。	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	本剤の作用が強くあらわれる 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）	本剤の作用が強くあらわれる 可能性がある。	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

抗真菌薬) 等 [16.7.2 参照]	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。	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。	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 <sup>注)</sup>
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 ヶ月長期投与試験) 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 ヶ月間長期投与試験) 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

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) 非臨床試験に基づく情報」の項参照

#### (5) 生殖発生毒性試験

「VIII. 6. (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：処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：劇薬

### 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

患者向医薬品ガイド：無

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：

- ・ラメルテオン錠「トーワ」を服用される方へ  
（「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照）

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：ロゼレム錠 8mg

### 7. 国際誕生年月日

2005 年 7 月 22 日（米国）

### 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	30400AMX00340000	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 (9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
1190016F1075	1190016F1075	129235001	622923501

---

#### 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

#### 電子添文の主要文献

- 1) 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)
- 2) 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)
- 3) 社内資料:生物学的同等性試験
- 4) 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、申請資料概要 2.7.2.2)
- 5) 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)
- 6) 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)
- 7) 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 2.7.2.2、2.7.6.10)
- 8) 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、審査報告書)
- 9) 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)
- 10) 外国における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 2.7.6.16)
- 11) 外国における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 2.7.6.15)
- 12) 外国における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 2.7.6.14)
- 13) 外国における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 2.7.6.19)
- 14) 外国における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 2.7.6.25)
- 15) 外国における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 2.7.6.29)
- 16) 外国における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 2.7.6.17)
- 17) 外国における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 2.7.6.21)
- 18) 外国における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 2.7.6.28)
- 19) 外国におけるゾ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 2.7.6.30)
- 20) 外国におけるデキストロメトर्फア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 2.7.6.20)
- 21) 外国における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 2.7.6.27)
- 22) 外国における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 2.7.6.18)
- 23) 外国における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 2.7.6.24)
- 24) 外国における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 2.7.6.23)
- 25) 外国における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 2.7.6.22)
- 26) 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、2.7.3.6、2.7.6.31)
- 27) 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 2.7.3.6、

- 
- 2.7.6.32、審査報告書)
- 28) 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)
- 29) 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 2.7.3.6、2.7.6.43)
- 30) Kryger M,et al. : Sleep Breath. 2007 ; 11 : 159-164.
- 31) Kato K,et al. : Neuropharmacology. 2005 ; 48 : 301-310.
- 32) Yukuhiro N,et al. : Brain Research. 2004 ; 1027 : 59-66.
- 33) Miyamoto M,et al. : Sleep. 2004 ; 27(7) : 1319-1325.

その他の引用文献

- 34) 社内資料：加速試験
- 35) 社内資料：無包装状態における安定性試験
- 36) 社内資料：配合変化試験（服薬補助ゼリーとの配合変化）
- 37) 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験
- 38) 社内資料：粉碎後の安定性試験
- 39) 社内資料：崩壊・懸濁性及び 経管投与チューブの通過性試験

## 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

該当資料なし

### 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。

掲載根拠：「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する Q&A について(その3)」  
(令和元年9月6日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡)

#### (1) 粉碎<sup>38)</sup>

##### ■ 保存条件

粉碎した検体を以下の条件で保存した。

##### ・散光

条件：25℃、60%RH、1000 lx

(累積照度は15日時点で20万 lx・hr 以上、1箇月時点で40万 lx・hr 以上、2箇月時点で80万 lx・hr 以上、3箇月時点で120万 lx・hr 以上)

保存形態：シャーレ（ラップで覆う）

(累積照度に到達後は、遮光状態で保存した。)

##### ・遮光

条件：25℃、60%RH、遮光

保存形態：シャーレ（ラップで覆い、さらにアルミ箔で覆う）

##### ■ 結果

保存条件	試験項目	粉碎直後	15日後	1箇月後	2箇月後	3箇月後
散光	外観	白色の粉末*1	同左	表層：微黄白色の粉末*1 内層：白色の粉末*1	表層：微黄白色の粉末*2 内層：白色の粉末*2	同左
	含量(%)	99.8	99.5	99.4	99.4	99.1
遮光	外観	白色の粉末*1	—	白色の粉末*1	—	白色の粉末*1
	含量(%)	99.8	—	100.0	—	101.0

\*1：ごくうすい黄色のフィルム片が混在、\*2：微黄白色のフィルム片が混在

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性<sup>39)</sup>

##### ■ 方法

- ①シリンジのプランジャーを抜き取り、シリンジ内に製剤1個を入れてプランジャーを戻し、お湯（55℃）を20mL 吸い取る。
- ②5分間放置後、シリンジを手で180度15往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察する。崩壊不良の場合は再度5分間放置し、同様の操作を行う。
- ③崩壊しない場合は、錠剤に亀裂を入れたものについて①～②の作業を行う。
- ④チューブに取り付け、流速約2～3mL/秒で懸濁液を全て押し込んだ後、さらに水20mLをシリンジで注入し洗いこみ後の残留物の有無を確認する。

##### ■ 試験器具・機器

チューブ：トップ栄養カテーテル（長さ：120cm）

シリンジ：ネオフィールドシリンジ30mL サイズ

---

■ 結果

試験項目	水(55℃)
崩壊性	5分で崩壊した
通過性	8Fr チューブ：抵抗なくチューブを通過する (全量を押し出せる)
残存	ほとんどなし
懸濁液 pH	pH 7.40

2. その他の関連資料

東和薬品株式会社 医療関係者向けサイト  
<https://med.towayakuhin.co.jp/medical/>

製造販売元

**東和薬品株式会社**

大阪府門真市新橋町2番11号