

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2008に準拠して作成

メラトニン受容体アゴニスト

ロゼレム錠 8mg

Rozerem[®] Tablets 8mg.

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）
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造販売承認年月日：2010年4月16日 薬価基準収載年月日：2010年6月11日 発売年月日：2010年7月6日
開発・製造販売（輸入） 提携・販売会社名	製造販売元：武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	武田薬品工業株式会社 くすり相談室 フリーダイヤル 0120-566-587 受付時間 9:00～17:30（土日祝日・弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.takedamed.com/

本IFは2020年5月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

本剤は一部、国内承認外の用法・用量を含む臨床試験に基づいて評価され、承認されたため、一部、国内承認外の用法・用量を含む試験成績を掲載している。しかし、それらは、適応外使用を推奨するものではない。

IF 利用の手引きの概要

— 日本病院薬剤師会 —

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IF と略す)の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

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

2. IF とは

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

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

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤字・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。

- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【IF の発行】

- ①「IF 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。

また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

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

(2008 年 9 月)

目 次

I . 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1

II . 名称に関する項目

1. 販 売 名	
1-1 和 名	2
1-2 洋 名	2
1-3 名称の由来	2
2. 一 般 名	
2-1 和 名 (命名法)	2
2-2 洋 名 (命名法)	2
2-3 ステム	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名 (命名法)	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
7. CAS 登録番号	3

III . 有効成分に関する項目

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

IV . 製剤に関する項目

1. 剤 形	
1-1 剤形の区別、規格及び性状	6
1-2 製剤の物性	6
1-3 識別コード	6
1-4 pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等	6
2. 製剤の組成	
2-1 有効成分（活性成分）の含量	6
2-2 添加物	6
2-3 その他	6
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6
4. 製剤の各種条件下における安定性	7
5. 調製法及び溶解後の安定性	8
6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	8
7. 溶出性	8
8. 生物学的試験法	8
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8
10. 製剤中の有効成分の定量法	8
11. 力 価	8
12. 混入する可能性のある夾雑物	8
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	8
14. その他	8

V . 治療に関する項目

1. 効能又は効果	9
2. 用法及び用量	9
3. 臨床成績	
3-1 臨床データパッケージ	9
3-2 臨床効果	11
3-3 臨床薬理試験：忍容性試験	12
3-4 探索的試験：用量反応探索試験	13
3-5 検証的試験	14
3-6 治療的使用	18

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	22
2. 薬理作用	
2-1 作用部位・作用機序	22
2-2 薬効を裏付ける試験成績	22
2-3 作用発現時間・持続時間	32

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法	
1-1 治療上有効な血中濃度	33
1-2 最高血中濃度到達時間	33
1-3 臨床試験で確認された血中濃度	33
1-4 中毒域	38
1-5 食事・併用薬の影響	38
1-6 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因	38
2. 薬物速度論的パラメータ	
2-1 コンパートメントモデル	39
2-2 吸収速度定数	39
2-3 バイオアベイラビリティ	39
2-4 消失速度定数	39
2-5 クリアランス	39
2-6 分布容積	40
2-7 血漿蛋白結合率	40
3. 吸収	40
4. 分布	
4-1 血液—脳関門通過性	41
4-2 血液—胎盤関門通過性	41
4-3 乳汁への移行性	42
4-4 髄液への移行性	42
4-5 その他の組織への移行性	43
5. 代謝	
5-1 代謝部位及び代謝経路	44
5-2 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種	44
5-3 初回通過効果の有無及びその割合	44
5-4 代謝物の活性の有無及び比率	45
5-5 活性代謝物の速度論的パラメータ	45

6. 排泄	
6-1 排泄部位及び経路	45
6-2 排泄率	45
6-3 排泄速度	46
7. 透析等による除去率	46

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	47
2. 禁忌内容とその理由	47
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	47
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	47
5. 慎重投与内容とその理由	47
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	48
7. 相互作用	
7-1 併用禁忌とその理由	48
7-2 併用注意とその理由	48
8. 副作用	
8-1 副作用の概要	49
8-2 重大な副作用と初期症状	50
8-3 その他の副作用	50
8-4 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	50
8-5 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	52
8-6 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	52
9. 高齢者への投与	52
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	52
11. 小児等への投与	52
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	52
13. 過量投与	52
14. 適用上の注意	53
15. その他の注意	53
16. その他	53

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	
1-1 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）	54
1-2 副次的薬理試験	54
1-3 安全性薬理試験	54
1-4 その他の薬理試験	55

2. 毒性試験	
2-1 単回投与毒性試験	55
2-2 反復投与毒性試験	55
2-3 生殖発生毒性試験	56
2-4 その他の特殊毒性	57

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	58
2. 有効期間又は使用期限	58
3. 貯法・保存条件	58
4. 薬剤取扱い上の注意点	
4-1 薬局での取り扱いについて	58
4-2 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	58
5. 承認条件等	58
6. 包装	58
7. 容器の材質	58
8. 同一成分・同効薬	58
9. 国際誕生年月日	59
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	59
11. 薬価基準収載年月日	59
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	59
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	59
14. 再審査期間	59
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	59
16. 各種コード	59
17. 保険給付上の注意	59

XI. 文 献

1. 引用文献	60
2. その他の参考文献	60

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	61
2. 海外における臨床支援情報	61

XIII. 備 考

その他の関連資料	64
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

メラトニンは睡眠覚醒リズムに関与するメラトニン受容体1型 (MT₁受容体) 及びメラトニン受容体2型 (MT₂受容体) に作用し、睡眠中枢を優位に導くことで睡眠を誘発し、副交感神経を優位に保つことにより自律神経を抑制する。このように、メラトニンによる催眠作用は覚醒中枢の抑制によるものではなく、視交叉上核を介して間接的に睡眠中枢を賦活、すなわち、覚醒中枢と睡眠中枢の優位性を変化させることによるものであると考えられている。当社研究所では、メラトニン受容体作動薬の開発に着手し、動物試験において、MT₁ 及び MT₂ 受容体に選択的に作用し、睡眠誘発作用を示す新規メラトニン受容体作動薬ラメルテオンを見出した。以後、国内外で二重盲検比較試験を含む臨床試験を実施し、米国で2005年7月に ROZEREM tablets として「入眠困難の特徴を有する不眠症」の効能・効果で承認を得た。国内において、「向精神薬」「注意—習慣性あり」に該当しない医薬品として「不眠症における入眠困難の改善」の効能・効果で2010年4月に製造販売承認を得た。2019年6月に再審査結果が公表され、有用性が再確認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 新しいメカニズムの不眠症における入眠困難の改善薬。メラトニン受容体アゴニストである。(in vitro)
- (2) 睡眠—覚醒リズムに働きかけ、鎮静作用や抗不安作用によらない睡眠をもたらす。
- (3) 優れた睡眠導入効果が認められ、全睡眠時間の改善が認められている。
- (4) 本剤単剤で実施された国内の長期投与試験で、反跳性不眠の指標となる投与終了後の自覚的睡眠潜時は延長せず、退薬症候の指標となるベンゾジアゼピン退薬症候質問票 (BWSQ) のスコアの悪化はみられなかった。
- (5) 承認時までのわが国での臨床試験では1日1回ラメルテオンとして4mg、8mg、16mg 又は32mg が投与された1,864例中の194例 (10.4%) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた (承認用量は8mgである)。主な副作用は傾眠 (3.4%)、頭痛 (1.0%)、倦怠感 (0.5%)、浮動性めまい (0.5%) であった。

製造販売後の調査では1日1回ラメルテオンとして8mg が投与された3,223例中の109例 (3.4%) に副作用が認められた。主な副作用は傾眠 (1.2%)、浮動性めまい (0.7%)、倦怠感 (0.3%) であった。うち、精神疾患の既往又は合併のある患者では727例中の40例 (5.5%) に、精神疾患の既往及び合併のない患者では2,361例中の64例 (2.7%) に副作用が認められた。精神疾患の既往又は合併のある患者での主な副作用は傾眠 (2.2%)、浮動性めまい (1.1%) であり、精神疾患の既往及び合併のない患者での主な副作用は傾眠 (0.9%)、浮動性めまい (0.4%) であった。

なお、重大な副作用としてアナフィラキシー (蕁麻疹、血管浮腫等)*があらわれることがある。

※外国での製造販売後の報告による

II. 名称に関する項目

1. 販売名 _____

1-1 和 名 _____

ロゼレム[®]錠 8mg

1-2 洋 名 _____

ROZEREM[®] Tablets 8mg.

1-3 名称の由来 _____

「健やかな眠りを取り戻し、ばら色の夢を見ましょう」との願いをこめて Rose REM から名づけられた。

2. 一般名 _____

2-1 和 名 (命名法) _____

ラメルテオン (JAN)

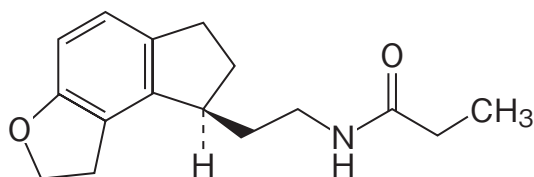
2-2 洋 名 (命名法) _____

Ramelteon (JAN)、ramelteon (INN)

2-3 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：C₁₆H₂₁NO₂

分子量：259.34

5. 化学名 (命名法) _____

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 _____

開発コード：TAK-375

7. CAS 登録番号 _____

196597-26-9

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

1-1 外観・性状

本品は白色～帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

1-2 溶解性

本品はエタノール (99.5) 及びベンジルアルコールに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

1-3 吸湿性

25℃・93% RH、14日間保存において、重量変化を示さず吸湿性は認められなかった。

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

1-4 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：115.9℃

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

1-5 酸塩基解離定数

該当しない

1-6 分配係数

■ 1-オクタノールと各種 pH 水溶液との分配係数 (20℃)

水層	分配係数
pH3.0 Britton Robinson 緩衝液	360
pH7.0 Britton Robinson 緩衝液	370

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

1-7 その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：約 -85° (0.2g、メタノール、20mL、100mm)

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件			保存状態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25℃	60% RH	—	ポリエチレン袋 (密閉)	36 ヶ月	36 ヶ月まで安定

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

3. 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)

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

4. 有効成分の定量法



液体クロマトグラフィー

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

1-1 剤形の区別、規格及び性状

剤形	フィルムコーティング剤		
色調	うすいだいだいみの黄色		
形状	上面	下面	側面
			
直径 (mm)	7.1		
厚さ (mm)	3.6		
質量 (mg)	135		

1-2 製剤の物性

1-3 識別コード

⊕ 157

1-4 pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

2-1 有効成分（活性成分）の含量

1錠中ラメルテオン 8mg を含有する

2-2 添加物

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、ヒプロメロース、コポリビドン、酸化チタン、黄色三二酸化鉄

2-3 その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件			保存状態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25℃	60% RH	—	PTP+ 紙箱 ガラス瓶 + 紙箱	36 ヶ月	36 ヶ月まで安定
苛酷試験	温度	60℃	—	ガラス瓶 (密栓)	2 ヶ月	2 ヶ月まで安定
	湿度	25℃	93% RH	ガラス瓶 (開栓)	6 ヶ月	6 ヶ月まで安定
	光	—	—	D65光源 (3,000lx) シャーレ (ポリ塩化ビニリ デン製フィルムで覆った)	120万 lx・h	光に対して安定

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

■無包装状態の安定性

ロゼレム錠 8mg を 25℃ /75% RH、暗所、あるいは 40℃ /75% RH、暗所の条件下で保存した場合、6 ヶ月後まで、外観、含量、溶出性などについて特に問題となる変化は認められなかった。

ロゼレム錠 8mg (Lot No.001)

保存条件：25℃ /75% RH、暗所 (褐色ガラス瓶、開栓)

測定項目	イニシャル	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
外観 (色調・形状)	うすいだいだいの黄色の フィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質 (総量) (%)	0.07	0.08	0.10	0.10
含量 (%) [() 内は残存率]	100.2 (100.0)	100.3 (100.1)	100.1 (99.9)	100.4 (100.2)
乾燥減量 (%)	0.8	2.7	2.8	2.7
硬度 (N)	95	55	58	60
溶出性	—	適合	適合	適合

保存条件：40℃ /75% RH、暗所 (褐色ガラス瓶、開栓)

測定項目	イニシャル	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
外観 (色調・形状)	うすいだいだいの黄色の フィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質 (総量) (%)	0.07	0.08	0.13	0.18
含量 (%) [() 内は残存率]	100.2 (100.0)	100.6 (100.4)	100.5 (100.3)	100.2 (100.0)
乾燥減量 (%)	0.8	2.4	2.4	2.4
硬度 (N)	95	64	66	68
溶出性	—	適合	適合	適合

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

5. 調製法及び溶解後の安定性 _____
該当しない
6. 他剤との配合変化（物理化学的变化） _____
該当資料なし
7. 溶出性 _____
溶出試験法・パドル法
(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)
8. 生物学的試験法 _____
該当しない
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 _____
紫外可視吸光度測定法
(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)
10. 製剤中の有効成分の定量法 _____
液体クロマトグラフィー
(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)
11. カ 価 _____
該当しない
12. 混入する可能性のある夾雑物 _____
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報 _____
該当しない
14. 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

< 効能・効果に関連する使用上の注意 >

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。（【臨床成績】の項参照）

2. 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。

< 用法・用量に関連する使用上の注意 >

- (1) 本剤の投与開始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。（「重要な基本的注意」及び【臨床成績】の項参照）
- (2) 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。
- (3) 本剤は食事と同時又は食直後の服用は避けること。[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。（【薬物動態】の項参照）]

3. 臨床成績

3-1 臨床データパッケージ

◇国内試験（評価資料）

相	対象	試験内容	試験デザイン・盲検性
第I相	健康成人男子	単回投与時の安全性、薬物動態及び薬理学的作用の検討	プラセボ対照二重盲検群間比較試験
	健康成人男子	単回投与時及び反復投与時の安全性及び薬物動態の検討	プラセボ対照二重盲検群間比較試験
	健康成人男子	反復投与時の安全性、薬物動態及び薬理学的作用の検討	プラセボ対照二重盲検群間比較試験

相	対象	試験内容	試験デザイン・盲検性
第Ⅰ相	健康高齢男子 健康成人男子	高齢者における単回投与時の安全性、薬物動態の検討	非盲検試験
	健康成人男子	申請製剤単回投与時の薬物動態及び食事の影響の検討	非盲検クロスオーバー試験
	健康中高年男子	PSGによる睡眠潜時を主要評価とした薬理化学的作用及び安全性の検討	プラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験
第Ⅱ相	慢性不眠症患者	PSGによる睡眠潜時を主要評価とした用量反応の検討	プラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験
第Ⅱ / Ⅲ相	慢性不眠症患者	自覚的睡眠潜時を主要評価とした有効性及び安全性の検討	プラセボ対照二重盲検群間比較試験
第Ⅲ相	慢性不眠症患者	自覚的睡眠潜時を主要評価とした有効性及び安全性の検討	プラセボ対照二重盲検群間比較試験
	慢性不眠症患者	長期投与時の安全性及び有効性の検討	単盲検試験

◇海外試験（評価資料）

相	対象（実施国）	試験内容	試験デザイン・盲検性
第Ⅰ相	健康成人（オランダ）	残遺効果及び安全性の検討	プラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験
第Ⅱ相	健康成人（米国）	PSGによる睡眠潜時を主要評価とした一過性不眠モデルにおける有効性及び安全性の検討	プラセボ対照二重盲検群間比較試験
	薬物乱用の既往者（米国）	薬物乱用に関連した行動及び主観に対する薬理学的作用の検討	プラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験
	睡眠時無呼吸症患者（米国）	単回投与時の睡眠時無呼吸に対する影響の検討	プラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験
	軽度又は中等度の慢性閉塞性肺疾患患者（米国）	単回投与時の呼吸抑制作用の検討	プラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験
第Ⅲ相	健康成人（米国）	PSGによる睡眠潜時を主要評価とした一過性不眠モデルにおける有効性及び安全性の検討	プラセボ対照二重盲検群間比較試験
	慢性不眠症患者（欧州他）	長期投与時の内分泌機能への影響の検討	プラセボ対照二重盲検群間比較試験
	慢性不眠症患者（欧州他）	PSGによる睡眠潜時を主要評価とした長期投与時の有効性及び安全性の検討	プラセボ対照二重盲検群間比較試験
	慢性不眠症患者（米国）	長期投与時の安全性及び有効性の検討	非盲検試験
	慢性不眠症患者（欧州、豪州、ロシア）	平衡機能に及ぼす影響を主要評価とした有効性及び安全性の検討	プラセボ対照二重盲検群間比較試験
第Ⅳ相	中等度又は重度の慢性閉塞性肺疾患患者（米国）	単回投与時の呼吸抑制作用の検討	プラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験
	高齢者慢性不眠症患者（米国）	高齢者における平衡機能への影響及び安全性の検討	プラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験

PSG：睡眠ポリグラフ検査

注）本剤の用法・用量は「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。」である。

3-2 臨床効果

(1) 第Ⅱ相試験（日本人データ）¹⁾

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 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。

注）本剤の用法・用量は「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。」である。

(2) 第Ⅱ / Ⅲ相試験（日本人データ）²⁾

慢性不眠症患者 1,130 例（年齢：20～84 歳、中央値 50 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 0.4 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ている。

(3) 第Ⅲ相試験（日本人データ）³⁾

慢性不眠症患者 971 例（年齢：20～80 歳、中央値 36 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本剤（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 週間では有意差は認められなかった。

		プラセボ群	本剤群	プラセボ群との差 ^{a)}	p 値 ^{a)}
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、a) 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

(4) 長期投与試験（日本人データ）⁴⁾

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、本剤 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 ± 27.64	38.83 ± 29.11

平均値±標準偏差

3-3 臨床薬理試験：忍容性試験

健康成人男子 48 例を対象に、ラメルテオン 0.3mg、1mg、2mg、4mg、8mg、16mg 又はプラセボを空腹時に、8mg 又はプラセボを食後に単回経口投与した。因果関係が否定できない有害事象は空腹時投与でプラセボ群 62.5%、0.3mg 群 75.0%、1mg 群 100%、2mg 群 87.5%、4mg 群 75.0%、8mg 群 62.5%、16mg 群 87.5%に、食後投与でプラセボ群 100%、8mg 群 75.0%に認められたがいずれも軽度であり、用量依存的な発現頻度の上昇又は症状の悪化は認められなかった。主なものは眠気、平衡障害、徐波化であった。^{*}

健康成人男子 24 例を対象に、ラメルテオン 8mg、16mg 又はプラセボを夕食 3 時間後に 1 日 1 回 7 日間経口投与した。因果関係が否定できない有害事象はプラセボ群 87.5%、8mg 群 100%、16mg 群 100%と 3 群間で同程度であった。主な事象は眠気であった。⁵⁾

健康成人男子 24 例を対象に、ラメルテオン 32mg 又はプラセボを空腹時に単回経口投与、夕食 3 時間後に 1 日 1 回 7 日間経口投与した。因果関係が否定できない有害事象は単回投与でプラセボ群 0%、32mg 群 75.0%、反復投与でプラセボ群で 75.0%、32mg 群 87.5%に認められた。主なものは眠気であり、32mg 単回及び反復投与で各 1 例が中等度であった以外はいずれも軽度であった。^{*}

以上の結果から、ラメルテオン 32mg までの単回投与及び 7 日間までの反復投与における忍容性に問題はなかった。

(※承認時資料：2010 年 4 月)

注) 本剤の用法・用量は「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。」である。

3-4 探索的試験：用量反応探索試験¹⁾

試験の目的	慢性不眠症患者を対象に、ラメルテオン 4mg、8mg、16mg 及び 32mg 投与時の有効性を検討する
試験の種類	無作為割付けプラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験
対象	慢性不眠症患者 ・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 ・年齢：20～64歳、中央値 42歳
例数	65例
投与方法	ラメルテオン 4mg、8mg、16mg、32mg 又はプラセボを就寝 30 分前に 1 日 1 回 2 日間経口投与
主要評価項目	睡眠ポリグラフ検査による睡眠潜時

■睡眠ポリグラフ検査（PSG）による睡眠潜時（LPS）

（単位：分）

	プラセボ	ラメルテオン				p 値 ^{b)}
		4mg	8mg	16mc	32mg	
例数	61	62	61	63	63	0.0046
LPS	36.03 ± 5.14	29.50 ± 2.34	22.52 ± 2.34	28.97 ± 3.51	24.99 ± 4.06	
プラセボとの差	—	-6.53	-13.51	-7.06	-11.04	
p 値 ^{a)}	—	0.2738	0.0204	0.2323	0.0065	

LS mean ± SE、1 日目と 2 日目の平均値、プラセボとの差は LS mean

a) 分散分析によるプラセボとの比較、b) 分散分析による傾向性検定

分散分析による傾向性検定において LPS の有意な用量反応性が認められた。8mg 群及び 32mg 群でプラセボ群と比較して有意な短縮が認められた。その他の PSG による睡眠パラメータにおいては、中途覚醒回数を除き、いずれも有意な用量反応性はみられなかった。プラセボ群と比較してもいずれの用量も有意差は認められなかったが、8mg 投与群で最も全睡眠時間が長く、睡眠効率が高かった。

因果関係が否定できない有害事象はプラセボ群 8.2%、4mg 群 8.1%、8mg 群 11.5%、16mg 群 23.8%、32mg 群 20.6%であり、主なものは傾眠であった。

以上の結果から 8mg が至適用量と考えられた。

注) 本剤の用法・用量は「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。」である。

3-5 検証的試験

(1) 無作為化平行用量反応試験²⁾

試験の目的	慢性不眠症患者を対象に、ラメルテオン 4mg 及び 8mg の有効性及び安全性を検証する。また、漸増時の 8mg、16mg の有効性及び安全性を併せて検討する。				
試験の種類	無作為割付けプラセボ対照二重盲検多施設共同試験				
対象	慢性不眠症患者 ・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 ・年齢：20～84 歳、中央値 50 歳				
例数	1130 例				
投与方法	ラメルテオン又はプラセボを就寝 30 分前に経口投与				
	投与群	観察期	二重盲検期		後観察期
		-7～-1 日	1～14 日間	15～28 日間	29～35 日
	プラセボ→4mg	プラセボ	プラセボ	4mg	プラセボ
4mg→8mg	4mg		8mg		
8mg→16mg	8mg		16mg		
主要評価項目	睡眠後調査票における自覚的睡眠潜時（sSL）（第 1 週の平均値）				

■ sSL による用量反応性の検討（FAS 及び部分集団の第 1 週目の結果）（単位：分）

投与群		プラセボ	ラメルテオン		
			4mg	8mg	
FAS	例数	380	372	378	
	第 1 週	観察期 sSL	79.86 ± 2.25	83.28 ± 2.27	77.46 ± 2.25
		sSL	64.50 ± 1.29	64.65 ± 1.31	61.40 ± 1.29
		プラセボとの差 p 値	—	0.16 0.9315	-3.10 0.0905
		4mg との差 p 値	—	—	-3.26 0.0772
観察期の sSL の変動 が ± 30 分以 内で安定し ている被験 者集団	例数	267	265	258	
	第 1 週	観察期 sSL	69.53 ± 1.94	73.80 ± 1.95	65.10 ± 1.97
		sSL	60.53 ± 1.26	58.00 ± 1.27	54.85 ± 1.29
		プラセボとの差 p 値	—	-2.53 0.1592	-5.68* 0.0017
		4mg との差 p 値	—	—	-3.16 0.0827
罹病期間が 1 年未満の被 験者集団	例数	89	90	102	
	第 1 週	観察期 sSL	76.53 ± 4.12	76.41 ± 4.10	76.55 ± 3.85
		sSL	65.35 ± 2.65	62.35 ± 2.64	57.44 ± 2.48
		プラセボとの差 p 値	—	-3.00 0.4226	-7.91* 0.0302
		4mg との差 p 値	—	—	-4.91 0.1764
前治療とし てベンゾジ アゼピン系 薬剤を使用 していない 被験者集団	例数	270	255	261	
	第 1 週	観察期 sSL	77.12 ± 2.28	80.67 ± 2.35	73.12 ± 2.32
		sSL	63.77 ± 1.46	62.02 ± 1.51	58.54 ± 1.49
		プラセボとの差 p 値	—	-1.74 0.4066	-5.23* 0.0124
		4mg との差 p 値	—	—	-3.49 0.1006

LS mean ± SE、プラセボ（又は 4mg）との差は LS mean、

*：有意差あり（ $p < 0.05$ 、分散分析によるプラセボ（又は 4mg）との比較）

注）本剤の用法・用量は「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。」である。

第1週のsSLはプラセボ群64.50分、4mg群64.65分、8mg群61.40分（LS mean）であり、プラセボとの比較（共分散分析）で8mg群に短縮傾向がみられたが、有意差は認められず、明らかな漸増効果もみられなかった。そこで、用量反応性をより詳細に検討するため、3つの部分集団について追加解析を行った。

第1週のsSLは、いずれの投与群・部分集団においても投与量の増加とともに減少し、8mg群はプラセボ群と比較して有意な短縮効果を示したが、4mg群は有意差はなかった。また、用量漸増の効果はみられなかった。因果関係が否定できない有害事象はプラセボ→4mg群12.4%、4mg→8mg群10.2%、8mg→16mg群12.2%に認められ、主なものは傾眠、頭痛、血中トリグリセリド増加であった。

以上の結果から本剤の至適用量は8mgと考えられた。

注) 本剤の承認用法・用量は「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。」である。

(2) 比較試験³⁾

試験の目的	慢性不眠症患者を対象にラメルテオン8mgの有効性及び安全性を検証する。
試験の種類	プラセボ対照二重盲検動的割付群間比較、多施設共同試験
対象	慢性不眠症患者 ・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 ・年齢：20～80歳、中央値36歳
例数	971例
投与方法	観察期：プラセボを就寝30分前に7日間経口投与 二重盲検期：ラメルテオン8mg又はプラセボを就寝30分前に14日間経口投与 後観察期：プラセボを就寝30分前に7日間経口投与
主要評価項目	睡眠日誌における自覚的睡眠潜時（sSL）（第1週の平均値）
副次評価項目	睡眠日誌における自覚的睡眠潜時（sSL）（第2週の平均値） 睡眠日誌における自覚的全睡眠時間（sTST）（第1週、第2週の各平均値）

■ sSLの推移

（単位：分）

	プラセボ	ラメルテオン8mg	プラセボとの差 ^{a)}	p値 ^{b)}
観察期	77.42 ± 30.22 (482)	77.13 ± 30.81 (489)	-0.29 ± 1.96	0.8842
第1週	65.77 ± 30.36 (481)	61.07 ± 30.65 (489)	-4.54 ± 1.37	0.0010
第2週	59.62 ± 29.13 (478)	56.95 ± 31.37 (478)	-2.36 ± 1.47	0.1093
後観察期	57.14 ± 29.90 (471)	55.89 ± 29.80 (475)	-0.84 ± 1.50	0.5741

mean ± SD、() は例数、a) LS mean ± SE、

b) 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

■ sTST の推移

(単位：時間)

	プラセボ	ラメルテオン 8mg	プラセボとの差 ^{a)}	p 値 ^{b)}
観 察 期	5.24 ± 0.84 (482)	5.29 ± 0.86 (489)	0.05 ± 0.05	0.3537
第 1 週	5.54 ± 0.88 (481)	5.65 ± 0.92 (489)	0.07 ± 0.03	0.0484
第 2 週	5.67 ± 0.90 (478)	5.76 ± 0.90 (478)	0.04 ± 0.04	0.2378
後観察期	5.75 ± 0.93 (471)	5.84 ± 0.94 (475)	0.04 ± 0.04	0.3832

mean ± SD、() は例数、a) LS mean ± SE、

b) 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

第 1 週目の sSL はプラセボ群と比較し有意な短縮が認められ、sTST は有意に延長した。因果関係が否定できない有害事象はプラセボ群で 7.1%、8mg 群で 7.8% に認められ、主なものは傾眠、頭痛、浮動性めまい、倦怠感であった。

(3) 安全性試験

長期投与試験⁴⁾

試験の目的	慢性不眠症患者を対象にラメルテオン 4mg 及び 8mg を開始用量とし、効果不十分な場合に漸増投与を行い長期投与（24 週間）した際の安全性及び有効性について検討する。
試験の種類	単盲検多施設共同試験
対 象	慢性不眠症患者 ・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 ・年齢：21 ～ 81 歳、中央値 47 歳
例 数	190 例
投 与 方 法	観 察 期：プラセボを就寝 30 分前に 7 日間経口投与 治 療 期：ラメルテオン 4mg 及び 8mg を開始用量とし、効果不十分な場合に 16mg まで漸増し、就寝 30 分前に 24 週間経口投与 後観察期：プラセボを就寝 30 分前に 7 日間経口投与
主要評価項目	有害事象 翌日への残遺効果、反跳性不眠、退薬症候、依存性
副次評価項目	睡眠後調査における自覚的睡眠潜時 (sSL) 睡眠後調査における自覚的全睡眠時間 (sTST)

1) 自覚的睡眠潜時及び自覚的全睡眠時間に及ぼす影響

8mg 固定用量投与群（74 例）での sSL の推移は、観察期に 70.51 分であったが 1 週で約 16 分短縮し、4 週で約 27 分短縮した。その後は緩やかな短縮がみられ、16 週までにプラトーに達し、第 24 週では 38.83 分と観察期から約 32 分短縮した。

また、sTST については投与期間に応じて緩やかに延長し、8 ～ 12 週間でプラトーに達し、その後もほぼ同様の延長で推移した。

注) 本剤の用法・用量は「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。」である。

2) 反跳性不眠に及ぼす影響

投与終了後の睡眠日誌による自覚的睡眠潜時の平均値は 38.23 分から 47.41 分、ベースライン値からの短縮は 19.22 分から 27.70 分の範囲であり、ラメルテオン 24 週間投与による自覚的睡眠潜時の延長は認められなかった。

■投与終了後の睡眠日誌による自覚的睡眠潜時

投与終了後	例数	自覚的睡眠潜時 (分)	ベースラインからの変化 (分)
1 日目	113	42.43 ± 35.19	- 24.28 ± 43.84
2 日目	114	47.41 ± 52.59	- 19.20 ± 49.75
3 日目	114	40.00 ± 33.57	- 26.62 ± 41.19
4 日目	114	39.59 ± 38.38	- 27.03 ± 40.67
5 日目	114	39.52 ± 32.92	- 27.10 ± 43.22
6 日目	114	43.99 ± 49.21	- 22.62 ± 41.18
7 日目	103	38.23 ± 27.52	- 27.69 ± 43.87

mean ± SD

3) 退薬症候に及ぼす影響

ラメルテオン投与終了時と比較して後観察期のベンゾジアゼピン退薬症候質問票 (BWSQ) スコアの悪化は認められなかった。

■ BWSQ スコアの変化

	例数	BWSQ スコア ^{a)}	p 値
治療期最終時	159	0.3 ± 0.78	—
後観察期	155	0.2 ± 0.64	—
後観察期－治療期最終時	155	-0.1 ± 0.59	0.0796

mean ± SD、p 値：1 標本 t 検定

a) 治療期最終時及び後観察期最終日に BWSQ を用いて退薬症候を示す 20 の感覚について、3 段階で評価した (0：感じない、1：ある程度感じる、2：強く感じる)。

4) 副作用

因果関係が否定できない有害事象は 11.6% (22/190 例) であり、主なものは γ -GTP 上昇、肝機能異常、傾眠であった。

(4) 患者・病態別試験

該当資料なし

3-6 治療的使用

(1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

製造販売後調査として、使用実態下での入眠困難を伴う不眠症患者に対する本剤の安全性及び有効性を検討することを目的に使用成績調査を実施した。また、その調査からの移行調査として特定使用成績調査を実施し、本剤の長期使用時の安全性及び有効性を検討した。更に、「不眠症治療薬による前治療歴のある患者」及び「精神疾患の既往又は合併のある患者」を層別因子として追加解析を行った。

1) 使用成績調査

安全性解析対象症例 3,223 例における副作用の発現割合は 3.4%（109/3,223 例、125 件）であり、承認時までの臨床試験における副作用発現割合 10.4%（194/1,864 例）を上回るものではなかった。主な副作用（基本語で 10 件以上の発現）の事象名と発現症例数・発現割合は、以下のとおりであった。

■副作用発現状況及び主な副作用の発現状況

安全性評価対象例数	3,223
副作用の発現例数	109
副作用の発現件数	125
副作用の発現症例率（%）	3.4
副作用の種類	発現例数・件数* ¹ （発現割合 %）
神経系障害	70（2.2）
浮動性めまい	21（0.7）
傾眠	37（1.2）

MedDRA/J version 20.1

* 1：MedDRA 器官別大分類（SOC）は発現症例数、基本語（PT）は発現件数

有効性解析対象症例 2,788 例における本剤の睡眠の各指標に及ぼす影響は以下のとおりであった。これらは承認時までの臨床試験における有効性（国内第Ⅲ相試験における第 2 週時の睡眠潜時は投与開始時と比較し、20.2 分の短縮、同様に総睡眠時間は 0.45 時間の延長、中途覚醒回数は 0.3 回の減少）と類似の結果であった。

■睡眠の指標に及ぼす影響

指標	症例数	投与前	4 週後 (又は投与終了時)	投与後の変化
		平均値±標準偏差	平均値±標準偏差	平均値±標準偏差
睡眠潜時（分）	1,429	89.8 ± 66.7	47.1 ± 46.2	-42.8 ± 60.5 (短縮)
総睡眠時間（時間）	1,292	6.5 ± 2.0	7.3 ± 1.7	0.8 ± 1.7 (延長)
中途覚醒回数（回）	1,401	2.1 ± 1.6	1.2 ± 1.2	-0.9 ± 1.4 (減少)

2) 特定使用成績調査

日常診療の使用実態下での入眠困難を伴う不眠症患者に対する本剤の長期使用時の安全性及び有効性を使用成績調査からの移行調査として実施した。

安全性解析対象症例 232 例において、投与開始後 4 週経過以降に新たな副作用はみられなかった。また、本剤投与を終了し、以後不眠症治療を行わずに 2 週間のフォローアップ期間の観察ができた 42 例では、反跳性不眠などの退薬症候はみられなかった。

有効性解析対象症例 207 例における本剤の睡眠の各指標に及ぼす影響は以下のとおりであった。

■睡眠の指標に及ぼす影響

指標	症例数	投与前	4 週後 (又は投与終了時)	投与後の変化
		平均値±標準偏差	平均値±標準偏差	平均値±標準偏差
睡眠潜時 (分)	127	98.7 ± 73.3	38.9 ± 39.4	-60.1 ± 66.3 (短縮)
総睡眠時間 (時間)	120	6.7 ± 2.1	7.5 ± 1.7	0.7 ± 1.9 (延長)
中途覚醒回数 (回)	136	2.3 ± 1.5	1.1 ± 1.1	-1.3 ± 1.4 (減少)

3) 使用成績調査の層別解析結果⁵⁾

①不眠症治療薬による前治療歴の有無別の検討

不眠症治療薬による前治療歴の有無の情報があり、かつ本剤投与時に他の不眠症治療薬が併用されていない 2,145 例を対象に安全性の解析を実施した。副作用発現頻度は、不眠症治療薬による前治療歴ありでは 5.0% (17/343 例)、前治療歴なしでは 2.3% (42/1,802 例)であった。いずれの患者層でも発現頻度が 1% を超えた副作用はなかった。主な副作用である傾眠は前治療歴ありで 0.9%、前治療歴なしで 0.6%、浮動性めまいは前治療歴ありで 0.9%、前治療歴なしで 0.4% であった。発現した副作用の種類は類似していた。

■副作用発現状況及び主な副作用の発現状況

	前治療歴あり	前治療歴なし
安全性評価対象例数	343	1,802
副作用の発現例数	17	42
副作用の発現件数	18	51
副作用の発現症例率 (%)	5.0	2.3
副作用の種類	発現例数・件数 ^{*1} (発現割合%)	
神経系障害	10 (2.9)	24 (1.3)
浮動性めまい	3 (0.9)	7 (0.4)
傾眠	3 (0.9)	11 (0.6)

MedDRA/J version 20.1

* 1 : MedDRA 器官別大分類 (SOC) は発現症例数、基本語 (PT) は発現件数

本調査の有効性評価対象症例 2,788 例のうち、不眠症治療薬による前治療歴の有無の情報があり、かつ本剤投与時に他の不眠症治療薬が併用されていない症例を対象として、睡眠状況の各項目に関して投与前及び投与 4 週後（又は投与終了時）のデータが得られた症例について集計した。投与前後の自覚的睡眠潜時の短縮時間の平均値は、前治療歴ありの患者群（143 例）では 31.7 分、前治療歴なしの患者群（809 例）では 42.2 分であった。投与前後の総睡眠時間の延長時間の平均値は、前治療歴ありの患者群（134 例）では 0.66 時間、前治療歴なしの患者群（738 例）では 0.87 時間であった。また、投与前後の中途覚醒の減少回数の平均値は、前治療歴ありの患者群（135 例）では 0.6 回、前治療歴なしの患者群（801 例）では 1.0 回であった。

■睡眠の指標に及ぼす影響

指標	前治療歴	症例数	投与前	4 週後 (又は投与終了時)	投与後の変化
			平均値	平均値	平均値
睡眠潜時 (分)	あり	143	86.2	54.5	-31.7 (短縮)
	なし	809	86.7	44.5	-42.2 (短縮)
総睡眠時間 (時間)	あり	134	6.66	7.32	0.66 (延長)
	なし	738	6.41	7.27	0.87 (延長)
中途覚醒回数 (回)	あり	135	1.9	1.3	-0.6 (減少)
	なし	801	2.2	1.2	-1.0 (減少)

②精神疾患の既往又は合併の有無別検討

精神疾患の既往又は合併の有無の情報がある 3,088 例を対象に安全性の解析を実施した。副作用発現頻度は、精神疾患の既往又は合併ありで 5.5% (40/727 例)、既往及び合併なしで 2.7% (64/2,361 例) であった。

いずれかの層で発現頻度が 1% を超えた副作用は、傾眠が既往又は合併ありで 2.2%、既往及び合併なしで 0.9% であり、浮動性めまいが既往又は合併ありで 1.1%、既往及び合併なしで 0.4% であった。発現した副作用の種類は類似していた。

■副作用発現状況及び主な副作用の発現状況

	精神疾患の既往又は合併あり	精神疾患の既往又は合併なし
安全性評価対象例数	727	2,361
副作用の発現例数	40	64
副作用の発現件数	43	77
副作用の発現症例率 (%)	5.50	2.71
副作用の種類	発現例数・件数 ^{*1} (発現割合%)	
神経系障害	27 (3.7)	39 (1.7)
浮動性めまい	8 (1.1)	10 (0.4)
傾眠	16 (2.2)	20 (0.9)

MedDRA/J version 20.1

* 1：MedDRA 器官別大分類 (SOC) は発現症例数、基本語 (PT) は発現件数

本調査の有効性評価対象症例 2,788 例のうち、精神疾患の既往又は合併の有無の情報並びに睡眠状況の各項目に関して投与前及び投与 4 週後（又は投与終了時）のデータが得られた症例について集計した。投与前後の自覚的睡眠潜時の短縮時間の平均値は、精神疾患の既往又は合併のある患者群（326 例）では自覚的睡眠潜時が 45.2 分、精神疾患の既往又は合併のない患者群（1,085 例）では 42.0 分であった。投与前後の総睡眠時間の延長時間の平均値は、前治療歴ありの患者群（292 例）では 0.74 時間、前治療歴なしの患者群（983 例）では 0.83 時間であった。また、投与前後の中途覚醒の減少回数の平均値は、前治療歴ありの患者群（303 例）では 0.9 回、前治療歴なしの患者群（1,078 例）では 0.9 回であった。

■睡眠の指標に及ぼす影響

指標	精神疾患の既往又は合併	症例数	投与前	4 週後 (又は投与終了時)	投与後の変化
			平均値	平均値	平均値
睡眠潜時 (分)	あり	326	94.3	49.1	-45.2 (短縮)
	なし	1,085	88.5	46.5	-42.0 (短縮)
総睡眠時間 (時間)	あり	292	6.62	7.36	0.74 (延長)
	なし	983	6.45	7.28	0.83 (延長)
中途覚醒回数 (回)	あり	303	2.0	1.1	-0.9 (減少)
	なし	1,078	2.2	1.3	-0.9 (減少)

(2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

2. 薬理作用

2-1 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、ヒト型メラトニン 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。⁷⁾ 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、10mmol/L の濃度で検出可能な親和性を示さない。⁷⁾

2-2 薬効を裏付ける試験成績

(1) メラトニン受容体結合親和性 (*in vitro*)

ラメルテオンはメラトニン Mel_{1a}/Mel_{1c} 受容体、ヒト型 MT_1 受容体及び MT_2 受容体に対し、それぞれメラトニンの約 16 倍、6 倍、4 倍の親和性を示した。また、ヒト型 MT_1 受容体及び MT_2 受容体に対する親和性と MT_3 結合部位に対する親和性の相対比は、それぞれ約 24,000 倍から 190,000 倍であり、他の化合物では最大 300 倍程度であることから、ラメルテオンの MT_1 受容体及び MT_2 受容体に対する選択性が高いことが示された。

■メラトニン受容体に対する親和性

化合物	K_i			
	ニワトリ前脳 メラトニン Mel_{1a}/Mel_{1c} 受容体 (pmol/L)	ヒト型 MT_1 受容体 遺伝子導入 CHO 細胞 (pmol/L)	ヒト型 MT_2 受容体 遺伝子導入 CHO 細胞 (pmol/L)	ハムスター全脳 メラトニン MT_3 結合部位 (nmol/L)
ラメルテオン	23.1 ± 0.356	14.0 ± 0.508	112 ± 5.35	2,650 ± 183
メラトニン	368 ± 8.76	80.7 ± 2.06	383 ± 4.99	24.1 ± 0.536
2-ヨードメラトニン	24.8 ± 1.73	13.1 ± 0.337	188 ± 3.86	0.964 ± 0.0154
N-アセチルセロトニン	583,000 ± 22,000	81,300 ± 6,930	3,640,000 ± 31,000	15.7 ± 2.79
プラゾシン	> 2,360,000	> 2,730,000	> 5,370,000	6.16 ± 0.464

mean ± SE、n=3

[試験方法]

ニワトリ前脳メラトニン Mel_{1a}/Mel_{1c} 受容体標本は、生後7日のニワトリより脳を摘出して前脳を分離、また、ヒト型 MT₁ 及び MT₂ 受容体遺伝子導入 CHO 細胞は MENa/10% dFBS で培養したものを集めた。MT₃ 結合部位は7-8週齢のシリアンハムスターの全脳を摘出した。各々、氷冷した50mmol/L Tris-HCl を用いてホモジネートを調整し、2回の遠心洗浄の後に凍結保存した。使用時に融解し、50mmol/L Tris-HCl に分散してアッセイに使用した。試験時は、①試験管にホモジネート、化合物、2-[¹²⁵I]-メラトニンを混合、②25℃でインキュベート（ニワトリ前脳：90分、CHO細胞：150分）、ただし、MT₃の場合は4℃で60分間インキュベート、③GF/Bフィルターで濾過し、フィルター上の放射活性をγカウンターで測定した。各結合量から非特異的結合量を差し引いた値を特異的結合量とし、化合物による特異的結合の阻害率を算出した。

(承認時資料：2010年4月)

(2) フォルスコリン誘発 cAMP 生成抑制作用 (*in vitro*)

ラメルテオンはメラトニンと同様にフォルスコリンによる cAMP 生成を抑制することから、メラトニン MT₁ 及び MT₂ 受容体のアゴニストであることが示された。

■フォルスコリン誘発 cAMP 生成抑制作用

化合物	ヒト型 MT ₁ 受容体 IC ₅₀ (pmol/L) ^{a)}	ヒト型 MT ₂ 受容体 IC ₅₀ (pmol/L) ^{b)}
ラメルテオン	21.2 ± 5.38	53.4 (40.7-70.3)
メラトニン	77.8 ± 14.6	904 (714-1150)
2-ヨードメラトニン	26.8 ± 7.45	60.7 (44.0-83.9)

a) 実験を3ないし4回繰返した。mean ± SE b) 2回の実験から計算した。() 内は95%信頼区間

[試験方法]

ヒト型 MT₁ 受容体遺伝子導入 CHO 細胞 (CHO-hMelR7-58) 及びヒト型 MT₂ 受容体遺伝子導入 CHO 細胞 (CHO-hMT₂ #13) を用いた。試験時は、①化合物を含むハンクス液を加え、37℃、6分間プレインキュベート、②1mmol/L フォルスコリンを加え、37℃、15分間インキュベート、③細胞破碎液を加え反応を止める、④cAMP EIM system (Amersham Pharmacia NO.RPN225) により cAMP 含量を測定した。

(承認時資料：2010年4月)

(3) 各種神経伝達物質受容体に対する親和性 (*in vitro*)⁷⁾

ラメルテオンは GABA_A 受容体をはじめ下記の受容体に対して、10mmol/L の濃度で親和性を示さなかった。

■ラメルテオンが 10mmol/L で 50%以上の結合の阻害作用を示さなかった受容体

Receptor	Receptor	Receptor
Adenosine A ₁	EGF	Neurokinin NK ₁
Adenosine A _{2A}	Estrogen	Neurokinin NK ₂
Adenosine A ₃	GABA transporter	Neurokinin NK ₃
Adenosine transporter	GABA _A	Neuropeptide Y ₁
Adrenergic α _{1A}	GABA _A (benzodiazepine,central)	Neuropeptide Y ₂
Adrenergic α _{1B}	GABA _A (benzodiazepine,peripheral)	Neurotensin
Adrenergic α ₁	GABA _A (chloride channel)	Nicotinic(central)
Adrenergic α _{2A}	GABA _B	Opiate δ
Adrenergic α _{2B}	Galanin	Opiate κ
Adrenergic α _{2C}	GLP-1	Opiate μ
Adrenergic α ₂	Glucocorticoid	Opiate(non-selective)
Adrenergic β ₁	Glutamate(AMPA)	Phorbol ester
Adrenergic β ₂	Glutamate(kainate)	PAF
Adrenergic β ₃	Glutamate(NMDA)	PDGF
Adrenergic β	Glutamate(NMDA,glycine)	Potassium channel(K _A)
Adrenergic NE transporter	Glutamate(NMDA,PCP)	Potassium channel(K _{ATP})
Angiotensin AT ₁	Glutamate(NMDA,polyamine)	Potassium channel(K _V)
Angiotensin AT ₂	Glutamate(non-selective)	Potassium channel(SK _{Ca})
Atrial natriuretic factor	Glycine(strychnine)	Progesterone
Bombesin	Histamine H ₁ (central)	Purinergic P _{2X}
Bradykinin B ₁	Histamine H ₁ (peripheral)	Rolipram
Bradykinin B ₂	Histamine H ₂	Serotonin 5-HT ₁
Calcitonin	Histamine H ₃	Serotonin 5-HT _{1A}
CGRP	Imidazoline I ₂ (central)	Serotonin 5-HT _{1B}
Calcium channel(L type) ¹⁾	Imidazoline I ₂ (peripheral)	Serotonin 5-HT ₂
Calcium channel(L type) ²⁾	IP ₃	Serotonin 5-HT ₃
Calcium channel(L type) ³⁾	Insulin	Serotonin 5-HT ₄
Calcium channel(N type)	Interferony	Serotonin 5-HT _{5A}
Cannabinoid CB ₁	IL-1α	Serotonin 5-HT ₆
Cannabinoid CB ₂	IL-2	Serotonin 5-HT ₇
CCK _A	IL-6	Serotonin transporter
CCK _B	IL-8	Sigma σ ₁
Choline transporter	CXCR1(IL-8A)	Sigma σ ₂
Dopamine D ₁	CXCR2(IL-8B)	Sigma(non-selective)
Dopamine D _{2L}	LTB ₄	Sodium channel(site2)
Dopamine D _{2S}	LTD ₄	Somatostatin
Dopamine D ₃	Monoamine transporter	Teststerone
Dopamine D _{4.2}	Muscarinic M ₁	Thromboxane A ₂
Dopamine D _{4.4}	Muscarinic M ₂	TRH
Dopamine D _{4.7}	Muscarinic M ₃	TGF-β ₁
Dopamine D ₅	Muscarinic M ₄	TNF-α
Dopamine transporter	Muscarinic M ₅	VIP ₁
Endothelin ET _A	Muscarinic (non-selective)	Vasopressin V ₁
Endothelin ET _B	Muscarinic (oxotremorine-M)	

1)Benzothiazepine site 2)Dihydropyridine site 3)Phenylalkylamine site

[試験方法]

ラメルテオンの諸種神経伝達物質受容体に対する親和性を各リガンドの受容体結合阻害により検討した。

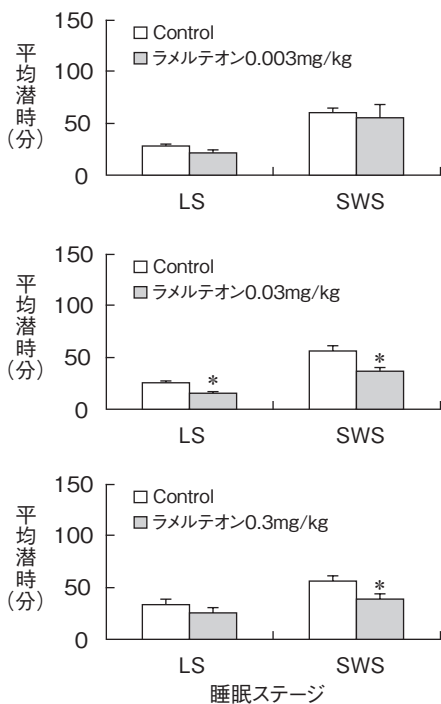
実験にはマウス、ラット、ハムスター、モルモット、ウサギの脳、末梢臓器、株化細胞あるいは血球細胞、ヒト型受容体を発現させた株化細胞を実験材料として用いた。ラメルテオンの各リガンドに結合する阻害は 10mmol/L で検討した。

(4) 睡眠誘発作用

1) サルの睡眠に対する作用⁸⁾

ラメルテオン 0.03mg/kg 経口投与で浅い NREM 睡眠 (LS) 及び徐波睡眠 (SWS) の潜時を有意に短縮し、総睡眠量を有意に増加させた。

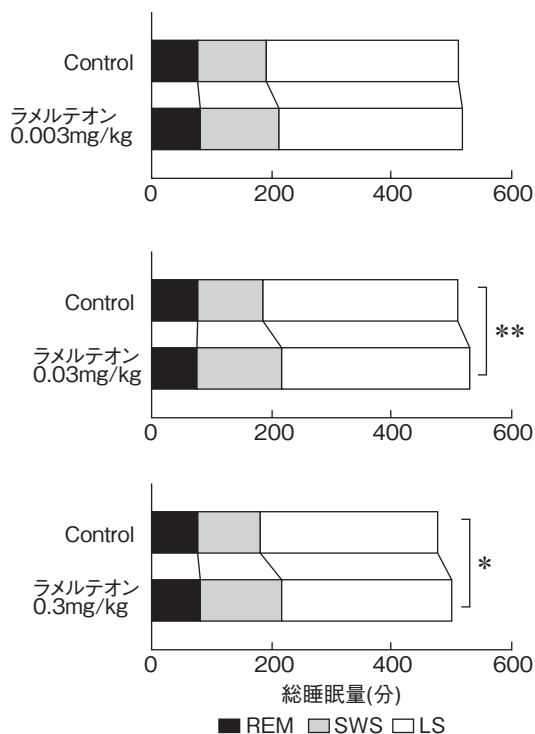
■ LS 又は SWS 発現までの潜時



mean±SE, n=5~6

* : p<0.05
(paired t 検定によるControlとの比較、
Holm法による多重性調整済み)

■ 総睡眠量



mean, n=5~6

* : p<0.05, ** : p<0.01
(paired t 検定によるControlとの比較)

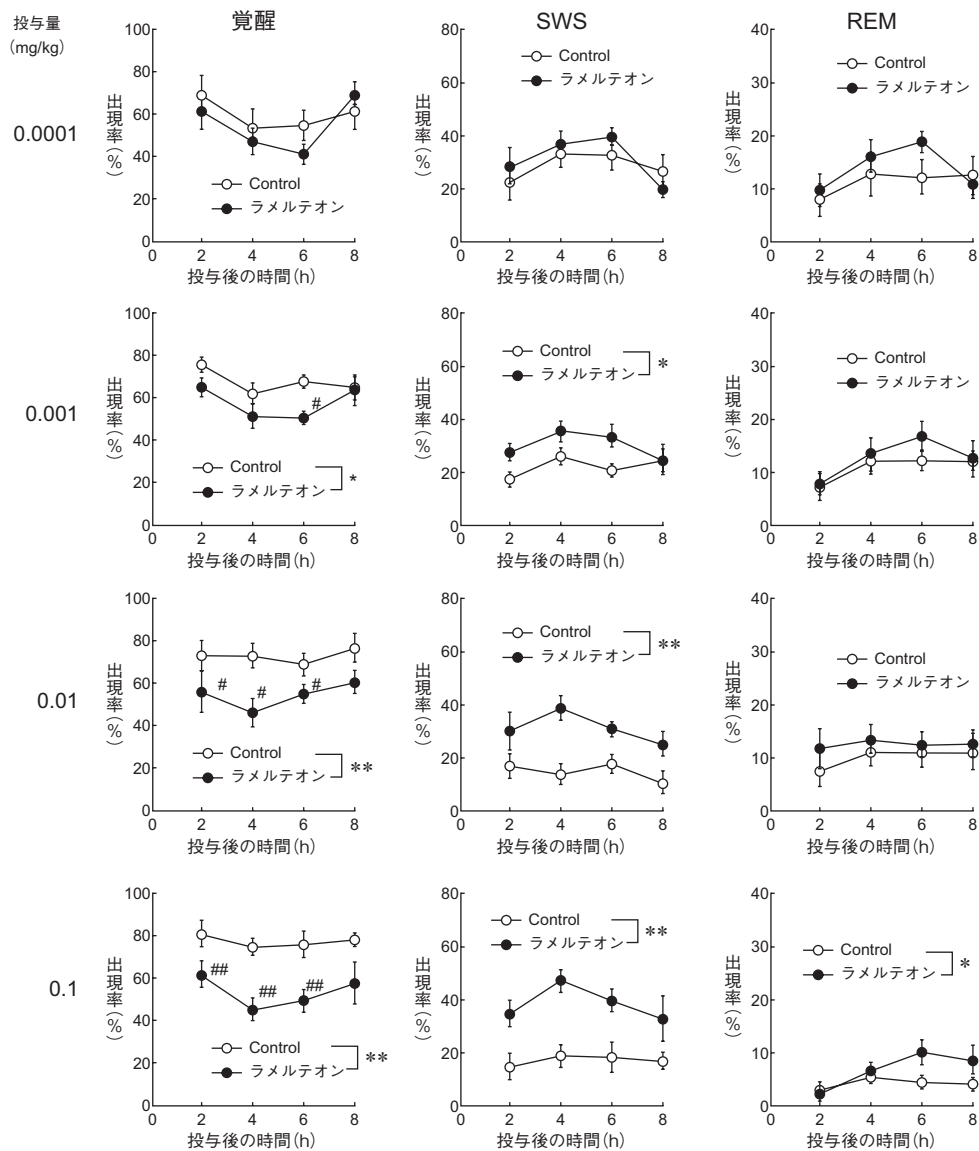
[試験方法]

カニクイザルに脳波測定用電極の装着手術を行い、十分に実験ゲージに馴化させた後、ラメルテオンを経鼻カテーテルにて胃内投与し、ポリグラフでの記録、電気情報の記録チャート紙への記録、脳波のフーリエ変換による周波数解析を実施し、睡眠覚醒状態を覚醒、浅い NREM 睡眠 (LS)、徐波睡眠 (SWS)、REM 睡眠に分類し、以下のパラメータを算出した。①投薬後から LS 及び SWS が初めて出現するまでの睡眠潜時 ②翌朝 6 時までの夜間 12 時間における各睡眠ステージ及び総睡眠時間

2) ネコにおける睡眠誘発作用⁹⁾

ラメルテオンは昼間自由行動下のネコに対して、0.001mg/kg 以上の経口投与で有意に覚醒時間を短縮し、徐波睡眠（SWS）を有意に増加させた。また、0.1mg/kg の経口投与で有意に REM 睡眠を増加させた。

■自由行動下のネコの睡眠覚醒に及ぼす影響



mean ± SE, n=8

* : p≤0.05, ** : p≤0.01 (分散分析による Control との比較)

: p≤0.05, ## : p≤0.01 (paired t 検定による Control との比較)

[試験方法]

ネコにペントバルビタール麻酔下で脳波記録用電極、眼電図用電極、筋電図記録用ステンレス線を埋め込み、十分に回復した後、ラメルテオンを経口投与し、ポリグラフでの記録、すべての電気情報の記録チャート紙への記録、脳波のフーリエ変換による周波数解析を実施し、1分ごとの睡眠覚醒状態を覚醒、徐波睡眠（SWS）、レム睡眠（REM）に分類した。

(5) 睡眠構築（全睡眠時間に対する各睡眠段階での出現率）に及ぼす影響¹⁾

慢性不眠症患者にラメルテオンの投与により、Stage 1 はいずれの投与群でもプラセボと比較して有意な上昇、Stage 2 は16mg 投与群で有意な低下、Stage 3/4 は4、8、32mg 投与群で有意な低下を認めた。一方REM 睡眠はいずれの用量でもプラセボと比較して有意な差は認められず、用量反応性においても有意な傾向性は認められなかった。以上より、ラメルテオンは Stage 1 を微増、Stage 3/4 を微減させると考えられるが、いずれの変化の程度も3%未満と微小であり、睡眠構築に及ぼす影響は小さいと考えられた。

■各 Stage、REM 睡眠の出現率

各睡眠段階の出現率		プラセボ	ラメルテオン				p 値 ^{b)}
			4 m g	8 m g	16 m g	32 m g	
例数		61	62	61	63	63	
Stage 1 (%)	LS mean ± SE	16.62 ± 1.20	18.74 ± 1.24	18.52 ± 1.36	19.15 ± 1.33	19.11 ± 1.33	< 0.0001
	プラセボとの差	—	1.86	1.90	2.54	2.49	
	p 値 ^{a)}	—	0.0003	0.0199	< 0.0001	< 0.0001	
Stage 2 (%)	LS mean ± SE	57.94 ± 1.09	56.76 ± 1.02	56.35 ± 1.14	55.34 ± 1.03	56.99 ± 1.12	0.0311
	プラセボとの差	—	-1.18	-1.59	-2.59	-0.95	
	p 値 ^{a)}	—	0.1781	0.0764	0.0022	0.3291	
Stage 3/4 (%)	LS mean ± SE	3.66 ± 0.70	2.82 ± 0.57	2.76 ± 0.50	3.03 ± 0.53	2.75 ± 0.49	0.0080
	プラセボとの差	—	-0.84	-0.91	-0.63	-0.91	
	p 値 ^{a)}	—	0.0434	0.0129	0.0625	0.0040	
REM (%)	LS mean ± SE	21.82 ± 0.55	21.99 ± 0.50	22.41 ± 0.51	22.50 ± 0.53	21.15 ± 0.54	0.3961
	プラセボとの差	—	0.17	0.60	0.68	-0.66	
	p 値 ^{a)}	—	0.9833	0.5810	0.4180	0.2720	

1 日目と2日目の平均値、プラセボとの差はLS mean

a) 分散分析によるプラセボとの比較、b) 分散分析による傾向性検定

[試験方法]

慢性不眠症患者（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）65例（年齢:20～64歳）を対象に、クロスオーバー法でラメルテオン4mg、8mg、16mg、32mg又はプラセボを就寝30分前に1日1回2日間経口投与し、睡眠ポリグラフ検査で測定を行い、各睡眠段階及びREM睡眠の出現率を算出した。

注) 本剤の用法・用量は「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。」である。

(6) その他の作用

1) 薬物嗜好性に及ぼす影響

[外国人データ]

ラメルテオンを投与後 0.5 ～ 24 時間の薬物嗜好性 (Drug Liking) のピーク値を薬剤効果に関する質問票 (薬物依存性に関する調査票 : DEQ) により評価したところ、ラメルテオン投与群ではプラセボ投与群と比較して有意な差を認めなかった。

■薬物嗜好性の評価

Drug Liking のピーク値	プラセボ	トリアゾラム			ラメルテオン			p 値 ^{b)}
		0.25mg	0.50mg	0.75mg	16mg	80mg	160mg	
例数	14	14	14	14	14	14	14	0.000
LS mean ± SE	0.4 ± 0.28	1.0 ± 0.28	1.6 ± 0.28	2.0 ± 0.28	0.6 ± 0.28	0.4 ± 0.28	0.5 ± 0.28	
プラセボとの差 p 値 ^{a)}	—	-0.6	-1.3*	-1.6*	-0.3	-0.1	-0.1	
		0.507	0.006	0.000	0.981	1.000	1.000	

a) 分散分析によるプラセボ群との比較、b) 分散分析による傾向性検定、* : 有意差あり (p < 0.05)

評価方法 : -4 ～ 4 の 9 段階 (-4 = Dislike very much、 -3 = Dislike quite a bit、 -2 = Dislike somewhat、 -1 = Dislike, but not very much、 0 = Feel neutral or no effect、 1 = Like, but not very much、 2 = Like somewhat、 3 = Like quite a bit、 4 = Like very much) で評価し、Disliking (-4 ～ -1) は 0 として解析

[試験方法]

薬物乱用の既往者 14 例 (年齢 : 19 ～ 50 歳) を対象にクロスオーバー法でラメルテオン 16mg、80mg、160mg、トリアゾラム 0.25mg、0.50mg、0.75mg 又はプラセボを 1 日 1 回、週末を除く 7 日間経口投与した。

(承認時資料 : 2010 年 4 月)

注) 本剤の用法・用量は「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。」である。

2) 呼吸抑制に及ぼす影響

①睡眠時無呼吸症患者の無呼吸低呼吸指数 (AHI) に及ぼす影響¹⁰⁾

[外国人データ]

ラメルテオン 16mg 投与群とプラセボ投与群の AHI に有意差はみられず、ラメルテオンの単回投与は軽度又は中等度の睡眠時無呼吸症患者に対して呼吸抑制を起こさないことが示唆された。

■睡眠中の AHI

(単位：回数/時間)

	プラセボ	ラメルテオン 16mg	p 値
AHI	11.1 ± 1.93	11.4 ± 1.93	0.812
プラセボとの差	—	0.3	
95% 信頼区間	—	— 2.1, 2.6	

LS mean ± SE、n=26、p 値：共分散分析

[試験方法]

軽度又は中等度の睡眠時無呼吸症患者 26 例（年齢 31～63 歳）を対象にクロスオーバー法でラメルテオン 16mg 又はプラセボを就寝 30 分前に経口単回投与し、AHI（睡眠中の 1 時間あたりの無呼吸及び低呼吸の回数）を測定した。

注) 本剤の用法・用量は「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。」である。

②慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者の動脈血酸素飽和度 (SaO₂) に及ぼす影響¹¹⁾

[外国人データ]

ラメルテオン 8mg 投与群とプラセボ投与群の SaO₂ に有意差はみられず、ラメルテオン単回投与は中等度又は重度の COPD 患者に対して呼吸抑制を起こさないことが示唆された。

■全夜間の平均 SaO₂

(単位：%)

	プラセボ	ラメルテオン 8mg	p 値
S _a O ₂	92.45 ± 0.55	92.21 ± 0.55	0.576
プラセボとの差	—	— 0.23 ± 0.41	
95% 信頼区間	—	— 1.09, 0.62	

LS mean ± SE、n=25、p 値：共分散分析によるプラセボとの比較

[試験方法]

中等度又は重度の COPD 患者 25 例（年齢：40～76 歳）を対象にクロスオーバー法でラメルテオン 8mg 又はプラセボを就寝 30 分前に経口単回投与し、パルスオキシメーターにより夜間の SaO₂ を測定した。

3) 残遺効果に及ぼす影響

視覚尺度 (VAS) による感情や感覚及び鎮静状態への影響

感情や感覚及び鎮静状態への影響について、VAS 症状別スコアはプラセボと比較してラメルテオンいずれの用量でも有意差は認められなかった。

■ VAS による感情や感覚への影響

項目	プラセボ	ラメルテオン				p値 ^{a)}
		4mg	8mg	16mg	32mg	
例数	61	62	61	63	63	
穏やかである/ 不安である	25.92 ±2.180	26.56 ±2.077	25.12 ±2.207	25.77 ±2.282	26.42 ±2.160	0.9390
元気旺盛である/ 疲れている	43.71 ±2.203	46.35 ±2.271	42.93 ±2.430	45.98 ±2.095	43.32 ±1.991	0.8118
頭の回転が遅い/ 頭の回転が速い	49.88 ±1.980	47.96 ±2.110	50.29 ±1.827	45.41 ±2.124	47.40 ±1.992	0.1465
平穏である/ 緊張している	26.22 ±2.205	27.33 ±2.298	26.02 ±2.409	26.79 ±2.283	26.94 ±2.318	0.7516
正常/ ぼーっとしている	42.58 ±2.743	43.70 ±2.849	40.49 ±2.776	44.24 ±3.183	44.23 ±2.473	0.4732
気楽である/ 神経質になっている	26.96 ±2.346	29.72 ±2.461	29.12 ±2.612	28.82 ±2.451	27.78 ±2.411	0.7942
くつろいでいる/ 興奮している	25.11 ±2.114	27.44 ±2.170	26.24 ±2.376	26.29 ±2.329	27.27 ±2.326	0.2843
正常/ 怒りっぽい	21.63 ±2.374	22.51 ±2.428	20.67 ±2.471	22.61 ±2.366	22.12 ±2.381	0.6945

LS mean±SE (服用翌日、翌々日の平均値)、a) 分散分析による傾向性検定
項目ごとにVASの左端(0)/右端(100)を示す

■ VAS による鎮静状態への影響

項目	プラセボ	ラメルテオン				p値 ^{a)}
		4mg	8mg	16mg	32mg	
例数	61	62	61	63	63	
うとうとしている	38.82 ±2.744	40.31 ±2.805	37.39 ±2.499	36.90 ±2.934	40.73 ±2.461	0.9045
のんびりしている	54.37 ±2.808	55.72 ±2.909	55.39 ±3.126	53.46 ±2.785	55.91 ±2.718	0.9021
眠い	44.36 ±2.658	44.65 ±2.639	43.50 ±2.763	45.24 ±2.545	44.23 ±2.616	0.9526
落ち着いている	59.24 ±3.030	59.84 ±2.791	61.91 ±3.146	61.68 ±2.960	56.33 ±2.626	0.5397
うんざりしている	27.53 ±2.767	28.96 ±2.824	26.89 ±2.794	27.29 ±2.938	26.02 ±2.608	0.3828
やつれている	26.30 ±2.666	26.09 ±2.564	24.41 ±2.522	25.35 ±2.760	24.59 ±2.511	0.4991
ものうい感じがする	27.41 ±2.702	26.53 ±2.767	26.17 ±2.674	30.94 ±3.202	27.06 ±2.667	0.3321
疲れている	33.89 ±2.793	32.28 ±2.677	30.72 ±2.564	35.97 ±2.698	31.77 ±2.508	0.9135
へとへとである	25.97 ±2.610	25.38 ±2.570	23.30 ±2.675	25.67 ±2.769	24.00 ±2.438	0.4126
のろい	32.92 ±2.668	35.29 ±2.537	32.99 ±2.251	37.96 ±2.995	33.98 ±2.520	0.2748
だるい	35.26 ±2.618	34.84 ±2.700	34.01 ±2.558	39.18 ±2.929	34.46 ±2.496	0.5413
くたくたである	26.91 ±2.625	25.26 ±2.682	23.79 ±2.794	26.45 ±2.762	25.12 ±2.471	0.6287

LS mean±SE (服用翌日、翌々日の平均値)、a) 分散分析による傾向性検定
項目ごとにVASの左端「なし(0)」、右端「非常に(100)」として評価した。

[試験方法]

慢性不眠症患者 65 例（年齢：20 ～ 64 歳）を対象にクロスオーバー法でラメルテオン 4mg、8mg、16mg、32mg 又はプラセボを就寝時刻 30 分前に 1 日 1 回 2 日間経口投与し、VAS により評価した。
（承認時資料：2010 年 4 月）

注）本剤の用法・用量は「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。」である。

4) 平衡機能に及ぼす影響

[外国人データ]

ラメルテオン投与群とプラセボ投与群の開眼状態での圧力中心面積に有意差はみられなかった。

■開眼状態での平衡機能検査（投与 14 日目）

（単位：cm²）

圧力中心面積		プラセボ	ラメルテオン 8mg	ゾピクロン 7.5mg
投与前	例数	91	85	84
	mean ± SD (範囲)	1.79 ± 1.08 (0.32 ～ 4.99)	1.96 ± 3.41 (0.28 ～ 31.54)	2.22 ± 2.58 (0.28 ～ 16.01)
投与後	例数	91	85	83
	mean ± SD (範囲)	3.47 ± 4.60 (0.04 ～ 38.51)	2.79 ± 2.44 (0.28 ～ 14.98)	14.6 ± 49.86 (0.66 ～ 442.24)
投与前 からの 変化量	LS mean ± SE	0.48 ± 0.09	0.40 ± 0.09	1.26 ± 0.09
	プラセボとの差 (LS mean ± SE)	—	-0.08 ± 0.12	-0.78 ± 0.12 *
	p 値	—	0.532	< 0.001

※：対数変換後の解析、p 値：分散分析によるプラセボとの比較、*：有意差あり（p < 0.05）

[試験方法]

慢性不眠症患者 275 例（年齢：18 ～ 65 歳）を対象にプラセボ対照二重盲検群間比較試験により、ラメルテオン 8mg、ゾピクロン 7.5mg 又はプラセボを就寝 30 分前に 1 日 1 回 28 日間経口投与し、投与 14 日目の投与前 1.5 時間及び投与後 1.5 ～ 2 時間に平衡機能検査を行った。
（承認時資料：2010 年 4 月）

5) 記憶機能に及ぼす影響

[外国人データ]

ラメルテオン投与群とプラセボ投与群の記憶機能検査には有意差はみられなかった。

■記憶機能検査 (投与 14 日目)

		プラセボ	ラメルテオン 8mg	ゾピクロン 7.5mg
投与前	例数	91	85	84
	mean ± SD (範囲)	8.2 ± 2.39 (4 ~ 15)	8.6 ± 2.52 (2 ~ 14)	8.6 ± 2.42 (4 ~ 14)
投与後	例数	91	95	93
	mean ± SD (範囲)	6.3 ± 1.92 (2 ~ 11)	6.4 ± 2.15 (2 ~ 13)	5.5 ± 2.13 (2 ~ 10)
投与前 からの 変化量	LS mean ± SE	-2.0 ± 0.19	-2.1 ± 0.20	-3.0 ± 0.20
	プラセボとの差 (LS mean ± SE)	—	-0.1 ± 0.28	-1.0 ± 0.28 *
	p 値	—	0.706	< 0.001

p 値：分散分析によるプラセボとの比較、*：有意差あり (p < 0.05)

[試験方法]

慢性不眠症患者 275 例 (年齢：18 ~ 65 歳) を対象にプラセボ対照二重盲検群間比較試験により、ラメルテオン 8mg、ゾピクロン 7.5mg 又はプラセボを就寝 30 分前に 1 日 1 回 28 日間経口投与し、投与 14 日目の投与前 1.5 時間及び投与後 1.5 ~ 2 時間に記憶機能検査 (Word List Memory Test) を行った。

(承認時資料：2010 年 4 月)

2 - 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・測定法

1-1 治療上有効な血中濃度
該当資料なし

1-2 最高血中濃度到達時間

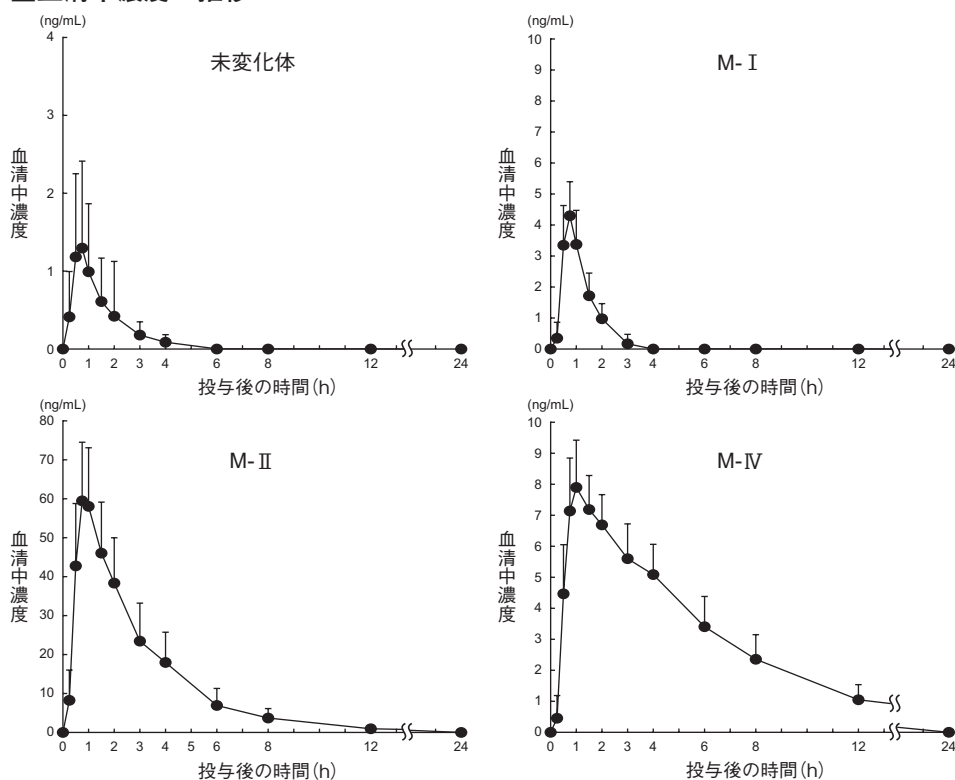
「Ⅶ-1-3 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

1-3 臨床試験で確認された血中濃度

(1) 単回投与¹²⁾

健康成人男子 18 例（年齢：20～33 歳）にラメルテオン 8mg を空腹時に単回経口投与したときの未変化体、代謝物 M-I、M-II 及び M-IV の血清中濃度は下記のとおりであった。最も高濃度で認められたのは M-II であり、 C_{max} は未変化体の約 80～90 倍、 $t_{1/2}$ は約 2 倍であった。

■血清中濃度の推移



mean ± SD, n=18

■単回投与時の薬物動態パラメータ

化合物	AUC ₀₋₄₈ (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)
未変化体	2.04 ± 1.80	1.41 ± 1.21	0.75(0.50,1.00)	0.94 ± 0.18
M-I	4.97 ± 1.64	4.52 ± 1.14	0.75(0.50,1.00)	0.58 ± 0.16
M-II	184.97 ± 69.01	63.04 ± 14.63	0.75(0.50,1.50)	1.94 ± 0.53
M-IV	50.01 ± 11.21	8.24 ± 1.49	1.00(0.50,1.50)	3.63 ± 0.77

mean ± SD, n=18, a) 中央値（最小値，最大値）

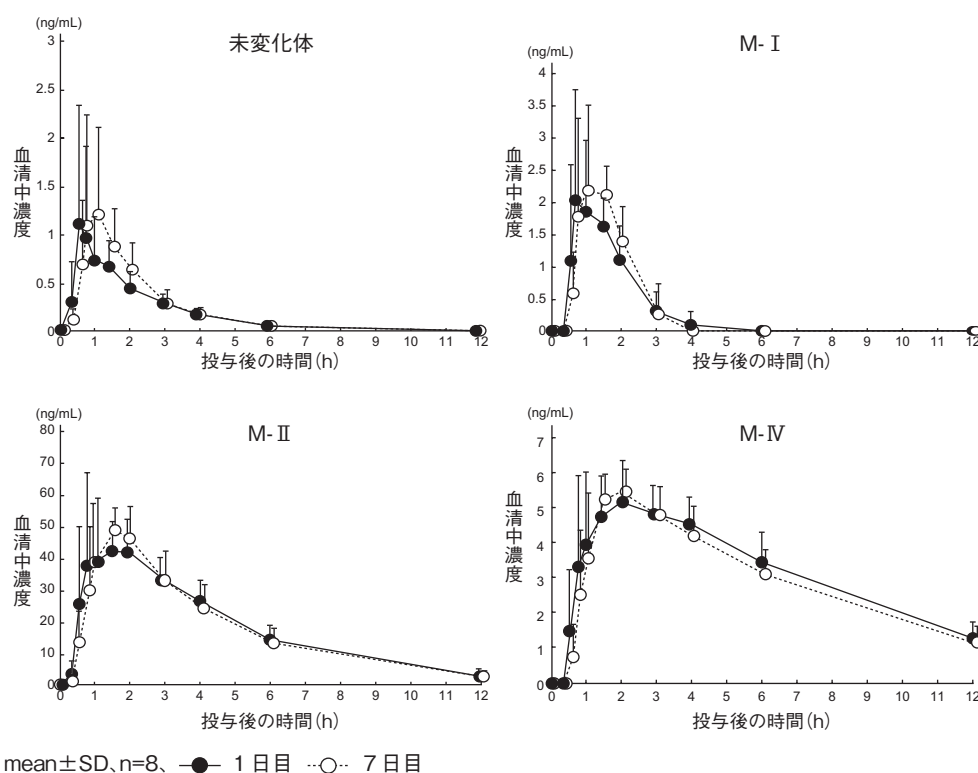
注) 本剤の用法・用量は「通常、成人にはラメルテオンとして1回8mgを就寝前に経口投与する。」である。

(2) 反復投与⁶⁾

健康成人男子8例（年齢：23～35歳）にラメルテオン 8mg を夕食3時間後に1日1回7日間反復投与したときの未変化体及び代謝物M-I、M-II及びM-IVの血清中濃度の推移は下記のとおりであった。

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、投与7日目のM-IIの C_{max} 及び AUC_{0-24} は、投与1日目と比較してそれぞれ9%増加及び3%減少したが、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。

■血清中濃度の推移



■反復投与時の薬物動態パラメータ

測定時点	化合物	AUC_{0-48} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
1日目	未変化体	2.34 ± 1.01	1.39 ± 1.05	1.31 ± 0.84	1.08 ± 0.23 (5)
	M-I	3.53 ± 0.59	2.64 ± 1.24	1.16 ± 0.38	—
	M-II	234.79 ± 62.20	54.18 ± 21.20	1.53 ± 0.80	2.26 ± 0.42 (6)
	M-IV	44.97 ± 8.67	5.87 ± 1.00	2.25 ± 1.30	4.13 ± 0.90
7日目	未変化体	2.64 ± 1.40	1.47 ± 1.03	1.09 ± 0.38	0.92 ± 0.31 (6)
	M-I	3.74 ± 1.05	2.76 ± 0.97	1.19 ± 0.35	—
	M-II	229.07 ± 66.03	54.15 ± 10.53	1.53 ± 0.54	2.05 ± 0.54 (6)
	M-IV	42.29 ± 8.35	5.83 ± 0.48	1.69 ± 0.37	4.12 ± 0.88

mean ± SD、() は例数、() 以外は8例

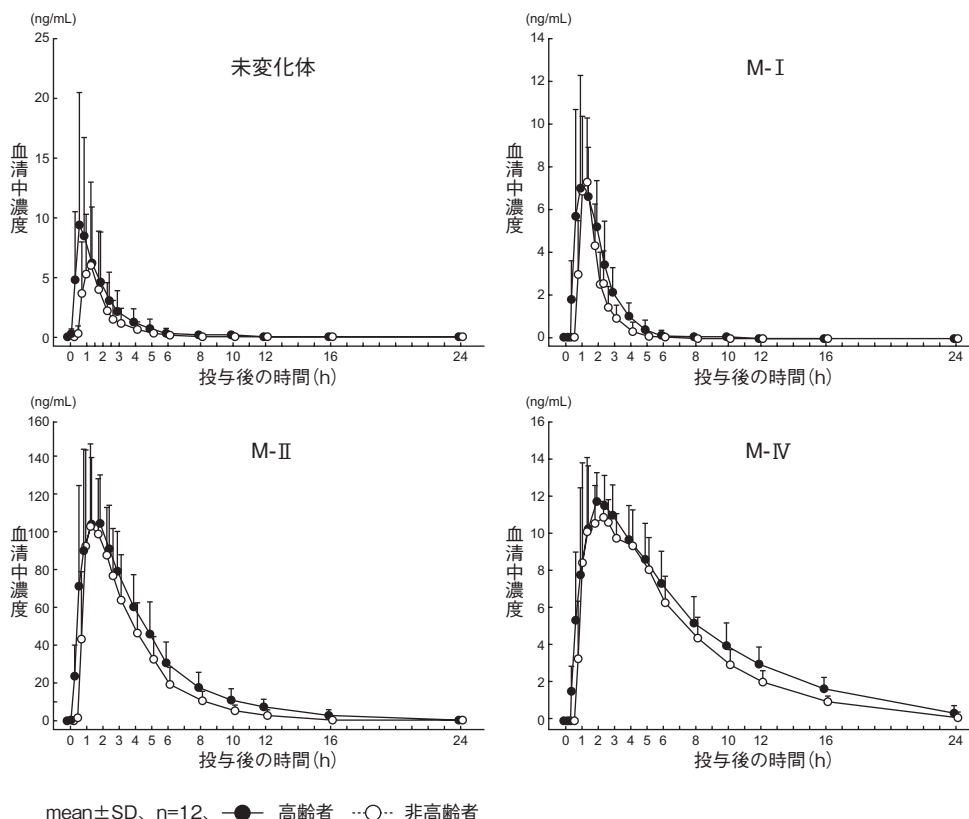
注) 本剤の用法・用量は「通常、成人にはラメルテオンとして1回8mgを就寝前に経口投与する。」である。

(3) 高齢者での検討¹³⁾

健康な高齢者（年齢：67～75歳）及び非高齢者（年齢：20～28歳）各12例にラメルテオン16mgを朝食摂取90分後に単回投与したときの未変化体及び代謝物M-I、M-II及びM-IVの血清中濃度の推移は下記のとおりであった。

高齢者における未変化体の C_{max} 、 AUC_{0-inf} 及び $t_{1/2}$ は非高齢者と比べ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。

■血清中濃度の推移



■単回投与時の薬物動態パラメータ

	化合物	AUC_{0-48} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}^a (h)	$t_{1/2}$ (h)
高齢者	未変化体	18.48 ± 15.71	10.81 ± 10.50	0.75(0.50,2.00)	1.59 ± 0.32
	M-I	15.84 ± 5.73	9.24 ± 4.00	1.50(1.00,2.00)	0.93 ± 0.19
	M-II	514.59 ± 160.79	126.86 ± 32.30	1.50(1.00,2.00)	3.29 ± 0.74
	M-IV	104.10 ± 22.04	12.63 ± 2.11	2.00(1.00,3.00)	4.90 ± 0.58
非高齢者	未変化体	10.29 ± 10.41	7.46 ± 6.95	0.75(0.50,2.00)	0.96 ± 0.19
	M-I	10.89 ± 2.79	9.21 ± 2.08	1.00(0.75,2.00)	0.85 ± 0.26
	M-II	400.73 ± 120.01	128.16 ± 27.39	1.00(0.75,2.00)	2.30 ± 0.53
	M-IV	89.18 ± 12.11	12.96 ± 2.10	1.25(0.75,4.00)	4.47 ± 0.78

mean ± SD, n=12, a) 中央値 (最小値, 最大値)

注) 本剤の用法・用量は「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。」である。

(4) 肝機能障害患者での検討¹⁴⁾

[外国人データ]

米国の軽度又は中等度の肝機能障害患者各 12 例（年齢：43～75 歳）とそれぞれに人種、性別、年齢、体重及び喫煙状態を対応させた健康成人 24 例（年齢：41～72 歳）にラメルテオン 16mg を早朝空腹時に 1 日 1 回 5 日間反復投与したときの 5 日目の薬物動態パラメータは下記のとおりであった。

軽度、中等度の肝機能障害患者における未変化体の 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、高度の肝機能障害患者における薬物動態は検討されていない。

■反復投与時の薬物動態パラメータ（5 日目）

化合物	障害の程度	パラメータ	健康成人	肝機能障害患者	比 ^{a)} (%)	p 値 (分散分析)
未 変 化 体	軽 度	$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	10.3 ± 11.71	46.7 ± 41.54	358.16	0.0543
		C_{max} (ng/mL)	9.57 ± 10.323	24.6 ± 19.41	246.17	0.1460
		T_{max}^c (h)	0.625(0.500,1.00)	0.750(0.500,1.50)	—	0.4525
		$t_{1/2}$ (h)	1.18 ± 0.303	1.77 ± 0.641	—	—
	中 等 度	$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	20.3 ± 25.91	333 ± 446.0	1067.25	0.0003
		C_{max} (ng/mL)	11.8 ± 11.96	105 ± 104.9	837.03	0.0001
		T_{max}^c (h)	1.00(0.500,1.50)	0.633(0.250,1.00)	—	0.1490
		$t_{1/2}$ (h)	1.28 ± 0.334	3.85 ± 2.836	—	—
M I II	軽 度	$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	426 ± 146.0	548 ± 184.6	129.32	0.0996
		C_{max} (ng/mL)	128 ± 31.0	124 ± 42.7	94.28	0.6598
		T_{max}^c (h)	0.875(0.500,1.00)	1.00(0.500,3.00)	—	0.2319
		$t_{1/2}$ (h)	2.79 ± 0.860	3.28 ± 0.812	—	—
	中 等 度	$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	524 ± 234.8	514 ± 136.2	102.73	0.8560
		C_{max} (ng/mL)	111 ± 34.5	86.9 ± 33.10	75.48	0.0796
		T_{max}^c (h)	1.50(0.750,2.00)	1.00(0.500,4.00)	—	0.2603
		$t_{1/2}$ (h)	2.99 ± 0.842	6.39 ± 5.512	—	—

mean ± SD、n=12

- a) 健康成人と肝機能障害患者の比（肝機能障害患者 / 健康成人）はモデルから求められた調整済平均値に基づき算出した。
b) 中央値（最小値、最大値）、 T_{max} の p 値は 2 標本 Kruskal-Wallis Test による。

注) 本剤の用法・用量は「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。」である。

(5) 腎機能障害患者での検討¹⁵⁾

[外国人データ]

米国の軽度 (8 例)、中等度 (5 例) 及び高度 (7 例) の腎機能障害患者、慢性的な血液透析患者 (9 例) (年齢: 30 ~ 78 歳) とそれぞれに人種、性別、年齢、体重及び喫煙状態を対応させた健康成人 21 例 (年齢: 21 ~ 70 歳) にラメルテオン 16mg を早朝空腹時に 1 日 1 回 5 日間反復投与したときの薬物動態パラメータは下記のとおりであった。

5 日目の未変化体及び M-II の C_{max} 、 $AUC_{0-\tau}$ は、健康成人と比べ差はみられていない。 $t_{1/2}$ は高度の腎機能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。

■反復投与時の薬物動態パラメータ (5 日目)

化合物	障害の程度	パラメータ	n	健康成人	n	腎機能障害患者	比 ^{a)} (%)	p 値 ^{b)}
未変化体	軽度	$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	5	15.9 ± 15.33	8	12.6 ± 11.84	73.63	0.5484
		C_{max} (ng/mL)	5	13.6 ± 10.36	8	9.55 ± 7.623	64.23	0.3716
		T_{max}^c (h)	5	0.750 (0.500,1.00)	8	0.500 (0.500,1.50)	—	0.1243
		$t_{1/2}$ (h)	5	1.51 ± 0.293	8	1.73 ± 0.577	—	—
	中等度	$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	5	8.44 ± 5.383	5	16.9 ± 23.05	128.83	0.7338
		C_{max} (ng/mL)	5	5.72 ± 3.420	5	13.7 ± 17.79	164.80	0.4947
		T_{max}^c (h)	5	0.750 (0.500,2.00)	5	0.500 (0.500,2.00)	—	0.3447
		$t_{1/2}$ (h)	5	1.33 ± 0.513	5	1.36 ± 0.469	—	—
	高度	$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	7	13.0 ± 15.94	7	14.5 ± 11.82	180.61	0.4049
		C_{max} (ng/mL)	7	8.08 ± 8.061	7	8.83 ± 7.239	120.96	0.7798
		T_{max}^c (h)	7	0.500 (0.500,1.00)	7	0.750 (0.500,1.50)	—	0.1772
		$t_{1/2}$ (h)	7	1.27 ± 0.472	7	1.87 ± 0.343	—	—
血液透析	$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	4	9.19 ± 5.536	8	5.96 ± 6.259	49.04	0.3172	
	C_{max} (ng/mL)	4	7.99 ± 5.277	8	7.93 ± 10.065	65.34	0.5782	
	T_{max}^c (h)	4	0.625 (0.500,0.75)	8	0.500 (0.250,0.85)	—	0.2660	
	$t_{1/2}$ (h)	4	1.22 ± 0.226	7	1.20 ± 0.496	—	—	
M-II	軽度	$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	5	369 ± 108.2	8	498 ± 154.7	132.50	0.1403
		C_{max} (ng/mL)	5	130 ± 37.5	8	168 ± 77.0	121.91	0.3935
		T_{max}^c (h)	5	0.750 (0.750,1.00)	8	0.750 (0.500,2.00)	—	0.5110
		$t_{1/2}$ (h)	5	2.44 ± 0.536	8	2.61 ± 0.730	—	—
	中等度	$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	5	332 ± 108.2	5	274 ± 120.9	79.50	0.4297
		C_{max} (ng/mL)	5	89.3 ± 25.15	5	91.2 ± 30.16	100.33	0.9874
		T_{max}^c (h)	5	1.00 (0.750,2.00)	5	0.750 (0.500,2.00)	—	0.5110
		$t_{1/2}$ (h)	5	2.88 ± 0.972	5	2.50 ± 1.061	—	—
	高度	$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	7	388 ± 206.7	7	514 ± 185.1	139.83	0.1577
		C_{max} (ng/mL)	7	115 ± 46.8	7	117 ± 35.3	102.38	0.9077
		T_{max}^c (h)	7	1.00 (0.500,4.00)	7	1.00 (0.500,3.00)	—	0.5857
		$t_{1/2}$ (h)	6	2.29 ± 1.057	7	3.42 ± 1.051	—	—
血液透析	$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	4	378 ± 87.1	8	273 ± 90.2	70.99	0.0637	
	C_{max} (ng/mL)	4	128 ± 20.5	8	125 ± 61.8	90.63	0.6617	
	T_{max}^c (h)	4	0.875 (0.500,1.00)	8	0.625 (0.500,1.00)	—	0.3656	
	$t_{1/2}$ (h)	4	2.58 ± 0.588	7	3.90 ± 1.733	—	—	

mean ± SD

a) 健康成人と腎機能障害患者の比 (腎機能障害患者 / 健康成人) はモデルから求められた調整済平均値に基づき算出した。

b) モデルによる分散分析

c) 中央値 (最小値, 最大値)、 T_{max} の p 値は 2 標本 Kruskal-Wallis Test による。

注) 本剤の用法・用量は「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。」である。

1-4 中毒域

該当資料なし

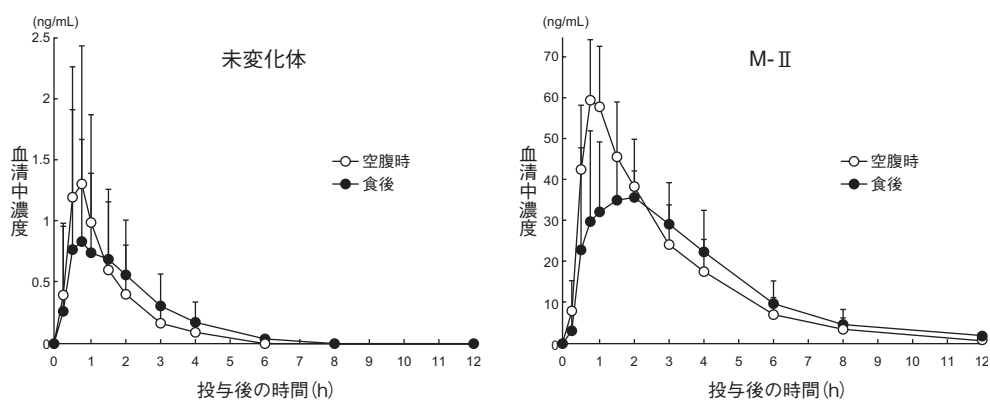
1-5 食事・併用薬の影響

食事の影響¹²⁾

健康成人男子 18 例（年齢：20～33 歳）にラメルテオン 8mg をクロスオーバー法で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代謝物 M-II の血清中濃度は下記のとおりであった。

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。

■血清中濃度の推移



mean ± SD、n=18

■薬物動態パラメータ

化合物	条件	AUC ₀₋₄₈ (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)
未変化体	空腹時	2.04 ± 1.80	1.41 ± 1.21	0.75(0.50,1.00)	0.94 ± 0.18
	食後	2.16 ± 1.65	1.19 ± 1.11	0.88(0.50,2.00)	1.14 ± 0.39
M-II	空腹時	184.97 ± 69.01	63.04 ± 14.63	0.75(0.50,1.50)	1.94 ± 0.53
	食後	179.18 ± 56.38	46.96 ± 13.05	1.75(0.50,3.00)	2.02 ± 0.45

mean ± SD、n=18、a) 中央値（最小値，最大値）

注) 本剤の用法・用量は「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。」である。

1-6 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

2-1 コンパートメントモデル

健康成人6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、7日目の血清中濃度測定データより、1-コンパートメントモデルで解析した。

注) 本剤の用法・用量は「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。」である。

2-2 吸収速度定数

	未変化体	M-II
Ka^6 (h^{-1})	2.609 ± 1.646	1.820 ± 0.707

(mean ± SD)

2-3 バイオアベイラビリティ

[外国人データ]

健康成人18例を対象にラメルテオン 16mg を経口投与したとき、経口投与時と静脈内投与時の AUC_{inf} 値から求めたバイオアベイラビリティは1.77 (範囲: 0.5 ~ 12) %であった。

注) 本剤の用法・用量は「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。」である。

(参考) [ラット、サル]

ラット、サルにラメルテオン (ラット: 1mg/kg、サル: 0.3mg/kg) を経口投与したとき、バイオアベイラビリティは、それぞれ $6.3 \pm 2.6\%$ 、 $0.3 \pm 0.2\%$ であった (mean ± SD)。

(承認時資料: 2010年4月)

2-4 消失速度定数

	未変化体	M-II
Ka^6 (h^{-1})	0.818 ± 0.246	0.361 ± 0.110

(mean ± SD)

2-5 クリアランス

	未変化体	M-II
PC^6 (L/min)	88.719 ± 48.652	0.728 ± 0.369

(mean ± SD)

2-6 分布容積

	未変化体	M-II
V1 ⁶⁾ (L)	6445.201 ± 2817.614	117.247 ± 23.578

(mean ± SD)

2-7 血漿蛋白結合率

(参考) [in vitro]

in vitro で [¹⁴C] ラメルテオン (0.01、0.1、1mg/mL) を添加したときの蛋白結合率は下記のとおりであった。また、M-II (2S, 8S) のヒト血清蛋白結合率は、76.5 ~ 79.1% であった。

		蛋白結合率 (%)
血漿	ラット	85.9 ~ 86.6
	イヌ	96.8 ~ 96.9
	サル	81.2 ~ 82.0
	ヒト	85.1 ~ 88.1
4 % ヒト血清アルブミン (HSA) 溶液		72.7 ~ 76.2

(承認時資料：2010年4月)

3. 吸 収

(参考) [ラット、サル]

[¹⁴C] ラメルテオンをラット、サル (ラット：1mg/kg、サル：0.3mg/kg) に単回経口及び静脈内投与し、放射能の AUC 比から求めた吸収率は、それぞれ 80%、78% であった。一方、ラメルテオンを単回経口及び静脈内投与したときの、未変化体の AUC 比から求めたバイオアベイラビリティはラットで 6.3%、サルで 0.3% であった。吸収率に比べバイオアベイラビリティが大きく低下することから、ラメルテオンは初回通過効果が大きいと考えられた。

ラットの胃幽門部、十二指腸、空腸、回腸及び結腸の両端を結紮してループを形成し、各ループ内に [¹⁴C] ラメルテオン (1mg/kg) を投与した後、ループ内に残存する薬物量から吸収部位を検討した。投与 4 時間後におけるループ内残存量はそれぞれ投与量の 6.7%、0.5%、0.4%、0.5% 及び 18.3% であったことから、ラメルテオンは消化管の広い部位から吸収されることが示された。

[¹⁴C] ラメルテオン (ラット：1mg/kg) を空腸ループ形成ラットのループ内に投与すると、2 時間で投与 ¹⁴C の 90.8% が門脈経路で回収され、門脈血漿中の ¹⁴C の大部分 (> 91.0%) は未変化体であった。したがって、ラメルテオンは門脈経路でほぼ未変化体のまま吸収されることが示され、吸収過程において門脈到達までは代謝を受けず、また、消化管腔内で分解も受けないものと考えられた。

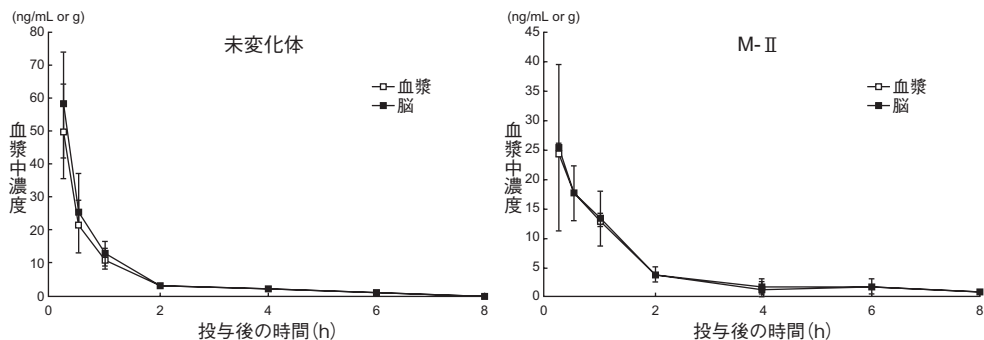
(承認時資料：2010年4月)

4. 分 布
4-1 血液-脳関門通過性

(参考) [ラット]

ラットにラメルテオン 1mg/kg を単回経口投与したときの未変化体及びM-IIの脳内濃度、血漿中濃度とほぼ同様であり、未変化体及びM-IIの脳内移行は良好であった。

■脳内及び血漿中濃度の推移



mean ± SD, n=3

(承認時資料：2010年4月)

4-2 血液-胎盤関門通過性

(参考) [ラット]

妊娠19日目のラットに¹⁴Cラメルテオン 1mg/kg を単回経口投与したときの¹⁴C濃度は、いずれの組織においても投与後0.5時間が最も高かった。この時点の¹⁴C濃度は、胎児血漿>母体血漿>胎児組織>胎盤>羊水の順であった。母体血漿中の主成分はM-IIIであるのに対し、胎児血漿中の主成分は未変化体とM-IIであったことから、未変化体とM-IIは胎児に移行しやすいと考えられた。

■胎児への移行性

試料	化合物	濃度 (µg/mL or g、ラメルテオン換算値)			
		0.5時間	2時間	4時間	24時間
母体血漿	総放射能	0.447 ± 0.043	0.160 ± 0.024	0.093 ± 0.013	0.009 ± 0.002
	未変化体	0.059 ± 0.017	0.004 ± 0.002	0.002 ± 0.003	—
	M-I	0.044 ± 0.012	0.007 ± 0.002	0.003 ± 0.002	—
	M-II	0.047 ± 0.007	0.009 ± 0.006	0.001 ± 0.001	—
	M-III	0.129 ± 0.009	0.027 ± 0.010	0.005 ± 0.004	—
	M-IV*	0.058 ± 0.016	0.031 ± 0.008	0.012 ± 0.001	—
胎盤	総放射能	0.397 ± 0.068	0.156 ± 0.033	0.068 ± 0.010	0.010 ± 0.002
羊水	総放射能	0.248 ± 0.055	0.142 ± 0.045	0.063 ± 0.003	0.011 ± 0.002
胎児血漿	総放射能	0.728 ± 0.111	0.245 ± 0.073	0.078 ± 0.003	0.006 ± 0.001
	未変化体	0.263 ± 0.065	0.052 ± 0.021	0.007 ± 0.001	—
	M-I	0.001 ± 0.002	0.004 ± 0.003	0.001 ± 0.001	—
	M-II	0.255 ± 0.035	0.099 ± 0.035	0.015 ± 0.005	—
	M-III	0.100 ± 0.013	0.027 ± 0.013	0.007 ± 0.006	—
	M-IV*	0.035 ± 0.004	0.018 ± 0.005	0.007 ± 0.002	—
胎児組織	総放射能	0.420 ± 0.065	0.145 ± 0.034	0.058 ± 0.006	0.012 ± 0.002

mean ± SD, n=3, —: 分析せず, *: M-VIIを含む

(承認時資料：2010年4月)

4-3 乳汁への移行性

(参考) [ラット]

出産後14日目のラットに¹⁴Cラメルテオン1mg/kgを単回経口投与したときの乳汁及び乳腺中の¹⁴C濃度は、24時間後を除き血漿中よりも高かった。乳汁中の¹⁴Cの組成は血漿と類似しており、いずれも未変化体は比較的少なく主成分はM-Ⅲ及びM-Ⅳであった。

■乳汁への移行性

試料	化合物	濃度 (µg/mL or g、ラメルテオン換算値)			
		0.5 時間	2 時間	4 時間	24 時間
血漿	総放射能	0.470 ± 0.021	0.103 ± 0.004	0.054 ± 0.021	0.007 ± 0.002
	未変化体	0.030 ± 0.016	0.001 ± 0.002	0.001 ± 0.001	—
	M-I	0.040 ± 0.005	0.005 ± 0.004	0.001 ± 0.001	—
	M-II	0.049 ± 0.025	0.002 ± 0.002	< 0.001	—
	M-Ⅲ	0.114 ± 0.009	0.008 ± 0.003	0.001 ± 0.001	—
	M-Ⅳ*	0.083 ± 0.013	0.017 ± 0.005	0.007 ± 0.003	—
乳腺	総放射能	0.490 ± 0.046	0.133 ± 0.012	0.070 ± 0.025	0.004 ± 0.001
乳汁	総放射能	1.132 ± 0.129	0.485 ± 0.044	0.261 ± 0.131	0.006 ± 0.002
	未変化体	0.053 ± 0.016	0.001 ± 0.002	0.003 ± 0.003	—
	M-I	0.031 ± 0.022	0.018 ± 0.006	0.004 ± 0.002	—
	M-II	0.049 ± 0.016	0.001 ± 0.000	< 0.001	—
	M-Ⅲ	0.304 ± 0.079	0.030 ± 0.004	0.003 ± 0.003	—
	M-Ⅳ*	0.391 ± 0.070	0.139 ± 0.033	0.055 ± 0.034	—

mean ± SD、n=3、—：分析せず、*：微量のM-VIIを含む

(承認時資料：2010年4月)

4-4 髄液への移行性

該当資料なし

4 - 5 その他の組織への移行性

(参考) [ラット]

ラットに [^{14}C] ラメルテオン 1mg/kg を単回経口投与すると、 ^{14}C は各組織に広く分布した。多くの組織における ^{14}C 濃度は投与 0.25 時間後にピークとなり、この時点における濃度は胃壁で最も高く、次いで肝臓、腎臓、腸壁の順であった。約 48 時間後には、多くの組織で ^{14}C 濃度は低い値となった。

■各組織への移行性

組織	濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$ or g、ラメルテオン換算値)						
	0.25時間	0.5時間	2時間	4時間	8時間	24時間	48時間
血液	0.339 \pm 0.082	0.293 \pm 0.023	0.111 \pm 0.018	0.075 \pm 0.005	0.031 \pm 0.009	0.090 \pm 0.001	0.006 \pm 0.000
血漿	0.349 \pm 0.082	0.312 \pm 0.022	0.128 \pm 0.023	0.082 \pm 0.004	0.033 \pm 0.009	0.010 \pm 0.001	0.006 \pm 0.001
脳	0.129 \pm 0.054	0.071 \pm 0.016	0.020 \pm 0.004	0.013 \pm 0.002	0.004 \pm 0.001	0.001 \pm 0.000	0.001 \pm 0.000
脊髄	0.147 \pm 0.065	0.084 \pm 0.021	0.024 \pm 0.005	0.016 \pm 0.002	0.004 \pm 0.002	<LOQ	<LOQ
下垂体	0.324 \pm 0.080	0.234 \pm 0.026	0.095 \pm 0.011	0.069 \pm 0.006	0.013 \pm 0.023	<LOQ	<LOQ
眼球	0.086 \pm 0.028	0.070 \pm 0.006	0.035 \pm 0.005	0.024 \pm 0.002	0.011 \pm 0.004	0.002 \pm 0.000	0.001 \pm 0.001
ハート腺	0.291 \pm 0.068	0.234 \pm 0.043	0.122 \pm 0.011	0.125 \pm 0.009	0.083 \pm 0.038	0.038 \pm 0.010	0.030 \pm 0.007
顎下腺	0.411 \pm 0.177	0.306 \pm 0.089	0.106 \pm 0.019	0.069 \pm 0.004	0.030 \pm 0.009	0.005 \pm 0.000	0.004 \pm 0.001
甲状腺	0.299 \pm 0.079	0.221 \pm 0.029	0.100 \pm 0.010	0.080 \pm 0.012	0.037 \pm 0.020	<LOQ	<LOQ
胸腺	0.212 \pm 0.059	0.176 \pm 0.020	0.074 \pm 0.009	0.043 \pm 0.003	0.018 \pm 0.006	0.005 \pm 0.001	0.004 \pm 0.001
心臓	0.328 \pm 0.090	0.245 \pm 0.028	0.091 \pm 0.014	0.056 \pm 0.005	0.021 \pm 0.007	0.004 \pm 0.000	0.003 \pm 0.000
肺	0.312 \pm 0.081	0.252 \pm 0.028	0.095 \pm 0.015	0.064 \pm 0.002	0.027 \pm 0.008	0.010 \pm 0.001	0.007 \pm 0.001
肝臓	1.641 \pm 0.129	1.548 \pm 0.122	0.659 \pm 0.130	0.389 \pm 0.011	0.162 \pm 0.031	0.049 \pm 0.005	0.032 \pm 0.003
脾臓	0.277 \pm 0.062	0.212 \pm 0.021	0.084 \pm 0.011	0.051 \pm 0.003	0.021 \pm 0.007	0.006 \pm 0.000	0.005 \pm 0.001
膵臓	0.330 \pm 0.071	0.222 \pm 0.059	0.103 \pm 0.014	0.066 \pm 0.014	0.026 \pm 0.007	0.006 \pm 0.001	0.004 \pm 0.000
副腎	0.512 \pm 0.147	0.359 \pm 0.041	0.121 \pm 0.017	0.081 \pm 0.008	0.030 \pm 0.011	0.005 \pm 0.005	<LOQ
腎臓	1.380 \pm 0.333	1.379 \pm 0.193	0.538 \pm 0.189	0.382 \pm 0.008	0.118 \pm 0.023	0.024 \pm 0.002	0.015 \pm 0.001
精巣	0.102 \pm 0.027	0.099 \pm 0.019	0.063 \pm 0.006	0.038 \pm 0.003	0.018 \pm 0.007	0.003 \pm 0.000	0.002 \pm 0.000
骨格筋	0.204 \pm 0.053	0.166 \pm 0.021	0.076 \pm 0.012	0.041 \pm 0.005	0.017 \pm 0.006	0.003 \pm 0.000	0.002 \pm 0.000
皮膚	0.205 \pm 0.047	0.178 \pm 0.019	0.072 \pm 0.006	0.046 \pm 0.002	0.023 \pm 0.005	0.009 \pm 0.001	0.008 \pm 0.002
脂肪組織	0.064 \pm 0.013	0.076 \pm 0.013	0.026 \pm 0.004	0.021 \pm 0.006	0.004 \pm 0.004	<LOQ	<LOQ
大腿骨	0.056 \pm 0.017	0.049 \pm 0.008	0.028 \pm 0.003	0.019 \pm 0.001	0.011 \pm 0.001	0.005 \pm 0.001	0.003 \pm 0.001
骨髄	0.271 \pm 0.067	0.207 \pm 0.018	0.083 \pm 0.012	0.055 \pm 0.004	0.030 \pm 0.014	0.009 \pm 0.001	0.006 \pm 0.000
胃壁	7.186 \pm 1.189	3.080 \pm 0.545	1.461 \pm 0.375	0.811 \pm 0.124	0.032 \pm 0.004	0.010 \pm 0.000	0.006 \pm 0.001
腸壁	0.580 \pm 0.146	0.580 \pm 0.128	0.635 \pm 0.065	0.718 \pm 0.171	0.274 \pm 0.011	0.038 \pm 0.005	0.012 \pm 0.004

mean \pm SD、n=3、LOQ : 定量限界値

(承認時資料 : 2010 年 4 月)

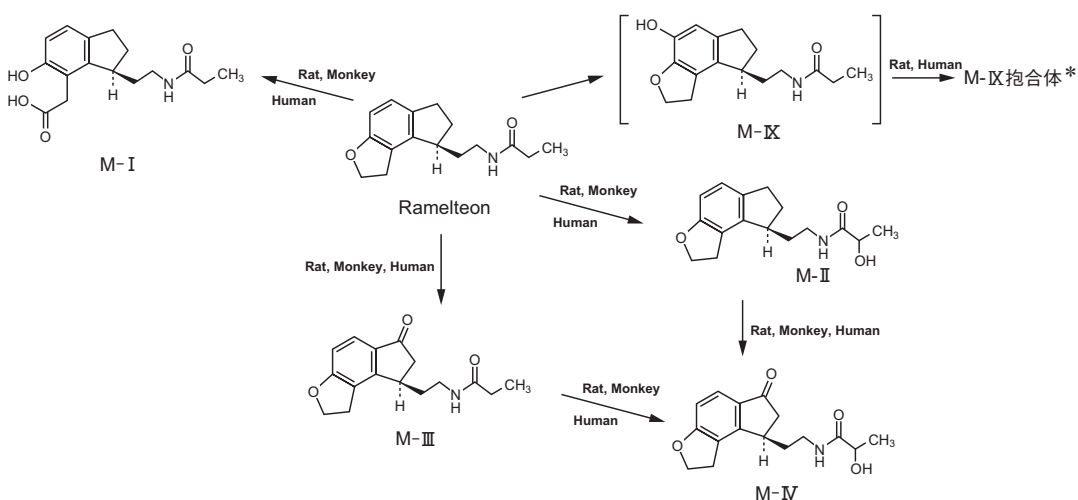
5. 代 謝

5-1 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-VII、M-VIII及びM-IXはさらにグルクロン酸抱合を受けると考えられた。

ラメルテオンはインダン環8位の不斉炭素がS配置である光学活性体であるが、代謝物M-IIでは側鎖2位炭素の水酸化に伴って、M-II (2S,8S) とM-II (2R,8S) のジアステレオマーとなる可能性がある。ヒト血清中に検出されたM-IIがM-II (2S,8S) であったことからM-II生成反応は立体選択的であることが示唆された。¹⁶⁾

■推定代謝経路



*: ヒトはグルクロン酸抱合体

5-2 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

(参考) [in vitro]

ラメルテオンは肝臓で主に CYP1A2 で代謝され、CYP2C サブファミリー及び CYP3A4 も一部関与することが示唆された。

M-II の肝代謝は主に CYP3A4 が関与していることが示唆された。¹⁶⁾

5-3 初回通過効果の有無及びその割合

初回通過効果を受ける。

詳細は「VII-3 吸収」の項参照

(承認時資料: 2010年4月)

5-4 代謝物の活性の有無及び比率

(参考) [in vitro]

代謝物M-IIはメラトニンの受容体アゴニストである。¹⁶⁾

■各受容体に対するアゴニスト活性

	MT ₁ 受容体	MT ₂ 受容体
未変化体	1	1
M-II	1/17	1/28

5-5 活性代謝物の速度論的パラメータ

「VII-1-3 臨床試験で確認された血中濃度」「VII-2 薬物速度論的パラメータ」の項参照

6. 排泄

6-1 排泄部位及び経路

(参考) [ラット、サル]

主な排泄経路は尿であった。

(承認時資料：2010年4月)

6-2 排泄率

健康成人男子 20 例にラメルテオン 8mg を空腹時に単回経口投与したとき、投与 48 時間後までに尿中に未変化体は検出されず、主にM-IVが検出され、成分の排泄率の合計は総投与量の約 5%であった。尿中へは投与後 24 時間でほとんど排泄した。¹²⁾

■単回投与時の累積尿中排泄率

	累積尿中排泄率 (投与量に対する%)		
	0-12 時間	0-24 時間	0-48 時間
未変化体	—	—	—
M-I	0.59 ± 0.12	0.59 ± 0.12	0.59 ± 0.12
M-II	0.03 ± 0.02	0.03 ± 0.02	0.03 ± 0.02
M-IV	3.68 ± 0.88	4.20 ± 0.98	4.29 ± 1.02
合計 (総排泄率) ^{a)}	4.29 ± 0.89	4.81 ± 1.00	4.91 ± 1.03

mean ± SD、—：未検出、a) 未変化体+M-I+M-II+M-III+M-IV

注) 本剤の用法・用量は「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。」である。

[外国人データ]

健康成人男子 6 例に [¹⁴C] ラメルテオン溶液 (ラメルテオン 16mg) を空腹時に単回経口投与したとき、投与 96 時間後までに大部分が排泄された。¹⁷⁾

■放射能の累積排泄率

	放射能の排泄率 (0-192h) (%)
尿中	84.31 ± 2.63 ^{a)}
糞中	03.96 ± 1.33
合計	88.27 ± 2.32

mean ± SD、a) 尿中は 0 - 48h

注) 本剤の用法・用量は「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。」である。

(参考) [ラット、サル]

ラットに [¹⁴C] ラメルテオン (1mg/kg) を経口投与したときの排泄は 72 時間でほぼ終了し、投与量の 59% が尿中に、31% が糞中に排泄された。呼気への排泄は 24 時間で 5% であった。サルにラメルテオン (0.3mg/kg) を経口投与したときの排泄は 168 時間までに投与量の 77% が尿中に、11% が糞中に排泄された。

胆管ろう形成ラットに [¹⁴C] ラメルテオン (1mg/kg) を十二指腸内投与すると、24 時間で投与量の 36% が胆汁中に排泄された。この放射性胆汁を別のラットの十二指腸内に投与 (10mL/kg) したとき、24 時間までに投与量の 21% が胆汁中に、19% が尿中に排泄されことから、ラメルテオン由来成分の一部は腸肝循環することが示された。

■累積排泄率

動物種	時間 (h)	累積排泄率 (投与量に対する%)				
		尿	糞	胆汁	呼気	総排泄率
ラット	4	37.4 ± 6.4	—	—	3.5 ± 0.2	—
	8	49.4 ± 2.7	—	—	3.8 ± 0.3	—
	24	58.1 ± 0.7	28.6 ± 1.4	—	4.5 ± 0.1	91.2 ± 2.0
	48	58.9 ± 0.5	31.2 ± 0.2	—	4.7 ± 0.1	94.8 ± 0.4
	72	59.0 ± 0.5	31.4 ± 0.3	—	4.8 ± 0.1	95.2 ± 0.4
ラット ^{a)}	2	—	—	28.2 ± 4.0	—	—
	4	48.1 ± 6.5	—	33.8 ± 4.0	—	—
	8	52.9 ± 4.5	—	35.4 ± 4.2	—	—
	24	56.0 ± 4.7	3.7 ± 0.8 ^{b)}	36.0 ± 4.1	—	95.6 ± 0.3
サル	4	49.8 ± 7.3	—	—	—	—
	8	62.2 ± 5.5	—	—	—	—
	24	72.2 ± 3.8	4.8 ± 3.9	—	—	77.0 ± 2.2
	48	74.7 ± 3.6	8.3 ± 3.0	—	—	83.0 ± 1.9
	72	75.9 ± 3.7	9.7 ± 2.5	—	—	85.6 ± 2.4
	96	76.4 ± 3.7	10.4 ± 2.6	—	—	86.9 ± 2.5
	120	76.8 ± 3.6	10.9 ± 2.4	—	—	87.7 ± 2.4
	144	77.0 ± 3.5	11.1 ± 2.5	—	—	88.1 ± 2.4
	168	77.2 ± 3.5	11.3 ± 2.5	—	—	88.5 ± 2.4

mean ± SD、ラット：n=3、サル：n=4、—：測定せず
a) 胆管ろう形成ラット (n=4)、b) 消化管内容物を含む

(承認時資料：2010 年 4 月)

6 - 3 排泄速度

「VII-6-2 排泄率」の項参照

7. 透析等による除去率

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由

- (1) 本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者
- (2) 高度な肝機能障害のある患者 [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し、作用が強くあらわれるおそれがある。 (【薬物動態】の項参照)]
- (3) フルボキサミンマレイン酸塩を投与中の患者 (「相互作用」の項参照)

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

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。(【臨床成績】の項参照)

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

- (1) 本剤の投与開始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。(「重要な基本的注意」及び【臨床成績】の項参照)
- (2) 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。
- (3) 本剤は食事と同時又は食直後の服用は避けること。[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。(【薬物動態】の項参照)]

5. 慎重投与内容とその理由

- (1) 軽度から中等度の肝機能障害のある患者 [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。(【禁忌】及び【薬物動態】の項参照)]
- (2) 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)
- (3) 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。(【臨床成績】の項参照)]
- (4) 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。]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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。
- (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。（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞及び【臨床成績】の項参照）
- (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。

7. 相互作用

（【薬物動態】の項参照）
 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。

7-1 併用禁忌とその理由

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）	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。

7-2 併用注意とその理由

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	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	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。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP 誘導剤 リファンピシン (結核治療薬) 等	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。

解説

薬物相互作用 (外国人データ)

(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。

(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^{*} 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。

(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^{*} 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。

(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^{*} 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。

(5) エタノール

健康成人 (21 例) を対象に、ラメルテオン 32mg^{*} 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。

※承認用量は 1 回 8mg である。

8. 副作用

8-1 副作用の概要

承認時までのわが国での臨床試験では 1 日 1 回ラメルテオンとして 4mg、8mg、16mg 又は 32mg が投与された 1,864 例中の 194 例 (10.4%) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた (承認用量は 8mg である)。主な副作用は傾眠 (3.4%)、頭痛 (1.0%)、倦怠感 (0.5%)、浮動性めまい (0.5%) であった。

製造販売後の調査では 1 日 1 回ラメルテオンとして 8 mg が投与された 3,223 例中の 109 例 (3.4%) に副作用が認められた。主な副作用は傾眠 (1.2%)、浮動性めまい (0.7%)、倦怠感 (0.3%) であった。うち、精神疾患の既往又は合併のある患者では 727 例中の 40 例 (5.5%) に、精神疾患の既往及び合併のない患者では 2,361 例中の 64 例 (2.7%) に副作用が認められた。精神疾患の既往又は合併のある患者での主な副作用は傾眠 (2.2%)、浮動性めまい (1.1%) であり、精神疾患の既往及び合併のない患者での主な副作用は傾眠 (0.9%)、浮動性めまい (0.4%) であった。

以下の本剤での副作用は上記の臨床試験あるいは外国での製造販売後データ等に基づくものである。

注) 本剤の用法・用量は「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。」である。

8 - 2 重大な副作用と初期症状

アナフィラキシー（蕁麻疹、血管浮腫等）（頻度不明^{注1)}）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 注1) 外国での製造販売後の報告による

8 - 3 その他の副作用

	0.1～5%未満	頻度不明
1) 精神神経系	めまい、頭痛、眠気	悪夢
2) 皮膚	発疹	
3) 消化器	便秘、悪心	
4) 内分泌		プロラクチン上昇 ^{注2)}
5) その他	倦怠感	自殺企図

注2) 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。

8 - 4 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

■副作用の発現状況

調査症例数	1,864
副作用発現症例数	194
副作用発現件数	285
副作用発現症例率 (%)	10.4

■種類別副作用発現頻度

副作用の種類	発現例数 (%)	副作用の種類	発現例数 (%)
胃腸障害	26 (1.4)	鼓腸	1 (0.1)
下痢	2 (0.1)	口唇乾燥	1 (0.1)
便秘	4 (0.2)	急性腭炎	1 (0.1)
上腹部痛	2 (0.1)	心窩部不快感	1 (0.1)
腹痛	1 (0.1)	口の感覚鈍麻**	1 (0.1)
悪心	6 (0.3)	消化管運動障害	1 (0.1)
胃不快感	3 (0.2)	感染症および寄生虫症	1 (0.1)
口内炎	1 (0.1)	毛包炎	1 (0.1)
胃炎	1 (0.1)	肝胆道系障害	6 (0.3)
嘔吐	1 (0.1)	肝機能異常	6 (0.3)
口の錯感覚*	2 (0.1)		

*口の錯感覚：舌のしびれ感、感覚異常など

**口の感覚鈍麻：口唇の感覚異常

副作用の種類	発現例数 (%)	副作用の種類	発現例数 (%)
眼障害	3 (0.2)	腫瘍	1 (0.1)
眼痛	1 (0.1)	代謝および栄養障害	1 (0.1)
眼瞼浮腫	1 (0.1)	食欲亢進	1 (0.1)
視力低下	1 (0.1)	皮膚および皮下組織障害	9 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.1)	湿疹	1 (0.1)
四肢痛	1 (0.1)	発疹	3 (0.2)
血液およびリンパ系障害	1 (0.1)	ざ瘡	1 (0.1)
貧血	1 (0.1)	痒痒症	2 (0.1)
血管障害	1 (0.1)	アトピー性皮膚炎	2 (0.1)
高血圧	1 (0.1)	臨床検査	64 (3.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.1)	白血球数増加	1 (0.1)
咽喉頭不快感	1 (0.1)	白血球数減少	2 (0.1)
あくび	1 (0.1)	好酸球数増加	4 (0.2)
耳および迷路障害	1 (0.1)	赤血球数減少	1 (0.1)
耳鳴	1 (0.1)	ヘモグロビン減少	1 (0.1)
心臓障害	1 (0.1)	ヘマトクリット減少	1 (0.1)
頻脈	1 (0.1)	γ-GTP 増加	9 (0.5)
神経系障害	86 (4.6)	ALT (GPT) 増加	7 (0.4)
傾眠	63 (3.4)	AST (GOT) 増加	4 (0.2)
頭痛	18 (1.0)	血中ビリルビン増加	8 (0.4)
浮動性めまい	10 (0.5)	抱合ビリルビン増加	2 (0.1)
体位性めまい	2 (0.1)	血中トリグリセリド増加	9 (0.5)
鎮静	1 (0.1)	血中ブドウ糖増加	3 (0.2)
錯感覚***	1 (0.1)	血中尿酸増加	4 (0.2)
腎および尿路障害	2 (0.1)	血中 AL-P 増加	2 (0.1)
蛋白尿	2 (0.1)	血中 LDH 増加	2 (0.1)
生殖系および乳房障害	3 (0.2)	BUN 増加	2 (0.1)
月経困難症	2 (0.1)	血中クレアチニン増加	1 (0.1)
不正子宮出血	1 (0.1)	血中コルチゾール減少	1 (0.1)
頻発月経	1 (0.1)	血中コルチゾール増加	1 (0.1)
精神障害	1 (0.1)	エストラジオール増加	1 (0.1)
悪夢	1 (0.1)	血中カリウム減少	2 (0.1)
全身障害および投与局所様態	15 (0.8)	血中リン増加	2 (0.1)
倦怠感	9 (0.5)	尿中ケトン体陽性	3 (0.2)
口渇	2 (0.1)	尿中ブドウ糖陽性	1 (0.1)
熱感	1 (0.1)	尿中蛋白陽性	2 (0.1)
浮腫	1 (0.1)	尿中ウロビリルビン陽性	1 (0.1)
異常感	2 (0.1)	尿中血陽性	5 (0.3)
無力症	1 (0.1)		

(承認時資料集計：2010年4月)

*** 錯感覚：四肢先端の感覚異常

8-5 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度
該当資料なし

8-6 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

○禁忌

本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者

○重大な副作用

アナフィラキシー（蕁麻疹、血管浮腫等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

○その他の副作用

発疹

9. 高齢者への投与

高齢者においては血中濃度が上昇するおそれがあるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。（【薬物動態】の項参照）

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわ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。]

(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[ラットでは乳汁中への移行が報告されている。]

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

(1) 徴候・症状

薬物依存の既往がある健康成人を対象として、本剤を160mgまで単回投与した外国臨床試験において、眠気、倦怠感、めまい、腹痛、頭痛等の症状が認められている。

(2) 処置

呼吸、脈拍、血圧を十分監視するとともに、全身症状があらわれた場合には、一般的な処置や対症療法を行うこと。また、必要に応じ、胃洗浄、輸液など適切な処置を行うこと。なお、血液透析は本剤の除去に有用ではないと考えられる。（【薬物動態】の項参照）

14. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。
[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

15. その他の注意

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。

16. その他

該当しない

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

1-1 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

1-2 副次的薬理試験

(1) 学習行動及び運動系に及ぼす影響

学習行動に対する作用として、ラット水迷路学習に及ぼす影響及びラットにおける遅延位置合わせ反応課題に対する影響につき、障害を惹起することが報告されているベンゾジアゼピン受容体作動薬と比較検討した。また、協調運動系に及ぼす影響をマウス回転棒法試験で各々検討した。その結果、ラメルテオンは高用量（30mg/kg、経口）の投与においても上記試験系において作用は認められなかった。

（承認時資料：2010年4月）

(2) 内因性メラトニン分泌に対する影響

内因性メラトニンの合成分泌はメラトニン自身によって、あるいは光刺激や他の刺激によって影響を受けるといわれている。そこでラメルテオンを反復投与した場合の内因性メラトニン分泌に対する影響をラットで検討した。

その結果、ラメルテオンの2週間反復投与はラット内因性メラトニン分泌に影響は与えなかった。

（承認時資料：2010年4月）

1-3 安全性薬理試験

(1) 中枢神経系、呼吸器系及び心血管系に対する検討

ラメルテオンをラットに単回経口投与したところ、150mg/kgにおいても一般症状及び行動に異常は認められず、呼吸数、換気量などの呼吸機能に影響を及ぼさなかった。サルに単回経口投与し、血圧、心拍数及び心電図をテレメトリー法で測定したところ、50mg/kgでも影響はみられなかった。また、ラメルテオン及びその代謝物は 10^{-4} mol/Lの濃度でもhERG電流を阻害しなかった。

以上の成績から、ラメルテオンはその薬効量において、中枢神経系、呼吸器系及び心血管系に対し、危惧すべき急性の薬理作用を示さないと判断した。

(2) 高用量投与時の一般薬理作用に対する検討

マウスの症状観察においては、100mg/kg経口投与で閉眼及び自発運動減少を伴う軽度鎮静がみられたが、マウスの自発運動量の測定では同用量においても有意な変化は認められなかった。また、100mg/kg経口投与でマウスの最大電撃痙攣の抑制及びラットのペントバビタル睡眠時間の延長が認められた。さらに、ネコ自発脳波の観察では、10mg/kg経口投与でまどろみ相の割合が増加したが、異常脳波はみられなかった。マウスの酢酸writhing及びラットの正常体温には100mg/kg経口投与でも影響はみられなかった。無麻酔イヌの心拍数、血圧、呼吸及び心電図に対しては、66mg/kg経口投与でも有意な変化は認められなかった。また、200mg/kg経口投与で

サルにおける体温、心拍数及び行動量の低下及び血圧の軽度上昇を示したが、いずれの変化も日内変動範囲内の軽度な変化だった。羊摘出心臓プルキンエ線維組織標本に対しては 10^{-4} mol/Lの高濃度で活動電位持続時間の短縮等がみられたが、延長作用はみられなかった。

モルモット摘出回腸標本において、 10^{-4} mol/Lの高濃度でアセチルコリン及びヒスタミン収縮が軽度に抑制されたが、バリウム収縮には影響はみられなかった。また、 10^{-4} mol/Lの高濃度でウサギ摘出回腸の自動運動が抑制された。ラットの腸管輸送に対しては、100mg/kg経口投与で軽度の亢進作用が認められたが、胃排出能には影響はみられなかった。ラットの尿量及び Na^+ 、 K^+ 排泄に対しては、作用は認められなかった。

以上の結果から、ラメルテオンは高用量で中枢神経に対して抑制作用を示すが、心血管系、自律神経系、腎機能及び胃腸管機能に対しては急性薬理作用を示さないと考えられた。

(承認時資料：2010年4月)

1-4 その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

2-1 単回投与毒性試験

投与経路 動物種	概略の致死量 (mg/kg)			
	経口		静脈内	
	♂	♀	♂	♀
ラット	> 2000	600 ~ 2000	20 ~ 60	> 60
サル	> 2000	> 2000	—	—

(承認時資料：2010年4月)

2-2 反復投与毒性試験

ラットの4週間試験(投与量：0、10、40、150、600mg/kg/日)では、40mg/kg/日の用量で副腎皮質細胞の空胞化が、150mg/kg/日以上で卵巣間質細胞の空胞化が認められた。また、150mg/kg/日以上で肝細胞肥大が、600mg/kg/日では肝重量の高値が認められたが、これらの肝臓の変化は肝薬物代謝酵素誘導に起因した変化であり、毒性所見ではないと判断した。以上の所見は、回復性試験において回復性が確認されている。

ラットの26週経口投与試験(投与量：0、2.5、10、40、150mg/kg/日)では、上記の所見に加えて、150mg/kg/日で軽度な貧血と甲状腺濾胞細胞の肥大が認められた。また、同用量の雌で血中T3の低値及びTSHの高値が認められた。無毒性量は4及び26週試験ともに10mg/kg/日と判断した。

サルの4週間及び39週間経口投与試験(投与量：0、3、12、50、200mg/kg/日)では、50mg/kg/日以上で嘔吐が観察され、200mg/kg/日ではALT(GPT)の高値が認められた。無毒性量は12mg/kg/日と判断した。

(承認時資料：2010年4月)

2-3 生殖発生毒性試験

試験項目種	動物	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	
				親	胎児・出生児
受胎能及び着床までの初期胚発生	ラット	♂：交配前4週間、交配期間 ♀：交配前2週間、交配期間 及び妊娠6日目まで	0、6、20、 60、200、600	♂：60 ♀：20	胚：≥600
胚・胎児発生	ラット	妊娠6日目から17日目まで	0、10、40、 150、600	40	40
	ウサギ	妊娠6日目から18日目まで	0、12、60、 300	60	≥300
出生前及び出生後の発生ならびに母体の機能	ラット	妊娠6日目から哺育21日目まで	0、30、100、 300	30 生殖機能： 100	30

○受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

ラットでは、60mg/kg/日以上の用量で雌親動物に性周期の乱れがみられ、600mg/kg/日では黄体数・着床数の低値がみられた。

○胚・胎児発生に関する試験

ラットでは、150mg/kg/日以上で体重増加抑制が、600mg/kg/日では死亡、自発運動減少などの母動物への影響がみられ、150mg/kg/日以上で、胎児に横隔膜ヘルニア、肩甲骨変形等の所見がみられた。ウサギでは、300mg/kg/日において自発運動減少並びに体重増加及び摂餌量の減少など母動物への影響がみられた。

○出生前及び出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験

ラットでは、100mg/kg/日以上で母動物に体重の増加抑制、摂餌量の低下及び副腎重量の高値が認められた。出生児の観察では、300mg/kg群において出生児の生存性の低値傾向、低体重、形態分化及び正向反射の遅延、並びにオープンフィールドにおける潜時の延長がみられ、少数の離乳児に横隔膜ヘルニアが観察された。100mg/kg群においても出生児の体重が低値であった。

(承認時資料：2010年4月)

2-4 その他の特殊毒性

(1) 遺伝毒性試験

復帰突然変異試験、*in vitro* 染色体異常試験、遺伝子突然変異試験、ラット・マウス小核試験及びラット肝 UDS 試験を行ったところ、*in vitro* 染色体異常試験で細胞毒性による二次的影響と考えられる染色体異常の増加がみられたが、他の試験はいずれも陰性であった。

(承認時資料：2010年4月)

(2) がん原性試験

マウス及びラットを用いて2年間経口投与試験（マウス：0、30、100、300、1000mg/kg/日、ラット：0、15、60、250、1000mg/kg/日）を実施した。肝腫瘍の明らかな発現頻度増加がマウスでは100（雄）あるいは300（雌）mg/kg/日以上で、ラットでは250（雄）あるいは60（雌）mg/kg/日以上でみられた。また、マウスではハーダー腺腺腫の発現頻度増加が雄の各用量及び雌の100mg/kg/日以上で認められた。さらに、ラットでは250mg/kg/日以上で良性の精巣間細胞腫の発現頻度増加がみられた。肝腫瘍の発現機序を明らかにする目的で、別途、マウス及びラットにおける肝薬物代謝酵素誘導作用について詳細に検討した結果、本剤によって誘導される肝薬物代謝酵素の種類は典型的な薬物代謝酵素誘導剤であるフェノバルビタールとほぼ同じであり、また薬物代謝酵素活性増加と肝腫瘍の発現頻度増加とは相関することが確認された。本剤に変異原性がないことを合わせて考えると、上記がん原性試験でみられた肝腫瘍の増加は薬物代謝酵素誘導剤で知られるプロモーション作用により発現したものであり、げっ歯類に特異的な変化であると判断された。

また、ラットにおける精巣間細胞腫の発現機序を明らかにする目的で、別途、ラットの血中テストステロン及び黄体形成ホルモン（LH）濃度測定を実施した。その結果、血中テストステロン濃度は精巣間細胞腫の発現頻度増加がみられた用量とほぼ同じ用量で低下し、LH濃度の上昇も認められた。したがって、精巣間細胞腫はテストステロン低下とそれに伴うLHの上昇に起因した変化と考えられた。

ハーダー腺腺腫はマウスでは発現頻度増加がみられたが、ラットではその様な変化はなく、マウス特有の変化と考えられた。

(承認時資料：2010年4月)

(3) 依存性試験

サル自己投与試験及びラットの場所嗜好性試験では、強化効果は認められなかった。また、サルを用いた薬物弁別試験ではベンゾジアゼピン系薬剤様の弁別刺激効果はなかった。これらのことから、精神依存形成能はないことが示唆された。更に、ラットに最高600mg/kg/日を4週間、あるいはサルに10mg/kg/日を1年間経口投与した身体依存形成試験では、休薬による退薬症候及び身体依存形成能は認められなかった。

(承認時資料：2010年4月)

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 _____
製 剤：ロゼレム錠 8mg
処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること
有効成分：ラメルテオン 劇薬

2. 有効期間又は使用期限 _____
3 年（外箱に表示の使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。）

3. 貯法・保存条件 _____
室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点 _____
 - 4-1 薬局での取り扱いについて _____
該当しない

 - 4-2 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等） _____
 - 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。
 - PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するように指導すること。

5. 承認条件等 _____
該当しない

6. 包 装 _____
PTP 包装：100 錠（10 錠×10）
バラ包装：500 錠

7. 容器の材質 _____
PTP 包装：PTP シート、内袋、紙箱
バラ包装：ガラス瓶、金属キャップ、箱

8. 同一成分・同効薬 _____
同一成分薬：なし
同 効 薬：ベンゾジアゼピン系、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬

9. 国際誕生年月日 _____

2005年7月22日 (米国)

10. 製造販売承認年月日及び承認番号 _____

承認年月日：2010年4月16日

承認番号：22200AMX00295

11. 薬価基準収載年月日 _____

2010年6月11日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 _____

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 _____

再審査結果公表年月日：2019年6月20日

内容：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第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

14. 再審査期間 _____

8年：2010年4月16日～2018年4月15日

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 _____

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。

16. 各種コード _____

販 売 名	HOT 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ロゼレム錠 8mg	119858401	1190016F1024	621985801

17. 保険給付上の注意 _____

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 国内における臨床試験成績① (社内資料)
- 2) 国内における臨床試験成績② (社内資料)
- 3) 国内における臨床試験成績③ (社内資料)
- 4) 国内における臨床試験成績④ (社内資料)
- 5) 内山真 他 : Prog. Med. 2016, **36** : 1397
- 6) 国内における薬物動態試験成績② (社内資料)
- 7) Kato, K. et al. : Neuropharmacology 2005, **48** : 301
- 8) Yukuhiro, N. et al. : Brein Res. 2004, **1027** : 59
- 9) Miyamoto, M. et al. : Sleep 2004, **27** : 1319
- 10) Kryger, M. et al. : Sleep Breathing 2007, **11** : 159
- 11) Kryger, M. et al. : Sleep Breathing 2009, **13** : 79
- 12) 国内における薬物動態試験成績① (社内資料)
- 13) 国内における薬物動態試験成績③ (社内資料)
- 14) 外国における薬物動態試験成績② (社内資料)
- 15) 外国における薬物動態試験成績③ (社内資料)
- 16) ラメルテオンの代謝に関する検討 (社内資料)
- 17) 外国における薬物動態試験成績① (社内資料)

2. その他の参考文献

該当しない

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ラメルテオンは米国、台湾、ブラジルで入眠困難の特徴を有する不眠症を効能・効果として承認されている（2020年5月現在）。

国名	販売名	承認年月日	剤形・含量	効能・効果	用法・用量
米国	ROZEREM	2005年7月22日	錠剤・ラメルテオンとして8mg	入眠困難の特徴を有する不眠症	ロゼレム8mgを就寝前30分以内に投与する。
台湾		2012年11月12日			
ブラジル		2017年6月12日			

なお、日本における承認事項は下記のとおりであり、米国とは異なる。

【効能・効果】

不眠症における入眠困難の改善

【用法・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. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「妊婦、妊産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は下記のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

【使用上の注意】妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわ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（150 mg / 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。]
- (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[ラットでは乳汁中への移行が報告されている。]

■米国の添付文書（2018年12月改訂）

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Available data from postmarketing reports with ROZEREM use in pregnant women have not identified a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. In animal studies, ramelteon produced evidence of developmental toxicity, including teratogenic effects, in rats at doses greater than 36 times the recommended human dose (RHD) of 8 mg/day based on body surface area (mg/m²) (see Data).

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 - 4% and 15 - 20%, respectively.

Data

Animal Data

Oral administration of ramelteon (10, 40, 150 or 600 mg/kg/day) to pregnant rats during the period of organogenesis was associated with increased incidences of fetal structural abnormalities (malformations and variations) at doses greater than 40 mg/kg/day. The no-effect dose is approximately 50 times the RHD based on mg/m². Treatment of pregnant rabbits during the period of organogenesis produced no evidence of embryo-fetal toxicity at oral doses of up to 300 mg/kg/day (or up to 720 times the RHD based on mg/m²).

When rats were orally administered ramelteon (30, 100, or 300 mg/kg/day) throughout gestation and lactation, growth retardation, developmental delay, and behavioral changes were observed in the offspring at doses greater than 30 mg/kg/day. The no-effect dose is 36 times the RHD based on mg/m². Increased incidences of malformation and death among offspring were seen at the highest dose.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data regarding the presence of ramelteon or its metabolites in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Ramelteon and/or its metabolites are present in rat milk. When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk. Because of the mechanism of action of ramelteon, there is a potential risk for somnolence in a breastfed infant (*see Clinical Considerations*). The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for ROZEREM and any potential adverse effects on the breastfed infant from ROZEREM or from the underlying maternal condition.

Clinical Considerations

Infants exposed to ROZEREM through breastmilk should be monitored for somnolence and feeding problems. A lactating woman may consider interrupting breastfeeding and pumping and discarding breast milk during treatment and for 25 hours (approximately 5 elimination half-lives) after ROZEREM administration in order to minimize drug exposure to a breastfed infant.

(2) 小児への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は下記のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

<p>【使用上の注意】 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p>
--

出 典	記載内容
米国の添付文書 (2018年12月)	8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness of ROZEREM in pediatric patients have not been established. Further study is needed prior to determining that this product may be used safely in pre-pubescent and pubescent patients.

XIII. 備 考

その他の関連資料

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) 粉碎

粉碎後の安定性（製剤単独）

ロゼレム錠 8mg の粉碎後の安定性は、以下のとおりであった。

■保存条件:25°C /75% RH、白色蛍光灯（500lx × 24h = 12000lx・h/ 日）（試験用容器、開栓）

ロゼレム錠 8mg（Lot No.001）

測定項目	イニシャル	0.5 ヶ月	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
外観（色調・形状）	微黄色の微細フィルムを含む白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし* ¹	変化なし* ¹
類縁物質(総量)(%)	0.16	0.48	1.02	2.41* ²	3.15* ²
含量 (%) [()内は残存率]	99.4 (100.0)	99.0 (99.6)	98.2 (98.8)	97.2 (97.8)	95.1 (95.7)
乾燥減量 (%)	1.1	2.7	2.7	2.6	2.6

*1：色調表現としては一緒だが経過時間とともに徐々に黄色みを帯びる傾向が認められた。

*2：不適

（武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス）

■保存条件：40°C、暗所（試験用容器、密栓）

ロゼレム錠 8mg（Lot No.001）

測定項目	イニシャル	0.5 ヶ月	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
外観（色調・形状）	微黄色の微細フィルムを含む白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし*	変化なし*
類縁物質(総量)(%)	0.16	0.18	0.21	0.24	0.25
含量 (%) [()内は残存率]	99.4 (100.0)	99.9 (100.5)	100.0 (100.6)	99.6 (100.2)	99.5 (100.1)
乾燥減量 (%)	1.1	2.8	2.9	3.5	3.3

*：色調表現としては一緒だが経過時間とともに徐々に黄色みを帯びる傾向が認められた。

（武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス）

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

1) 崩壊性及び懸濁液の経管通過性

懸濁条件：ロゼレム錠 8mg 1 錠に 55℃の水 20mL を加えて室温で放置し、5 及び 10 分後に軽く振とうして崩壊状態を観察した後、試験した。

破壊操作：コーティング破壊操作あり

結果：10 分後に崩壊が確認でき、経管投与チューブの通過性に問題はなかった。

ロゼレム錠 8mg (Lot No.001)

測定項目	検体内容	5 分後	10 分後	試験結果
経鼻チューブ (8Fr.)	コーティング 破壊操作なし	フィルムが溶ける程度で錠剤の形状を残した。	微小なフィルム片が容器の底に付着した。	通過した
	コーティング 破壊操作あり	微小な塊が認められた。容器への付着はなかった。	完全に崩壊した。	通過した
胃瘻チューブ及び ガストロボタン (18Fr.)	コーティング 破壊操作なし	フィルムが溶ける程度で錠剤の形状を残した。	微小なフィルム片が容器の底に付着した。	通過した
	コーティング 破壊操作あり	微小な塊が認められた。容器への付着はなかった。	完全に崩壊した。	通過した

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

2) 懸濁液の安定性

懸濁条件：ロゼレム錠 8mg 1 錠に 55℃の水 20mL を加えて 37℃で放置し、5 及び 10 分後に軽く振とうして崩壊状態を観察した。

保存条件：25℃ (試験用容器、密栓)

結果：4 時間後においても、含量などに特に問題となる変化は認められなかった。

ロゼレム錠 8mg (Lot No.001)

測定項目	イニシャル	30 分	1 時間	2 時間	4 時間
類縁物質 (総量) (%)	0.07	0.03	0.03	0.03	0.03
含量 (%) [()内は残存率]	100.2 (100.0)	102.6 (102.4)	100.8 (100.6)	100.3 (100.1)	100.3 (100.1)

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

