

スイッチ OTC 医薬品の候補成分の成分情報等

1. 候補成分に関連する事項

候補成分 の情報	成分名 (一般名)	ラメルテオン
	スイッチ OTC とした場合の 効能・効果	一時的な不眠の次の症状の緩和： 寝つきが悪い、眠りが浅い
候補成分に 対する医療 用医薬品の 情報	販売名	ロゼレム錠 8mg (投与経路：経口) (剤形：フィルムコーティング錠)
	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。
	会社名	武田薬品工業株式会社

2. スイッチ OTC 化の妥当性評価にあたっての必要情報

医療用医薬品 の特徴・概要	承認年月日	2010 年 4 月 16 日
	再審査期間	2010 年 4 月 16 日～2018 年 4 月 15 日
	再審査結果 通知日	2019 年 6 月 20 日
	再審査結果	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 号イからハのいずれにも該当しない。
	開発の経緯 ¹⁾	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 (MT ₁ 受容体) 及びメラトニン受容体 2 型 (MT ₂ 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。

	<p>武田薬品工業株式会社では、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。</p> <p>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。</p>
<p>治療学的・製剤学的特性 1-2)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 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

		<p>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。</p>															
	<p>現在の臨床的位置付け</p>	<p>ラメルテオンは、体内時計の機能を担う視床下部視交叉上核のメラトニン受容体に選択的に作用し、自然に近い生理的睡眠を誘導する。不眠症患者の就寝前に投与すると入眠潜時の短縮、総睡眠時間の増加が認められる。本剤は、医療用睡眠薬のうち唯一、向精神薬及び習慣性医薬品の指定を受けない成分である。</p> <p>睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン³⁾では、長期使用時の安全性を重視して選択薬剤を推奨している。その主たる治療薬として、本剤に加え、ベンゾジアゼピン系・非ベンゾジアゼピン系睡眠薬及びオレキシン受容体拮抗薬があり、不眠症のタイプに対して下表のように選択される⁴⁾。</p> <p>本剤は GABA 神経系に作用せず、ベンゾジアゼピン系・非ベンゾジアゼピン系睡眠薬で問題となる副作用がみられないなど、その特性から軽症例、アルコール連用者、認知症患者、高齢者や基礎疾患がある患者など副作用・有害事象のハイリスク患者でも用いることができ、特に初期治療に適しているとされている^{3,4,5)}。</p> <p>不眠症のタイプと睡眠薬</p> <table border="1" data-bbox="600 1330 1385 1680"> <thead> <tr> <th data-bbox="600 1330 935 1397"></th> <th data-bbox="935 1330 1161 1397">入眠困難～ 中途覚醒</th> <th data-bbox="1161 1330 1385 1397">中途覚醒～ 早朝覚醒</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="600 1397 935 1451"></td> <td data-bbox="935 1397 1161 1451">超短時間型 短時間型 など</td> <td data-bbox="1161 1397 1385 1451">中間型 長時間型 など</td> </tr> <tr> <td data-bbox="600 1451 935 1532">神経症的傾向が弱い場合・脱力・ふらつきが出やすい場合 (抗不安作用、筋弛緩作用が弱い薬剤)</td> <td data-bbox="935 1451 1161 1532">ゾルピデム ラメルテオン スボレキサント等</td> <td data-bbox="1161 1451 1385 1532">クアゼパム</td> </tr> <tr> <td data-bbox="600 1532 935 1612">神経症的傾向が強い場合 肩こりなどを伴う場合 (抗不安作用、筋弛緩作用を持つ薬剤)</td> <td data-bbox="935 1532 1161 1612">トリアゾラム プロチゾラム エチゾラム等</td> <td data-bbox="1161 1532 1385 1612">フルニトラゼパム ニトラゼパム エスタゾラム等</td> </tr> <tr> <td data-bbox="600 1612 935 1680">腎・肝機能障害がある場合 (代謝産物が活性を持たない薬剤)</td> <td data-bbox="935 1612 1161 1680">ロルメタゼパム</td> <td data-bbox="1161 1612 1385 1680">ロラゼパム</td> </tr> </tbody> </table>		入眠困難～ 中途覚醒	中途覚醒～ 早朝覚醒		超短時間型 短時間型 など	中間型 長時間型 など	神経症的傾向が弱い場合・脱力・ふらつきが出やすい場合 (抗不安作用、筋弛緩作用が弱い薬剤)	ゾルピデム ラメルテオン スボレキサント等	クアゼパム	神経症的傾向が強い場合 肩こりなどを伴う場合 (抗不安作用、筋弛緩作用を持つ薬剤)	トリアゾラム プロチゾラム エチゾラム等	フルニトラゼパム ニトラゼパム エスタゾラム等	腎・肝機能障害がある場合 (代謝産物が活性を持たない薬剤)	ロルメタゼパム	ロラゼパム
	入眠困難～ 中途覚醒	中途覚醒～ 早朝覚醒															
	超短時間型 短時間型 など	中間型 長時間型 など															
神経症的傾向が弱い場合・脱力・ふらつきが出やすい場合 (抗不安作用、筋弛緩作用が弱い薬剤)	ゾルピデム ラメルテオン スボレキサント等	クアゼパム															
神経症的傾向が強い場合 肩こりなどを伴う場合 (抗不安作用、筋弛緩作用を持つ薬剤)	トリアゾラム プロチゾラム エチゾラム等	フルニトラゼパム ニトラゼパム エスタゾラム等															
腎・肝機能障害がある場合 (代謝産物が活性を持たない薬剤)	ロルメタゼパム	ロラゼパム															
<p>安全性に関する情報(添付文書より)</p>		<p><効能・効果に関連する使用上の注意></p> <p>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</p>															

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。

<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。
- (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。]

<重要な基本的注意>

- (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。
- (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。

<副作用>

- (1) 重大な副作用
アナフィラキシー（蕁麻疹、血管浮腫等）（頻度不明）

	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
その他	倦怠感	自殺企図

- (2) その他の副作用

	<p>禁忌・注意事項 (添付文書より)</p>	<p><警告> 該当しない</p> <p><禁忌> (次の患者には投与しないこと)</p> <p>(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。] (3) フルボキサミンマレイン酸塩を投与中の患者</p> <p><慎重投与> (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(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。] (2) 高齢者 (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。] (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。]</p> <p><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。 〔併用禁忌〕 (併用しないこと) フルボキサミンマレイン酸塩 (ルボックス、デプロメール) 〔併用注意〕 (併用に注意すること) CYP1A2阻害剤 (キノロン系抗菌薬等)、CYP2C9阻害剤 [フルコナゾール (アゾール系抗真菌薬) 等]、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]、CYP誘導剤 [リファンピシン (結核治療薬) 等]、アルコール (飲酒)</p>
	<p>習慣性、依存性、耽溺性について</p>	<p>該当なし</p>
	<p>毒薬、劇薬等への該当性について</p>	<p>該当なし</p>

<p>推定使用者数等</p>	<p>【参考：一般用医薬品市場 販売金額・販売個数】 催眠鎮静剤トータル（2020.4～2021.3）：約 64 億円 約 478 万個 （出典：株式会社インテージヘルスケア SRI+データ 2020.4～2021.3）</p> <p>【参考：日本人の睡眠の質の状況】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・睡眠全体の質に満足できなかった人（20 歳以上の男女）の割合：21.8%（1,243/5,702） ・寝付き（布団に入ってから眠るまでに要する時間）に、いつもより時間がかかった人（同上）の割合：13.9%（792/5,702） ・夜間、睡眠途中に目が覚めて困った人（同上）の割合：25.7%（1,463/5,702） <p>（出典：令和元年国民健康・栄養調査報告 第3部 生活習慣調査の結果（p.186））</p>
<p>同種同効薬・類薬のスイッチ OTC 化の状況について</p>	<p>睡眠改善薬として、ジフェンヒドラミン塩酸塩（製品名：ドリエル他）が OTC 化されている。</p>
<p>OTC 化された場合の使われ方</p>	<p>○社会的背景 睡眠に悩みを持つ生活者は多く、令和元年の「国民健康・栄養調査」によると、国民の約 5 人に 1 人が睡眠の質に満足しておらず、約 7 人に 1 人は寝付きに時間がかかったと感じている。睡眠を妨げる要因としては、スマートフォン等の夜間使用⁶⁾や、昼夜の活動の不規則化が指摘されている⁷⁾。不規則な生活は体内時計を乱し、睡眠の悪化を引き起こすといわれている⁴⁾。</p> <p>○ラメルテオンの効果 ラメルテオンは、体内時計の機能を担う視床下部視交叉上核のメラトニン受容体に作用して睡眠中枢を優位に導くため、覚醒中枢の抑制による薬剤と異なり、自然に近い生理的睡眠を誘導する薬剤である。不眠症患者が就寝前に服用すると、入眠潜時の短縮及び総睡眠時間の増加といった睡眠改善効果を示す。</p> <p>○ラメルテオンの安全性 医療用睡眠薬において、唯一向精神薬や習慣性医薬品に指定されておらず、投与制限も設けられていない。 本剤は、ベンゾジアゼピン受容体には作用しないため、反跳性不眠及び退薬症候、認知機能への影響、奇異反応、筋弛緩作用及び記憶障害等の副作用が認められず、また、耐性、乱用や依存が起こらないことが明らかにされている。</p> <p>○ラメルテオンの OTC 化</p>

	<p>現在、OTC 医薬品の睡眠改善薬はジフェンヒドラミン及び漢方製剤が承認されている。ジフェンヒドラミンはヒスタミン H₁ 受容体作動薬であり、脳内のヒスタミン神経系に作用して催眠効果を生じさせるが、その作用に固体差が大きく、早期の耐性発現で安定した睡眠形成が難しいことが知られている。また、半減期が長く、持ち越し効果や体重増加、抗コリン作用による排尿困難など副作用にも注意が必要である。一方、漢方製剤においても一般的な不眠に対する効果は限定的であり、慎重に用いる必要があるとされている。</p> <p>従って、異なる作用機序を持つ本剤の OTC 化は、新たな選択肢として睡眠課題で悩む生活者の QOL を改善する上で有用と考える。</p> <p>○ラメルテオンの OTC 化における効能又は効果</p> <p>本剤の効能・効果は、医療用ラメルテオンの効能又は効果の読み替えによる「寝つきが悪い」に加え、承認申請時の臨床試験及び製造販売後調査（使用成績調査）より「眠りが浅い」症状を緩和する効果も認められている。</p> <p>これらより、OTC における効能・効果は、既承認の OTC 睡眠改善薬での範囲内である「一時的な不眠の次の症状の緩和：寝つきが悪い、眠りが浅い」とすることが妥当と考える。</p> <p>なお、これらの症状は販売時のセルフチェックシート等により自分の症状を生活者自身が判断できるものである。</p>
<p>関連するガイドライン等</p>	<p>○睡眠障害の対応と治療ガイドライン（第 3 版）</p> <p>○睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン（2013 年 10 月 22 日改訂）</p>
<p>その他</p>	<p>○OTC 化に際した適正使用の確保</p> <p>下記のとおり、ラメルテオンの OTC 化に際して課題となる過量投与及び依存性・乱用の問題はないと考えられる。しかしながら、生活者が安全かつ適正に使用いただくために、以下のような対応が考えられる。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・情報提供資料及びセルフチェックシートにより、生活者自身が症状を確認することで、薬剤師の指導のもと本成分の適正使用の確保ならびに受診勧奨を行う。 ・漫然とした使用を防止するため、医療用ラメルテオンで規定されている用法及び用量に関連する使用上の注意を踏まえ、服用期間を 2 週間までとし、製品の最大容量を 14 日分までとする。 <p>1) 過量投与について^{1,8)}</p>

	<p>臨床試験において、承認用量8mgの20倍量（160mg）を投与した際にも大幅な安全性プロファイルの変化は認められていない。</p> <p>非臨床試験では、概略の致死量が2,000mg/kg以上であり、体重60kgのヒトに換算すると約120,000mg以上、錠数にして15,000錠以上となり、これを一度に服用することは困難である。また、無毒性量における血中濃度は、承認用量をヒトに投与した際の血中濃度を130倍以上上回っている。</p> <p>2) 依存性・乱用について¹⁾</p> <p>非臨床試験において、ラメルテオンに精神・身体依存形成能はないことが示唆されている。鎮静剤の薬物乱用の既往者14例（年齢：19～50歳）を対象に薬物嗜好性試験を行った結果、ラメルテオンは臨床用量の20倍である160mgにおいてもプラセボ投与群と比較して有意な差（嗜好性）は認められなかった。また、本剤は鎮静作用を持たないため、乱用等の不適正使用の可能性は低いと考えられる。</p>
--	--

3. 候補成分の欧米等での承認状況

欧米等6か国での承認状況	一般用医薬品としての承認状況		
	<input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等6か国での承認内容〕		
		欧米各国での承認内容（関連する箇所に下線）	
	英国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
用法・用量			
備考			
独国	販売名（企業名）		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
米国	販売名（企業名）		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		

	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪州	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
医療用医薬品としての承認状況 ¹⁾			
<input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州			
〔備考〕			
<p>米国での承認は 2005 年 7 月 22 日である。また、その他の国では、台湾（承認年月日：2012 年 11 月 12 日）、ブラジル（承認年月日：2017 年 6 月 12 日）にて承認されている。</p> <p>なお、米国における「効能又は効果」及び「用法及び用量」は日本の承認事項と異なり、以下の通り。</p> <p>【効能・効果】 入眠困難の特徴を有する不眠症</p> <p>【用法・用量】 ロゼレム8mg を就寝前30 分以内に投与する。</p>			
食品、サプリメント等としての販売状況			
<input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州			
〔備考〕			
<p>本剤の類似成分であるメラトニンは、米国等で睡眠改善を目的としたサプリメントとして販売されている。</p>			

参考資料一覧

- 1) ロゼレム錠 8mg 医薬品インタビューフォーム 2020 年 7 月改訂（第 9 版）
- 2) ロゼレム錠 8mg 再審査報告書
- 3) 睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン（2013 年 10 月 22 日改訂）
- 4) 睡眠障害の対応と治療ガイドライン（第 3 版）
- 5) 標準的神経治療：不眠・過眠と概日リズム障害（日本神経治療学会治療指針作成委員会編）
- 6) Lighting Res. Technol. 2016; 48: 966–975.

- 7) 睡眠薬の適正使用・休薬ガイドライン
- 8) ロゼレム 申請資料概要（武田薬品工業株式会社）

<海外添付文書>

- 1) 英国
- 2) 仏国
- 3) 独国
- 4) 米国
- 5) 加国
- 6) 豪州



※2020年5月改訂(第10版)
*2019年10月改訂

メラトニン受容体Aゴニスト

日本標準商品分類番号 87119

処方箋医薬品^(注1)

ロゼレム錠 8mg

「タケダ」

Rozerem® Tablets 8mg.

ラメルテオン錠

承認番号	薬価収載	販売開始
22200AMX00295	2010年6月	2010年7月
*再審査結果		2019年6月

貯法：室温保存
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること。
(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。)

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (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)

【組成・性状】

1錠中の有効成分	ラメルテオン 8mg		
剤形	うすいだいみみの黄色のフィルムコーティング錠		
識別コード	△ 157		
形状	上面	下面	側面
直径(mm)	7.1		
厚さ(mm)	3.6		

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、黄色三酸化鉄

【効能・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)

【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。

<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]

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - (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。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の影響が翌朝以後に及び、眠気、注意力・集中度・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可否を検討すること。(「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。

3. 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。

(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)	本剤の最高血中濃度が顕著に上昇すると報告があり、併用により本剤の作用が強くなるおそれがある。	本剤の主な肝薬物代謝酵素であるCYP1A2を強く阻害する。また、CYP2C9、CYP2C19及びCYP3A4に対する阻害作用の影響も考えられる。

(2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP1A2阻害剤 キノロン系抗菌薬等	本剤の作用が強くなる可能性がある。	フルボキサミンマレイン酸塩との併用で顕著な本剤の血中濃度上昇が報告されており、その他のCYP1A2阻害剤との併用においても、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP2C9阻害剤 フルコナゾール(アゾール系抗真菌薬)等	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。	

注1) 処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

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。

4. 副作用

* 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。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。

(1) 重大な副作用

アナフィラキシー(蕁麻疹、血管浮腫等)(頻度不明^{注2)})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2) 外国での製造販売後の報告による

(2) 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3)}
** 5) その他	倦怠感	自殺企図

注3) 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。

5. 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)

6. 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。]

7. 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)。

8. 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)

9. 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。]

10. 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/日以上に於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/日以上に於いて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/日以上に於いて肝腫瘍の発現増加がみられた。

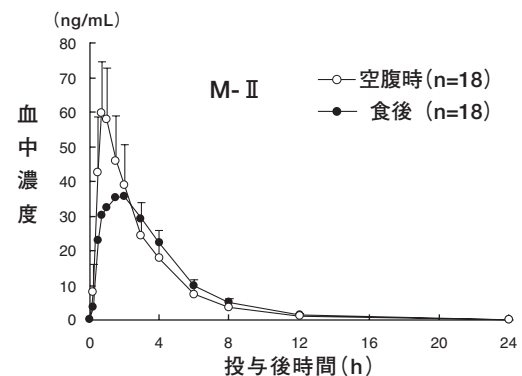
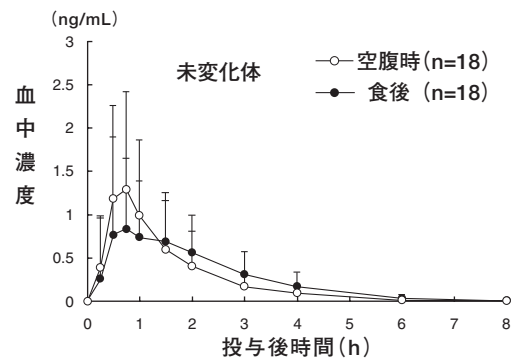
【薬物動態】

1. 血中濃度¹⁾

健康成人(18例)に1回8mgを空腹時又は食後に単回経口投与した時の未変化体及び主代謝物M-IIの血中濃度の推移は図のとおりである。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。

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

平均値 ± 標準偏差、* 中央値



2. 尿中排泄

健康成人に1回8mgを朝食下で単回経口投与した時、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。¹⁾ なお、外国健康成人男子に1回16mg^{*}(標識体)を単回経口投与した時、グルクロン酸抱合体として84%が尿中に排泄された。²⁾

3. 反復投与時の薬物動態³⁾

健康成人(8例)に1回8mgを夕食3時間後に1日1回7日間経口投与した時、投与7日目の未変化体のC_{max}及びAUC₀₋₂₄は、投与1日目と比較してそれぞれ31及び16%増加し、投与7日目の

M-IIのC_{max}及びAUC₀₋₂₄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。

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

平均値±標準偏差

4. 代謝⁴⁾

ラメルテオンは体内で酸化によりM-I、M-II、M-III、M-IV、M-VII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。M-IIのヒトMT₁及びMT₂受容体に対する親和性は未変化体の約1/10及び約1/5であり、アゴニスト活性は約1/17及び約1/28である。

5. 高齢者における薬物動態(16mg*投与時のデータ)⁵⁾

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。

6. 肝機能障害患者における薬物動態(外国人16mg*投与時のデータ)⁶⁾

軽度、中等度の肝障害患者における未変化体のC_{max}、AUC₀₋₇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}、AUC₀₋₇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。

7. 腎機能障害患者における薬物動態(外国人16mg*投与時のデータ)⁷⁾

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おける未変化体及びM-IIのC_{max}、AUC₀₋₇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。

8. 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つ

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。

(6)ドネベジル

健康成人(22例)を対象に、ラメルテオン8mgをドネベジル(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、ドネベ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。

(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*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。

(8)テオフィリン

健康成人(18例)を対象に、ラメルテオン32mg*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AUC₀₋₇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。

(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。

(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。

(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*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。

(12)セルトラリン

健康成人(24例)を対象に、ラメルテオン8mgをセルトラリン(CYP2D6阻害剤)1日1回50mgの13日間反復経口投与の13日目に併用投与したとき、単独投与時と比較してC_{max}及びAUC_{0-inf}は未変化体でそれぞれ約43及び23%、M-IIでそれぞれ約18及び2%減少した。一方、セルトラリン1日1回50mgをラメルテオン16mg*の13日間反復経口投与の13日目に併用投与したとき、セルトラリンのC_{max}及びAUC_{0-inf}はそれぞれ約15及び11%増加した。

(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*とオメプラゾール(CYP1A誘導剤、CYP2C19基質)1日1回40mgを7日間反復経口投与したとき、単独投与時と比較してC_{max}及びAUC₀₋₇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。

(14)ジゴキシン

健康成人(20例)を対象に、ラメルテオン16mg*をジゴキシン1日1回0.2mgと11日間反復経口投与したとき、単独投与時と比較してジゴキシンのC_{max}及びAUC₀₋₇はそれぞれ約9及び3%減少した。

(15)ワルファリン

健康成人(22例)を対象に、ラメルテオン16mg*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。

(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^{*}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。

(※承認用量は1回8mgである。)

【臨床成績】

1. 第Ⅱ相試験⁸⁾

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。

2. 第Ⅱ/Ⅲ相試験⁹⁾

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ヵ月に精神疾患(統合失調症、うつ病等)、薬物依存等の既往がある患者は除外)とした二重盲検比較試験において、投与1週後の睡眠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¹⁰⁾

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ヵ月に精神疾患(統合失調症、うつ病等)、薬物依存等の既往がある患者は除外)とした二重盲検比較試験において、投与1週後の睡眠日誌による自覚的睡眠潜時は本剤(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週後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¹¹⁾

慢性不眠症患者190例(年齢:21~81歳、中央値47歳)を対象(ただし、過去12ヵ月に精神疾患(統合失調症、うつ病等)、薬物依存等の既往がある患者は除外)とした長期投与試験において、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 ± 27.34	38.83 ± 29.11

平均値 ± 標準偏差

5. 臨床薬理試験(呼吸抑制に及ぼす影響)¹²⁾

軽度又は中等度の閉塞性睡眠時無呼吸患者(外国人)に対する16mg^{*}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。

(※承認用量は1回8mgである。)

【薬効薬理】

1. 作用機序

ラメルテオンは、メラトニンMT₁及びMT₂受容体に対する高い親和性を有するメラトニン受容体アゴニストであり、ヒトメラトニンMT₁及びMT₂受容体に対する親和性(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IC₅₀値はそれぞれ21.2pmol/L及び

53.4pmol/Lである。¹³⁾ ラメルテオンはGABA_A受容体をはじめとするGABA、セロトニン、ドパミン、ノルアドレナリン及びアセチルコリンなどの神経伝達物質受容体に対して、10μmol/Lの濃度で検出可能な親和性を示さない。¹³⁾

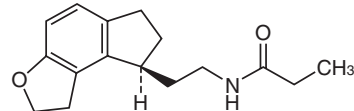
2. 睡眠に対する作用

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。¹⁴⁾

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。¹⁵⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

化学構造式:



一般名: ラメルテオン(Ramelteon) [JAN]

化学名: N-[2-[(8S)-1,6,7,8-Tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl]ethyl]propanamide

分子式: C₁₆H₂₁NO₂

分子量: 259.34

融点: 115.9℃

性状: ラメルテオンは白色~黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。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。

【包装】

100錠(10錠×10)、500錠(バラ)

【主要文献】

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

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

武田薬品工業株式会社 くすり相談室

〒103-8668 東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号

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)

製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

000-K

D2

< 日本神経学会 見解 >

スイッチOTC医薬品の候補成分に関する見解

1. 候補成分に関連する事項

候補成分 の情報	成分名 (一般名)	ラメルテオン
	効能・効果	一時的な不眠の次の症状の緩和：寝つきが悪い、眠りが浅い

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関する事項

スイッチ OTC 化の 妥当性	<p>1. OTC とすることの妥当性について</p> <p>臨床的な使用経験から比較的安全な薬剤ではあるが、医師の管理下で使用すべき薬剤であり、スイッチ OTC 化は妥当ではない。</p> <p>〔上記と判断した根拠〕</p> <p>【薬剤特性の観点から】</p> <p>ラメルテオンは、CYP1A2 阻害作用のある薬剤(フルボキサミンマレイン酸塩：ルボックス/デプロメール)との併用は禁忌であり、肝機能障害のある患者では血中濃度上昇が生じ得るため、その使用は医学的管理を要する。特に不眠は高齢者において有病率が高く、多剤服用下の高齢者では CYP1A2 に関連する併用注意薬服用者もあり得る。SSRI との併用で血中濃度の上昇がみられる場合がある。</p> <p>【対象疾患の観点から】</p> <p>「不眠、寝つきが悪い」が主訴であっても、うつ病、統合失調、神経症、睡眠時無呼吸症候群、ムズムズ足症候群、ストレス、PTSD など様々な疾患を背景とすることが多く、まず十分な問診と必要な検査による正確な診断が必要で、本剤による漫然とした対応では基礎疾患の増悪が懸念される。投与する場合でも肝機能を適宜評価し、睡眠衛生指導等も行いながら治療することが求められ、OTC 化による self medication の推進は適切ではない。</p> <p>【適正販売、スイッチ化した際の社会への影響の観点から】</p> <p>自然物質のメラトニンと混同され安全な薬剤との誤解から、効果が得られない患者の過剰内服、漫然とした服用につながる可能性が懸念され、過剰服用による性腺抑制作用等副作用についても注意を要する。</p> <p>2. OTC とする際の留意事項、課題点について</p> <p>〔上記と判断した根拠〕</p> <p>上記の通り。</p> <p>3. その他</p> <p>なし</p>
備考	

< 日本精神神経学会 見解 >

スイッチOTC医薬品の候補成分に関する見解

1. 候補成分に関連する事項

候補成分 の情報	成分名 (一般名)	ラメルテオン
	効能・効果	不眠症における入眠困難の改善

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関連する事項

スイッチ OTC 化の 妥当性	<p>1. OTC とすることの妥当性について</p> <p>否</p> <p>下記の理由より、ラメルテオンのスイッチ OTC 化は不適切であり、今後も医師の診察・処方が必須と考える。</p> <p>【薬剤特性の観点から】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・各種ガイドラインにも明示されているように、不眠の改善には睡眠衛生指導がまず重要であり、更に補助が必要な場合にのみ薬剤を使用することが推奨されている。衛生指導無しでの服薬は想定通りの効果を得られない可能性が高い。添付文書でも、「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」とされている。 ・フルボキサミンとの併用が禁忌になっており、消費者がそれを知らずに併用してしまう恐れがある。 <p>【対象疾患の観点から】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・成人の約 30%が不眠症状を有し、約 7%が慢性不眠症に罹患している。このように不眠の頻度は高く、いわゆる二次性不眠が多くかつその原因は多様で、鑑別には医師の診察を要する。 ・特に留意すべきは、不眠症は精神疾患に併存する頻度が高い点である。添付文書でも指摘されているように、ラメルテオンは精神疾患に随伴する睡眠障害に対する有効性は確認されていない。医師の診察なしに本剤によりセルフメディケーションを行っても不眠の改善が得られないばかりか精神症状の悪化が危惧される。 ・慢性不眠症状は睡眠関連呼吸障害やレストレスレッグス症候群などの症状として出現することが多く、その場合、本剤によりセルフメディケーションを行っても改善は期待できない。
-----------------------	--

【適正販売、スイッチ化した際の社会への影響の観点から】

- ・乱用や過量服薬、レイプドラッグとしての使用など、不適切使用される恐れがある。
- ・不眠に適用のある複数の薬剤の中から、症状と原因により適切な選択をしなければ十分な効果は得られない。市販の睡眠導入薬（ジフェンヒドラミンなど）によって不眠が悪化してしまった患者、すでに医療機関で睡眠薬を処方されている患者が市販の睡眠導入薬を購入して追加服用するなど不適切な使用をしている患者に出会う経験が少なくない。

〔上記と判断した根拠〕

1. ロゼレムインタビューフォーム（改訂第4版）．2020年7月改訂（第9版）
2. 「睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン」平成24年度厚生労働科学研究・障害者対策総合研究事業「睡眠薬の適正使用及び減量・中止のための診療ガイドラインに関する研究班」および「日本睡眠学会・睡眠薬使用ガイドライン作成ワーキンググループ」が作成
3. 日本うつ病学会治療ガイドライン II. うつ病（DSM-5） / 大うつ病性障害 2016.
4. Ohayon MM, Roth T. Place of chronic insomnia in the course of depressive and anxiety disorders. J Psychiatr Res. 2003;37:9-15.
5. Qaseem A, Kansagara D, Forcica MA, Cooke M, Denberg TD. Management of Chronic Insomnia Disorder in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2016;165:125-133.
6. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. J Clin Sleep Med. 2017;13:307-349. doi: 310.5664/jcsm.6470.

2. OTC とする際の留意事項、課題点について

〔上記と判断した根拠〕

3. その他

備考	
----	--

< 日本臨床内科医会 見解 >

スイッチOTC医薬品の候補成分に関する見解

1. 候補成分に関連する事項

候補成分 の情報	成分名 (一般名)	ラメルテオン
	効能・効果	一時的な不眠の緩和

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関する事項

スイッチ OTC 化の 妥当性	<p>1. OTC とすることの妥当性について</p> <p>【薬剤特性の観点から】 安全性は比較的高く OTC 化は可能な薬剤と考える。</p> <p>【対象疾患の観点から】 不眠はうつ病など疾患の早期症状の場合もあり OTC 化により発見が遅れてしまう可能性は否定できない。</p> <p>【適正販売、スイッチ化した際の社会への影響の観点から】 問題点としてはオーバユースと薬剤師によるチェック機能の必要性が挙げられる。</p> <p>[上記と判断した根拠] OTC 化することにより過剰に服用した際に比較的安全性が高い薬剤とはいえ副作用が生じる可能性があり、また実地において薬剤師によるお薬手帳でのチェックも必ず必要となると考える。</p> <p>2. OTC とする際の留意事項、課題点について 患者によっては眠剤をすでに処方されている方も多く、オーバユースに繋がる可能性がある。</p> <p>[上記と判断した根拠] 医療現場ではお薬手帳は普及されているが OTC についてもその情報が共有できるようにしていく必要性を考える。</p> <p>3. その他</p>
備考	