

候補成分のスイッチ OTC 化に係る課題点とその対応策について

1. 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. 課題点とその対応策についてのこれまでの主な意見（ディスカッションペーパー）

※網掛け：パブリックコメントで御提出頂いた御意見のうち新たな課題点及び対応策を追記

スイッチ OTC 化する上での課題点等	課題点等に対する対応策、考え方、意見等
【薬剤の特性について】 ○ フルボキサミンマレイン酸塩との併用禁忌である。併用注意薬など相互作用が非常に多い薬である。 ○ 本剤は臨床試験において、投与後 2 日間で有用性が認められており、客観的な睡眠潜時にはプラセボに対して有意に改善するとされているが、実臨床では短期間で効果が見られる薬ではなく、ある程度使用経験を有しないと、この薬を適切に使用することは非常に難しい。患者サイドからみると睡眠薬はやめたくない薬の一つであり、セルフメディケーションの推進に資する薬とは到底思えない。 【対象疾患と適正使用について】 ○ 「不眠、寝つきが悪い」が主訴であっても、うつ病、精神疾患等、様々な疾患を背景とすることが多く、できるだけ早く正確な診断の下に生活指導等を行い、あるいはその疾患に合った治療をしていくというのが重要である	○ 将来的にも課題の解決はきわめて困難ではないか。 ○ 併用禁忌であるフルボキサミンマレイン酸塩はうつ病・うつ状態、強迫性障害、社会不安障害の治療薬であり、その疾患をもつ方は、一時的な不眠の対象外である。その他の相互作用のある薬剤を服用している方と同様に、薬剤師が販売時にチェックリストを用いて確認することで適正使用を確保できると考える。（パブリックコメントで提出された意見） ○ 適応範囲は、既承認の睡眠改善薬と同様の一時的な不眠であり、不眠症の診断を受けた人は使用しないことが原則となっている。一時的な不眠は、患者の自覚症状に基づいてガイドラインに規定されており、その原因はストレス等で

が、それを延ばしてしまう可能性がある。

- 不眠の原因となっている原疾患の存在を常に念頭におき、正確な診断をする必要がある。不眠につながる重要な疾病はいくつもあり、医療機関への受診が必須である。

原発性不眠症は、不眠を訴えている成人の約20%であり、それを超える30%程度の方は、うつ病や不安障害、アルコール依存などの精神疾患がベースにある。倦怠感や不眠は自覚できても、精神症状を自覚することは難しく、臨床現場においても誤診がよくあり、薬局や使用者本人が判断できるか懸念がある。

また、OTC化する際は、どのような方を対象に販売するべきかイメージする必要があるが、この薬については医師を介さずに適正に使用することは難しい。

- 正確な診断が必要で、漫然と使う、あるいはセルフメディケーションでやることで基礎疾患の増悪あるいは精神症状の悪化の危惧があり、あくまでも医師の管理下で行うべきである。

【販売体制及びOTCを取り巻く環境について】

- メラトニンと混同され過剰服用により副作用が発生する懸念がある。
- 乱用、レイプドラッグとしての使用など、不適切使用が懸念され、慎重な取扱いが必要であり、現時点でのOTC化には賛同できない。仮にOTC化されるにしても、鑑別診断や睡眠衛生指導をどう担保するか、また、不適切使用の対処について慎重に検討する必要がある。

【その他】

- 不眠で悩んでいる方が多い状況で、本剤のような不眠に関する薬がOTC化される時代が来なければ、ニーズはなかなか満たされない。

あり、必ずしも医師の診断を直ちに受ける必要があるような背景を持つものを意味しているのではないと考える。この適応範囲を、薬局で薬剤師がチェックシート等を用いて適切に指導・判断することにより、短期間使うことには有用性がある。それで改善が見られなければ、直ちに受診を勧奨するという工夫で対応可能と考える。(短期的課題)

- 非臨床試験で精神・身体依存性の形成能はないとされ、臨床的にも例数は少ないが、臨床用量の20倍である160mgでもプラセボに対して有意差はないとされていることから、ベンゾジアゼピン等受容体作動薬とは異なる。
- 乱用の対策については、製造販売業者が対策まで用意してほしい。(短期的課題)

- 各学会、専門の先生方が国民に対して、不眠にどう対応するのかという教育、啓発を行い、リテラシーを上げていくという過程で、本剤の

本剤かどうかはともかく、いつかはそういう時代が来て、それをきちんと薬局でも対応できるような制度を整えるべきと感じる。	位置づけを国民も理解できるようになると考える。(中長期的課題)
スイッチ OTC 化のメリット等	
○ よく眠れるという健康食品やグッズは、多く市場に出回っており、それが高価な健康食品や消費者被害につながる可能性があるという懸念の中で、手に入れやすさから安易に買ってしまう消費者はいるのではないか。睡眠薬のスイッチ OTC 化は現時点では厳しいのではないかと思う一方、これだけ健康食品が氾濫している中で、信頼できる薬があるというのは意義があるとも思われる。	

- ※ 短期的課題：短期的に対応が可能と考えられる課題
 中長期的課題：長期的な議論を要すると考えられる課題

**「候補成分のスイッチ OTC 化に係る検討会議での議論」
に対して寄せられた御意見等について**

令和 4 年 7 月 22 日（金）から令和 4 年 8 月 20 日（土）まで御意見を募集したところ、ラメルテオンに関して 6 件の御意見が提出された。お寄せ頂いた御意見は以下のとおり。

No.	提出者等	御意見
1	個人	意見 ラメルテオンのスイッチ OTC 化に賛成。 急な環境の変化や、旅行など生活リズムの崩れなどによる「眠ろうとしても眠れない」という一時的な軽度な不眠や不眠に対する不安は、多くの人が経験しており、薬局で薬剤師に相談される方も多い。 薬剤師による相談で軽度で一時的な睡眠障害と判断される場合は OTC の活用でのセルフメディケーションによりこのような睡眠のリズムを基に戻す作用の医薬品は一時的な不眠の症状を改善し、睡眠習慣の改善を促すこと、また、不眠症状が長く続いていたり、睡眠障害に様々な理由が疑われる場合は適切に医療機関への受診勧奨を行うことができる機会となることから、一時的な不眠に対するセルフメディケーションの意義は大きいと考える。 意見の理由・根拠等 現在、市販している睡眠改善剤（ジフェンヒドラミン製剤）は、アレルギーを抑える抗ヒスタミン薬の副作用である眠気を睡眠改善に転用したものである。高齢者に多い緑内障や前立腺肥大症の人は使用できず、市販の風邪薬や鼻炎薬にも同じ成分や同種同効薬が入っている場合があり、併用ができない為、店頭では注意が必要である。 また過量の服薬により翌日の眠気や酩酊感が起こり、薬物依存にもなりやすいためかなり注意をはらっており、繰り返し購入する生活者には不眠外来など医療機関への受診勧奨や販売の中止をおこなっている 今回議論されているラメルテオンが作用するメラトニンはすでにサプリメントとして国内外で多く販売され活用されており安全性が実証されている。ラメルテオンは向精神薬と異なり、メラトニン受容体に働き、メラトニン作動薬として自然な生理的作用により睡眠状態を促す薬剤であり、依存性も極めて少なく、半減期も短く安全性の面からもスイッチ OTC 化には問題ないと考える。このような作用機序の異なる薬剤がスイッチ OTC 化されることで、生活者にとって一時的な軽度の不眠に対する選択肢の幅を広げることが出来、国の政策として推進が望まれているセルフメディケーションの一助に繋がると考える。 スイッチ OTC 化にあたっては、漫然とした継続使用の懸念も考えられるが、薬局

		店頭において、日常ラメルテオンのみでなく向精神薬を処方された不眠症の患者に対して、薬剤師が併用薬の確認、依存性や過量服薬、自殺企図などと共に健康状態を確認して必要時は医師へのトレースなど適切な服薬指導を行っており、このラメルテオンについては睡眠指針に基づき要指導医薬品として適正に使用していくことには問題ないと考えられる。実際にこれら商品の販売に当たっては、一時的な軽度の不眠との鑑別ともに、適切な指導と受診勧奨により対応できる。 今回のコロナ感染下で医療が逼迫する中で全て医療に任せるのみでなく生活者にとってこのような薬剤は幅広い選択肢ができるよう前向きに取り組んでほしい。
2	個人	病院に行くほどではないが、一年に数回眠れないときがあるのでドリエルを使うことがあるが、効果が強いと感じる時がある。安全で自然な睡眠が得られる薬を薬局で買えるとうれしいので、スイッチ OTC 化してほしい。
3	個人以外	【意見、その理由・根拠等】 スイッチ OTC 化することに賛成する。 評価検討会議で出された課題等については、以下のように考える。 ○薬剤の特性について <意見> 本剤は、投与 2 日間で客観的な睡眠潜時に改善効果があり、睡眠一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自然な睡眠をもたらす。このように OTC として承認されている睡眠改善剤（ジフェンヒドラミン塩酸塩）と異なった特徴を有することは、一時的な不眠で悩む生活者にとって、自身の状態に合わせた薬剤を選択できる点で OTC 化の意義は大きいと考える。さらに、販売時の薬剤師のコンサルティングにより自身の症状を理解する機会が得られることは、生活者にとっても有意義である。 なお、眠れないとの自覚症状に基づいて、服用・中止を生活者自らが判断できるため、OTC としての要件も十分に満たすと考える。 また、睡眠改善剤の主薬であるジフェンヒドラミン塩酸塩は、閉塞性隅角緑内障および前立腺肥大等下部尿路の閉塞性疾患のある患者には禁忌となっているが、一時的な不眠に対するセルフメディケーションにおいて、適正使用がなされている。本剤についても、併用禁忌であるフルボキサミンマレイン酸塩はうつ病・うつ状態、強迫性障害、社会不安障害の治療薬であり、その疾患を持つ方は、一時的な不眠の対象外である。その他の相互作用のある薬剤を服用している方と同様に、薬剤師が販売時にチェックリストを用いて確認することで適正使用を確保できると考える。 <その理由・根拠等> 本剤は、承認申請時の臨床試験成績において、下記のとおり投与後 2 日間および投与後 7 日間での有効性が確認されており、OTC 医薬品の適用範囲である「一時的な不眠」の改善に対して有用であると考ええる。 ・第 2 相プラセボ対照二重盲検クロスオーバー比較試験

	慢性不眠症患者（65 例）を対象とした臨床試験において、1 日 1 回 8mg（就寝 30 分前投与）2 日間の投与により、客観的睡眠潜時（睡眠開始までの時間）が、プラセボに対して有意に改善された。 ・第 3 相プラセボ対照二重盲検比較試験 慢性不眠症患者（971 例）を対象とした臨床試験において、1 日 1 回 8mg（就寝 30 分前投与）7 日間の投与により、自覚的睡眠潜時（睡眠開始までの時間）および自覚的総睡眠時間が、プラセボに対して有意に改善された。 また、「寝つき」、「全睡眠時間」、「睡眠の質」および「有用度」の自覚的パラメータについても、有意な改善が確認された。 ○対象疾患と適正使用について <意見> 2003 年 4 月に睡眠改善剤（ジフェンヒドラミン塩酸塩）が発売されて以降、一時的な不眠を適応範囲とするセルフメディケーションは 19 年以上の実績があり、不眠症に対する受診勧奨も含め、適正使用がなされている。本剤についても、医療用医薬品を取り扱う薬剤師が、チェックリストをもって対応することで、一時的な不眠に対して適切な指導・判断ができ、不眠症や精神疾患罹患の恐れがある生活者に対しても受診勧奨ができることから、適正使用の面で問題とならないと考える。 <その理由・根拠> 睡眠薬の適正使用・休薬ガイドラインにおいて、睡眠改善剤（ジフェンヒドラミン塩酸塩）の適用範囲である一時的な不眠は、下記のとおりとされている。 ・一時的な不眠とは、患者の自覚症状に基づいて、旅行や心配事などで数日程度眠れないことを指す。 一方、不眠症は、眠れないことのために日中の眠気や倦怠感など心身の不調がでた時に診断される。睡眠障害国際分類第 3 版（International Classification of Sleep Disorders, Third Edition: ICSD-3）においては、 1. 眠る機会や環境が適切であるにもかかわらず、 2. 睡眠の開始と持続、安定性、あるいは質的に持続的な障害が認められ、 3. その結果、何らかの日中の障害をきたす場合に不眠症と定義される。 すなわち、入眠困難や睡眠維持困難などの不眠症状の存在だけでは不眠症と診断されず、これらによって日中の機能障害が生じて初めて不眠症と診断される。 現状においても不眠症と診断された方、不眠症状が続く場合は OTC の適用範囲外であり、医療機関を受診することとされている。薬剤師は、上記の症状についてチェックシート等を用いることで適切に指導・判断でき、かつ OTC 対象外の生活者に対しても受診勧奨ができると考える。 ○販売体制及び OTC を取り巻く環境について <意見>
--	--

		本剤は、依存性、反跳現象、翌朝の認知機能への影響、奇異反応、筋弛緩作用および記憶障害惹起作用は認められない安全性の高い薬剤であり、その薬剤特性から乱用や悪用に供する薬剤ではないと考える。 さらに本邦において、メラトニンは「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）」として規定されており、健康食品として販売できない。本剤を OTC 医薬品とし、適正使用を図ることで、不適切な健康食品（メラトニンを含む）の使用も防ぐことができると考える。 <その理由・根拠等> 本剤は下記の薬剤特性上、依存性・乱用の懸念はなく、仮に性犯罪等への悪用をされた場合においても、犯罪者が期待する効果は得られ難いものとする。 ○乱用 非臨床試験において、本剤に精神・身体依存形成能はないことが示唆されている。臨床試験においては、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、本剤は臨床用量の 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極めて低いと考えられる。 ○悪用 本剤は、医療用医薬品の睡眠薬（例えば、ベンゾジアゼピン受容体作動薬等）のように筋弛緩作用、記憶障害および認知機能への影響等の副作用が認められない。したがって、脱力やふらつき等の身体活動性の低下は起こらない（身体抵抗力が維持される）と考えられる。 また、本剤には記憶障害は認められておらず、さらに、臨床試験成績より本剤の睡眠潜時の短縮効果は用量 8mg 以上ではプラトーになり、過量投与しても効果の増強（用量反応性）は認められていない。 以上を踏まえ、本剤が医療用医薬品として発売されて以降（2010 年—2021 年）、薬物耐性、薬物乱用および薬物依存の副作用について、独立行政法人・医薬品医療機器総合機構の「副作用が疑われる症例報告」ならびに「副作用救済給付に係る副作用報告」への報告は認められていない。したがって、スイッチ OTC 化にあたり、乱用・悪用の懸念は小さいと考えられる。
4	個人	ラメルテオンのスイッチ OTC 化に賛成である。 昨今、睡眠の改善を訴求するサプリメントの販売が増えている。長時間のインターネットや SNS などによる生活リズムの乱れなどが原因となり、睡眠に悩みを持つ人が増えていると考えられる。 ラメルテオンはメラトニン受容体に作用し、体内時計を調節し自然な睡眠を促す薬であり、睡眠改善剤として市販されているジフェンヒドラミン製剤と作用機序や副作用等が異なる。睡眠に悩みを持つ人が薬剤師に相談し、健康状態にあった薬を選択できること、この際に適切な受診勧奨の機会となる点からもスイッチ OTC 化

		の意義は高いと考える。 また、ラメルテオンは、依存性が極めて少なく、せん妄が起りにくいという特徴があり、安全性の面からも OTC に適している。
5	個人	ラメルテオンには、現代人に多い睡眠障害の中でも入眠障害の効能がある点で、スイッチ OTC 化に賛成する。今現在、OTC 医薬品では睡眠改善薬としての抗ヒスタミン薬や漢方薬しか選択肢がなく、セルフメディケーションの幅を広げることになり評価できる。ただし、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有効性及び安全性は確立していないので、薬剤師による適切な指導が必要とされる。また現在の日本では不眠症に対する認識・教育が十分とは言えず、乱用や犯罪などに使われる等社会的課題は残る。
6	個人	御意見： >フルボキサミンマレイン酸塩との併用禁忌である。併用注意薬など相互作用が非常に多い薬である。 ・こんな時ばかり添付文書上の相互作用を気にするのはやめていただきたい。臨床的に相互作用に特に注意が必要な薬ではない。 ・実臨床でラメルテオン処方する時、本当に相互作用を考慮している臨床医がどれほどいますか？ ・国内で気をつけなければならないのは実質フルボキサミンマレイン酸塩だけです。 御意見の理由、根拠等： ・添付文書 ・Lexicomp® 薬物相互作用 Ramelteon 御意見： >「不眠、寝つきが悪い」が主訴であっても、うつ病、精神疾患等、様々な疾患を背景とすることが多く、できるだけ早く正確な診断の下に生活指導等を行い、あるいはその疾患に合った治療をしていくというのが重要であるが、それを延ばしてしまう可能性がある。 ・不眠で近医にかかっても、安易にベンゾジアゼピン系やマイスリー、ひどいとハルシオンなどが処方されおしまいなのが関の山である。現状で睡眠衛生教育がとてもではないが実施できていないのに、OTC が販売されたからといって悪化するような事態は考えにくい。 御意見の理由、根拠等： 中医協総会 2019 年 6 月 26 日 「医薬品・医療機器の効率的かつ有効・安全な使用等」

	向精神薬の長期処方への対応 総 4-1 p40 向精神薬及びベンゾジアゼピン受容体作動薬等の数量の推移 https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/000522373.pdf 御意見： >乱用、レイドラッグとしての使用など、不適切使用が懸念され、慎重な取扱いが必要であり、現時点での OTC 化には賛同できない ・ラメルテオンの薬理作用上、レイドラッグになることはありえない。飲んだら睡眠導入剤のように眠気が来るような薬剤ではない ・“お薬もぐもぐ”で検索すればわかるとおり、悪用する患者に対して医師が安易に向精神薬の処方を乱発、do 処方していることが問題である。ラメルテオンが OTC 化されても関係ない。 御意見の理由、根拠等： Uptodate (Lexi-comp) Ramelteon: Drug Information 御意見： >よく眠れるという健康食品やグッズは、多く市場に出回っており、それが高価な健康食品や消費者被害につながる可能性があるという懸念の中で、手に入れやすさから安易に買ってしまう消費者はいるのではないか。睡眠薬のスイッチ OTC 化は現時点では厳しいのではないかと思う一方、これだけ健康食品が氾濫している中で、信頼できる薬があるというのは意義があるとも思われる。 ・高齢者に対して不適なドリエル（ジフェンヒドラミン）が良くて、睡眠の質を改善する安全なラメルテオンの OTC 化を拒否するのは筋が通らない。 ・販売に際しラメルテオンがこういった性質の薬剤であるか、睡眠衛生教育も含めて説明を行えば問題がない。医科で泌尿器系トラブルにより不眠を訴えているのに安易にレンドルミンやマイスリーなど処方されているケースも多々あり、泌尿器科への受診勧告にも繋げられる ・そもそも医科で睡眠薬を出す際に適切な睡眠衛生教育がなされている例は全体の何%か？いまだかつてきちんと説明を受けたとする患者に遭遇したことがない。逆に薬局等で適切な睡眠衛生教育がなされ、安易なベンゾジアゼピン処方へ到ることを防ぐことができるのではないか 御意見の理由、根拠等： MSD マニュアル 高齢者において注意を要する薬剤カテゴリー
--	---

		御意見： >ある程度使用経験を有しないと、この薬を使いこなすのは非常に難しい。 ① 寝る直前ではなく 1-2 時間前に飲みましょう ② すぐに眠気が来る薬ではありません ③ しばらく継続して飲んでみましょう これ以外必要ですか？確かに安全な眠剤と勘違いされて医科でもよく不眠時頓用やイライラしてねれない方に処方されておりますが。
--	--	---