2022年12月改訂(第２版)　　日本標準商品分類番号 87119

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2013に準拠して作成

メラトニン受容体アゴニスト

ラメルテオン錠8mg「サワイ」

RAMELTEON Tablets [SAWAI]

ラメルテオン錠

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 洋名：Ramelteon
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：2022年８月15日 薬価基準収載年月日：2022年12月９日 発売年月日：2022年12月９日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：沢井製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	沢井製薬株式会社　医薬品情報センター TEL：0120-381-999、FAX：06-7708-8966 医療関係者向け総合情報サイト：https://med.sawai.co.jp/

本IFは2022年８月作成の電子添文の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページhttps://www.pmda.go.jp/にてご確認ください。

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、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IF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(http://www.info.pmda.go.jp/)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年４回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

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、添付文書で赤枠・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。

②IF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］
①IF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。
②IF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2013」（以下、「IF記載要領2013」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2013」は、平成25年10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2013」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2013」においては、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ある。

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があり、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、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。

（2013年４月改訂）

目次

Ⅰ．概要に関する項目 1
　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 2
　１．販売名 2
　２．一般名 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 4
　１．物理化学的性質 4
　２．有効成分の各種条件下における安定性 4
　３．有効成分の確認試験法 4
　４．有効成分の定量法 4

Ⅳ．製剤に関する項目 5
　１．剤形 5
　２．製剤の組成 5
　３．懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 5
　４．製剤の各種条件下における安定性 6
　５．調製法及び溶解後の安定性 7
　６．他剤との配合変化（物理化学的変化） 8
　７．溶出性 8
　８．生物学的試験法 9
　９．製剤中の有効成分の確認試験法 9
　10．製剤中の有効成分の定量法 9
　11．力価 9
　12．混入する可能性のある夾雑物 9
　13．注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 10
　14．その他 10

Ⅴ．治療に関する項目 11
　１．効能又は効果 11
　２．用法及び用量 11
　３．臨床成績 11

Ⅵ．薬効薬理に関する項目 13
　１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 13
　２．薬理作用 13

Ⅶ．薬物動態に関する項目 14
　１．血中濃度の推移・測定法 14
　２．薬物速度論的パラメータ 16
　３．吸収 17
　４．分布 17
　５．代謝 17
　６．排泄 18
　７．トランスポーターに関する情報 18
　８．透析等による除去率 18

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 19
　１．警告内容とその理由 19
　２．禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） 19
　３．効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 19
　４．用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 19
　５．慎重投与内容とその理由 19
　６．重要な基本的注意とその理由及び処置方法 19
　７．相互作用 20
　８．副作用 21
　９．高齢者への投与 21
　10．妊婦、産婦、授乳婦等への投与 22
　11．小児等への投与 22
　12．臨床検査結果に及ぼす影響 22
　13．過量投与 22
　14．適用上の注意 22
　15．その他の注意 22
　16．その他 22

Ⅸ．非臨床試験に関する項目 23
　１．薬理試験 23
　２．毒性試験 23

Ⅹ．管理的事項に関する項目 24
　１．規制区分 24
　２．有効期間又は使用期限 24
　３．貯法・保存条件 24
　４．薬剤取扱い上の注意点 24
　５．承認条件等 25
　６．包装 25
　７．容器の材質 25
　８．同一成分・同効薬 25
　９．国際誕生年月日 25
　10．製造販売承認年月日及び承認番号 25
　11．薬価基準収載年月日 25
　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 25
　13．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 25
　14．再審査期間 25
　15．投薬期間制限医薬品に関する情報 26
　16．各種コード 26
　17．保険給付上の注意 26

XⅠ．文献 27
　１．引用文献 27
　２．その他の参考文献 27

XⅡ．参考資料 28
　１．主な外国での発売状況 28
　２．海外における臨床支援情報 28

XⅢ．備考 28
　その他の関連資料 28

Ⅰ．概要に関する項目

1．開発の経緯

ラメルテオン錠８㎎「サワイ」は、ラメルテオンを含有するメラトニン受容体アゴニストである。ラメルテオンはメラトニンMT_1/MT_2受容体に対する高い親和性を有し、睡眠・覚醒サイクルを正常化して生理的な睡眠をもたらす不眠症治療薬である。[1,2)]

本剤は、後発医薬品として下記通知に基づき、製造方法並びに規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、承認を得て上市に至った。

承認申請に際し準拠した通知名	平成26年11月21日 薬食発1121第２号
承　認	2022年８月
上　市	2022年12月

2．製品の治療学的・製剤学的特性

１）錠剤に成分名及び含量を両面ストレート印字している。

２）PTPシートに１錠単位でGS１コードを表示している。

３）PTPシートに１錠単位で成分名及び含量を両面表示している。

４）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)が報告されている(頻度不明)。

Ⅱ．名称に関する項目

1．販売名

1）和名
ラメルテオン錠８㎎「サワイ」

2）洋名
RAMELTEON Tablets ［SAWAI］

3）名称の由来
通知「平成17年９月22日 薬食審査発第0922001号」に基づき命名した。

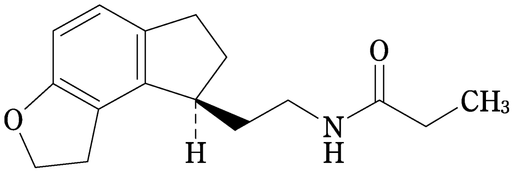
2．一般名

1）和名（命名法）
ラメルテオン（JAN）

2）洋名（命名法）
Ramelteon（JAN、INN）

3）ステム
不明

3．構造式又は示性式



4．分子式及び分子量
分子式：$C_{16}H_{21}NO_2$

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

特になし

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)外観・性状

白色～帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

2)溶解性

メタノール、エタノール(99.5)又はジメチルスルホキシドに溶けやすく、水にほとんど溶けない。

3)吸湿性

該当資料なし

4)融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

5)酸塩基解離定数

該当資料なし

6)分配係数

該当資料なし

7)その他の主な示性値

該当資料なし

２．有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

３．有効成分の確認試験法

１)紫外可視吸光度測定法
２)赤外吸収スペクトル測定法

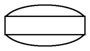
４．有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

1)剤形の区別、外観及び性状

品　名	剤　形	表 (直径mm)	裏 (重量mg)	側面 (厚さmm)	性　状
ラメルテオン錠 ８mg「サワイ」	フィルムコー ティング錠	 7.1	 約135	 3.6	うすい だいだいみの 黄色

2)製剤の物性

製剤均一性：日局一般試験法 製剤均一性試験法の項により含量均一性試験を行うとき、規格に適合する。

溶出性：日局一般試験法 溶出試験法(回転バスケット法)の項により試験を行うとき、規格に適合する。

3)識別コード

ラメルテオン　８　サワイ

4)pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当資料なし

2. 製剤の組成

1)有効成分(活性成分)の含量

１錠中にラメルテオン８mgを含有する。

2)添加物

添加剤として、カルナウバロウ、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸Mg、トウモロコシデンプン、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロースを含有する。

3)その他

該当資料なし

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

1）加速試験[3)]

目的

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を短期間で推定するため、加速試験を実施する。

方法

「安定性試験ガイドラインの改定について」（平成15年６月３日　医薬審発第0603001号）に基づいて、本製剤の[規格及び試験方法]により実施する。

試験条件及び検体

保存条件	40±２℃/75±５％RH	
保存期間	６ヵ月	
試験回数	３回/ロット	
保存形態	PTP包装	PTP（ポリクロロトリフルオロエチレンフィルム/アルミニウム箔）/紙箱
	バラ包装	バラ（白色ポリエチレン瓶/白色ポリプロピレンキャップ）/紙箱
ロット番号	PTP包装	①745T1S3603、②745T1S3604、③745T1S3605
	バラ包装	④745T1S3603、⑤745T1S3604、⑥745T1S3605

結果

いずれのロットもすべての試験項目において規格に適合した。

PTP包装	イニシャル			６ヵ月後		
試験項目＼ロット番号	①	②	③	①	②	③
性状	うすいだいだいみの黄色のフィルムコーティング錠			うすいだいだいみの黄色のフィルムコーティング錠		
確認試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験（類縁物質）	適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量均一性試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合

バラ包装	イニシャル			６ヵ月後		
試験項目＼ロット番号	④	⑤	⑥	④	⑤	⑥
性状	うすいだいだいみの黄色のフィルムコーティング錠			うすいだいだいみの黄色のフィルムコーティング錠		
確認試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験（類縁物質）	適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量均一性試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合

結論

本製剤は通常の市場流通下において３年間安定であることが推測された。

２）無包装下の安定性試験[4]

目的

本製剤の無包装状態の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

無包装の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の［規格及び試験方法］に従い試験を実施する。その結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）」（平成 11 年８月 20 日（社）日本病院薬剤師会）を参考に作成した評価分類基準[A]に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
745T1S3605	温度	40℃、遮光気密容器
	湿度	25℃/75%RH、遮光開放
	室温	25℃/60%RH、遮光開放
	光	25℃/60%RH、白色蛍光ランプ（4000lx）＋近紫外蛍光ランプ（10W/m^2）、開放

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・純度試験（類縁物質）・溶出試験	１回
定量試験	３回
硬度*（５錠の平均値）	１回

＊： 本製剤の未設定規格のため参考値

結果

保存条件・期間 ＼ 試験項目		性状	硬度（N）	純度試験（類縁物質）	溶出試験	定量試験※
イニシャル		（ａ）	122.6	適合	適合	100.0
温度（13週）		変化なし	変化なし 122.2	変化なし	変化なし	変化なし 99.8
湿度	５週	変化なし	変化なし 115.6	変化なし	変化なし	変化なし 99.3
	13週	変化なし	変化あり （規格内） 78.4	変化なし	変化なし	変化なし 99.9
室温（13週）		変化なし	変化なし 95.6	変化なし	変化なし	変化なし 99.5
光（120万lx・hr、200W・hr/m^2）		変化なし	変化なし 100.4	変化なし	変化なし	変化なし 99.1

※： イニシャルを100としたときの含有率（%）
（ａ）： うすいだいだいみの黄色のフィルムコーティング錠

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（物理化学的変化）･･･

該当資料なし

7．溶出性･･･

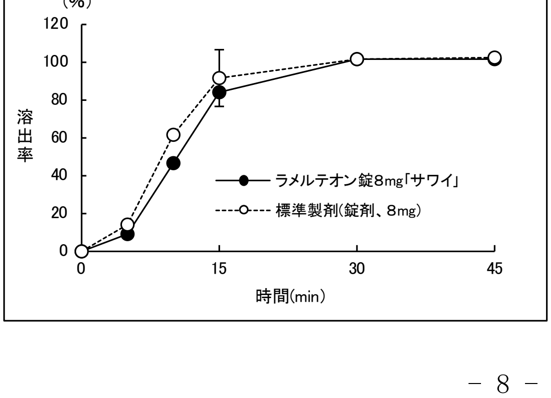
＜溶出挙動における同等性及び類似性＞[5)]

<table>
<tr><td>目的</td><td colspan="3">試験製剤と標準製剤の生物学的同等性試験における溶出挙動の類似性の判定を行うため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（令和２年３月19日 薬生薬審発0319第１号）に準じ、溶出試験を実施する。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">方法</td><td colspan="3">日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 回転バスケット法（pH1.2、pH3.0、pH6.8、水）</td></tr>
<tr><td colspan="3">日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法（pH3.0）</td></tr>
<tr><td rowspan="5">条件</td><td rowspan="2">回転数・試験液</td><td>回転バスケット法</td><td>100rpm：pH1.2、100rpm：pH3.0、100rpm：pH6.8、100rpm：水</td></tr>
<tr><td>パドル法</td><td>100rpm：pH3.0</td></tr>
<tr><td>試験液量</td><td colspan="2">900mL</td></tr>
<tr><td>液温度</td><td colspan="2">37±0.5℃</td></tr>
<tr><td>試験数</td><td colspan="2">12ベッセル</td></tr>
<tr><td>結果</td><td colspan="3">回転バスケット法
<100rpm：pH1.2>
15分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
<100rpm：pH3.0>
15分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
<100rpm：pH6.8>
両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。
<100rpm：水>
標準製剤の平均溶出率が60%（10分）及び85%（15分）付近の２時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

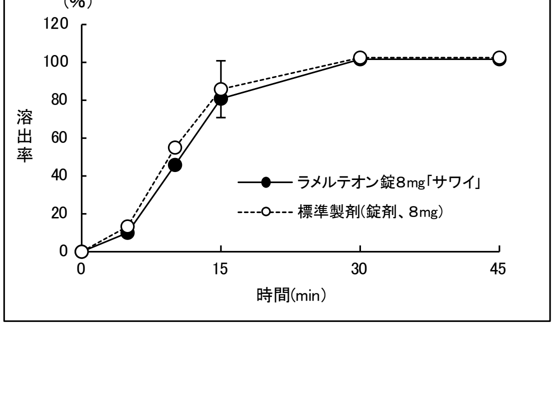
パドル法
<100rpm：pH3.0>
両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。</td></tr>
<tr><td>結論</td><td colspan="3">以上の結果より、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。</td></tr>
</table>

回転バスケット法

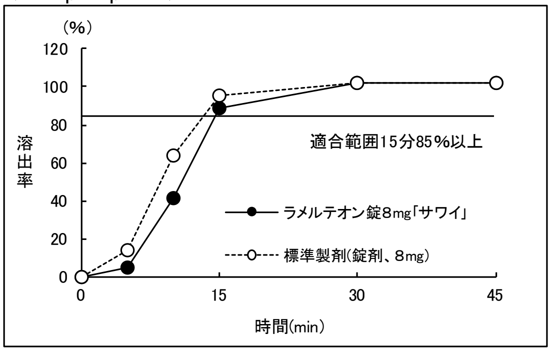
<100rpm：pH1.2>



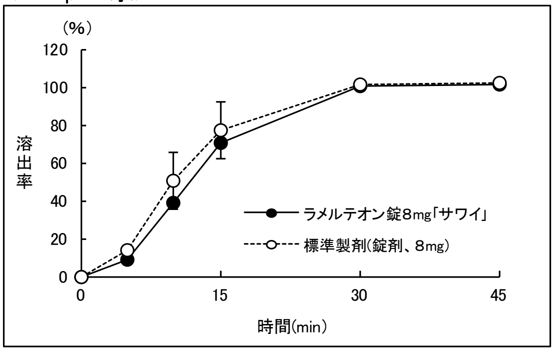
<100rpm：pH3.0>



<100rpm：pH6.8>

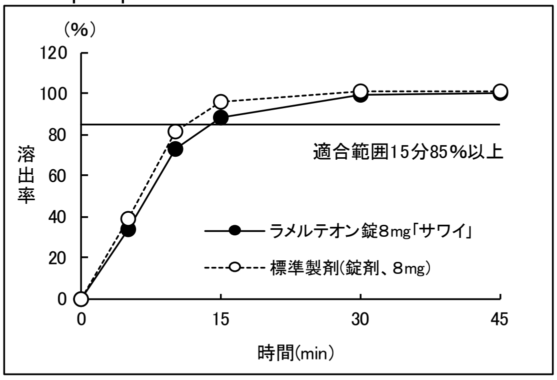


<100rpm：水>



パドル法

<100rpm：pH3.0>



（ I ：判定基準の適合範囲）

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 …………………………………………

液体クロマトグラフィー

10．製剤中の有効成分の定量法 ……………………………………………

液体クロマトグラフィー

11．力価 ……………………………………………………………………

該当しない

12．混入する可能性のある夾雑物 …………………………………………

該当資料なし

13．注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14．その他

該当資料なし

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果

不眠症における入眠困難の改善

＜効能又は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。

２．用法及び用量

通常、成人にはラメルテオンとして１回８㎎を就寝前に経口投与する。

＜用法及び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」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。〕

３．臨床成績

1)臨床データパッケージ

該当しない

2)臨床効果

該当資料なし

3)臨床薬理試験

該当資料なし

4)探索的試験

該当資料なし

5)検証的試験

(1)無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

(2)比較試験

該当資料なし

(3)安全性試験
該当資料なし

(4)患者・病態別試験
該当資料なし

6)治療的使用
(1)使用成績調査・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)
該当資料なし

(2)承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要
該当しない

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

メラトニン受容体刺激作用：メラトニン[6)]

2．薬理作用

1)作用部位・作用機序

ラメルテオンは、メラトニンMT_1及びMT_2受容体に対する高い親和性を有するメラトニン受容体アゴニストであり、ヒトメラトニンMT_1及びMT_2受容体に対する親和性(Ki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。[1)]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。[1)]

2)薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

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

ラメルテオン製剤の薬物動態について以下のとおり報告されている。

1．血中濃度の推移・測定法

1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

2)最高血中濃度到達時間

Ⅶ．－１．－3)参照

3)臨床試験で確認された血中濃度

＜生物学的同等性試験＞[7,8]

目的

ラメルテオン錠８mg「サワイ」について、治療学的同等性を保証するため、健康成人男性を対象とした薬物動態試験により、標準製剤との生物学的同等性を検証する。

方法

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(令和２年３月19日 薬生薬審発0319第１号 以下、ガイドラインと記載)に準じて、ラメルテオン錠８mg「サワイ」と標準製剤を２剤２期のクロスオーバー試験によりそれぞれ１錠(ラメルテオンとして８mg)健康成人男性に絶食下単回経口投与し、血漿中ラメルテオン濃度を測定する。

採血時点	0、0.17、0.33、0.67、１、1.25、1.5、２、2.5、３、４、６、８、12hr
休薬期間	７日間
測定方法	LC/MS法

評価

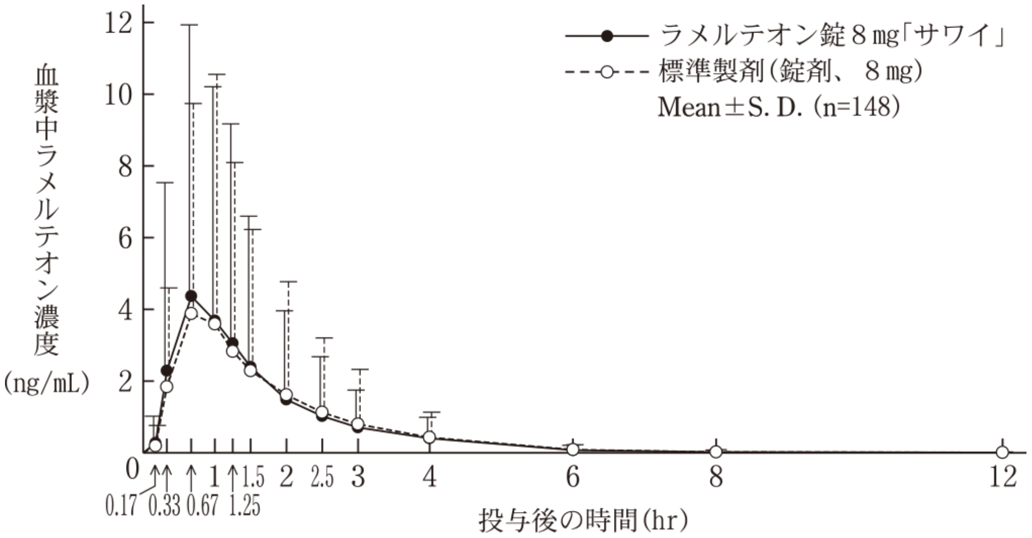
ガイドラインの判定基準に従い、両製剤のAUCtおよびCmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間がそれぞれlog(0.80)～log(1.25)の範囲内にあるとき、両製剤は生物学的に同等であると判定する。

結果

各製剤１錠投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0\text{-}12hr}$ (ng･hr/mL)
ラメルテオン錠８mg「サワイ」	5.03±8.08	0.8±0.3	1.1±0.3	7.42±12.37
標準製剤(錠剤、８mg)	4.51±7.21	0.9±0.3	1.1±0.5	7.26±12.31

(Mean±S.D., n=148)



	対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
$AUC_{0\text{-}12hr}$	log(1.04)	log(0.98)～log(1.10)
Cmax	log(1.11)	log(1.02)～log(1.19)

血漿中濃度ならびにAUCt、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

結論

得られた薬物動態パラメータ(AUCt、Cmax)の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、いずれもガイドラインの基準であるlog(0.80)～log(1.25)の範囲内であったことから、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

＜参考＞代謝物 M−Ⅱ濃度

目的

代謝物 M−Ⅱについて、本製剤の薬効にも寄与していると考えられるため、参考として測定する。

方法

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(令和２年３月19日 薬生薬審発0319第１号 以下、ガイドラインと記載)に準じて、ラメルテオン錠８mg「サワイ」と標準製剤を２剤２期のクロスオーバー試験によりそれぞれ１錠(ラメルテオンとして８mg)健康成人男性に絶食下単回経口投与し、血漿中ラメルテオン代謝物 M−Ⅱ濃度を測定する。

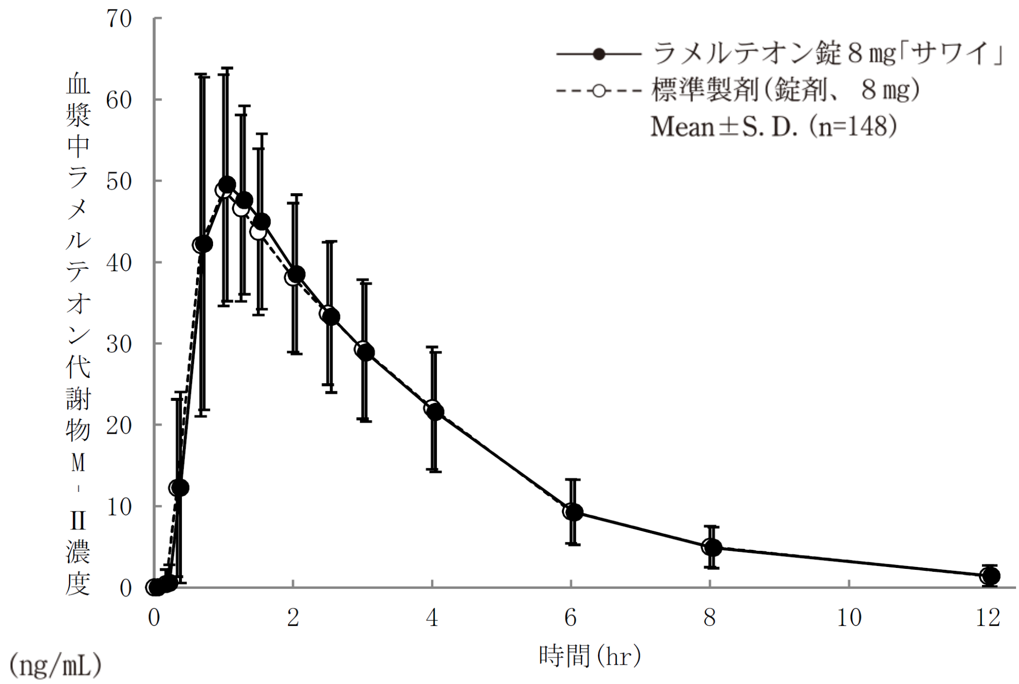
採血時点	0、0.17、0.33、0.67、１、1.25、1.5、２、2.5、３、４、６、８、12hr
休薬期間	７日間
測定方法	LC/MS法

結果

各製剤１錠投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0\text{-}12hr}$ (ng･hr/mL)
ラメルテオン錠８mg「サワイ」	56.6±14.9	1.1±0.4	2.2±0.5	186.4±52.7
標準製剤(錠剤、８mg)	55.6±15.6	1.1±0.5	2.2±0.5	187.0±50.9

(Mean±S.D., n=148)



血漿中濃度ならびにAUCt、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

結論

参考として算出したラメルテオン代謝物 M-Ⅱの薬物動態パラメータおよび血中濃度推移は試験製剤と標準製剤で類似していることを確認した。

4) 中毒域

該当資料なし

5) 食事・併用薬の影響

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。〕

Ⅷ．－７．参照

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

該当資料なし

２．薬物速度論的パラメータ

1) 解析方法

該当資料なし

2) 吸収速度定数

該当資料なし

3) バイオアベイラビリティ

Ⅶ．－１．-3)参照

4)消失速度定数

●ラメルテオン錠８mg「サワイ」を健康成人男性に１錠(ラメルテオンとして８mg)空腹時単回経口投与した場合のラメルテオンの消失速度定数[7,8)]

$0.659 \pm 0.126 hr^{-1}$

5)クリアランス

該当資料なし

6)分布容積

該当資料なし

7)血漿蛋白結合率

血中でラメルテオンの80%は血漿タンパク質と結合する。[9)]

３．吸収

ラメルテオンは消化管から速く吸収され、１時間以内に最高血漿濃度に到達する。[9)]

Ⅶ．－１．－3)参照

４．分布

1)血液－脳関門通過性

該当資料なし

2)血液－胎盤関門通過性

＜参考＞動物(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。

3)乳汁への移行性

＜参考＞動物試験(ラット)において、乳汁中への移行が報告されている。

4)髄液への移行性

該当資料なし

5)その他の組織への移行性

該当資料なし

５．代謝

1)代謝部位及び代謝経路

Ⅶ．－５．－2)参照

2)代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種

ラメルテオンの大部分は肝臓のCYP1A2、2Cおよび3A4で代謝される。[9)]

3)初回通過効果の有無及びその割合

経口投与後に生じる著明な初回通過効果により、ラメルテオンのバイオアベイラビリティは２％以下である。[9)]

4)代謝物の活性の有無及び比率

４種類の代謝産物のうち、M-ⅡはMT$_1$およびMT$_2$受容体において作動薬として作用し、ラメルテオンの睡眠促進作用に貢献していると考えられる。[9)]

5)活性代謝物の速度論的パラメータ

Ⅶ．－１．-3)及びⅦ．－２．-4)参照

６．排泄

1)排泄部位及び経路

該当資料なし

2)排泄率

該当資料なし

3)排泄速度

該当資料なし

７．トランスポーターに関する情報

該当資料なし

８．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(原則禁忌を含む)

【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。〕
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

Ⅴ．－１．参照

4．用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

Ⅴ．－２．参照

5．慎重投与内容とその理由

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」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。〕
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

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。(「用法・用量に関連する使用上の注意」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

CYP1A2が本剤の代謝に関与する主な代謝酵素であり、CYP2Cサブファミリー及びCYP3A4もわずかに関与している。

1)併用禁忌とその理由

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、AUCが顕著に上昇するとの報告があり、併用により本剤の作用が強くあらわれるおそれがある。	本剤の主な肝薬物代謝酵素であるCYP1A2を強く阻害する。また、CYP2C9、CYP2C19及びCYP3A4に対する阻害作用の影響も考えられる。

2)併用注意とその理由

併用注意(併用に注意すること)

薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP1A2阻害剤 キノロン系抗菌薬等	本剤の作用が強くあらわれる可能性がある。	フルボキサミンマレイン酸塩との併用で顕著な本剤の血中濃度上昇が報告されており、その他のCYP1A2阻害剤との併用においても、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP2C9阻害剤 フルコナゾール (アゾール系抗真菌薬)等	本剤の作用が強くあらわれる可能性がある。 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	本剤の作用が強くあらわれる可能性がある。 ケトコナゾール(経口:国内未発売)との併用により本剤の最高血中濃度、AUCが上昇したとの報告がある。	
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。

8. 副作用

1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

2) 重大な副作用と初期症状

1)**重大な副作用**(頻度不明)
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。

3) その他の副作用

2)**その他の副作用**

	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

4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

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

6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【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

1)**重大な副作用**(頻度不明)
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。

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。

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女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔ラットによる生殖試験(150mg/kg/日以上)において、胎児の横隔膜ヘルニア、骨格変異等の催奇形性がみられている。〕
2)授乳中の女性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、ラメルテオンを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。

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

Ⅸ．非臨床試験に関する項目

１．薬理試験

1)薬効薬理試験（「Ⅵ．薬効薬理に関する項目」参照）

2)副次的薬理試験

該当資料なし

3)安全性薬理試験

該当資料なし

4)その他の薬理試験

該当資料なし

２．毒性試験

1)単回投与毒性試験

該当資料なし

2)反復投与毒性試験

該当資料なし

3)生殖発生毒性試験

Ⅷ．-10．参照

4)その他の特殊毒性

ヒトにおいては乱用傾向の徴候は見られない。[9)]

Ⅷ．-15．参照

Ⅹ．管理的事項に関する項目

１．規制区分

	規制区分
製剤	処方箋医薬品注)
有効成分	劇薬

注)注意―医師等の処方箋により使用すること

２．有効期間又は使用期限

使用期限：３年

３．貯法・保存条件

室温保存

４．薬剤取扱い上の注意点

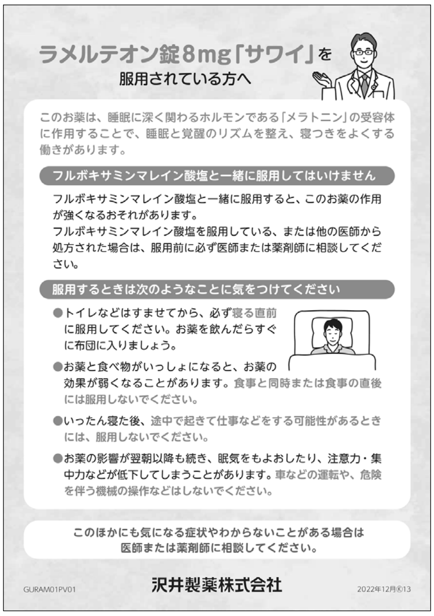
1)薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

2)薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

患者向医薬品ガイド：無し、くすりのしおり：有り

Ⅷ．－６．及びⅧ．－14．参照


ラメルテオン錠8mg「サワイ」を
服用されている方へ

このお薬は、睡眠に深く関わるホルモンである「メラトニン」の受容体に作用することで、睡眠と覚醒のリズムを整え、寝つきをよくする働きがあります。

フルボキサミンマレイン酸塩と一緒に服用してはいけません

フルボキサミンマレイン酸塩と一緒に服用すると、このお薬の作用が強くなるおそれがあります。
フルボキサミンマレイン酸塩を服用している、または他の医師から処方された場合は、服用前に必ず医師または薬剤師に相談してください。

服用するときは次のようなことに気をつけてください

- トイレなどはすませてから、必ず寝る直前に服用してください。お薬を飲んだらすぐに布団に入りましょう。
- お薬と食べ物がいっしょになると、お薬の効果が弱くなることがあります。食事と同時または食事の直後には服用しないでください。
- いったん寝た後、途中で起きて仕事などをする可能性があるときには、服用しないでください。
- お薬の影響が翌朝以降も続き、眠気をもよおしたり、注意力・集中力などが低下してしまうことがあります。車などの運転や、危険を伴う機械の操作などはしないでください。

このほかにも気になる症状やわからないことがある場合は
医師または薬剤師に相談してください。

GURAM01PV01　沢井製薬株式会社　2022年12月®13

3)調剤時の留意点について

該当しない

5．承認条件等

該当しない

6．包装

PTP：100錠（10錠×10）

バラ：200錠

7．容器の材質

PTP：［PTPシート］ポリクロロトリフルオロエチレンフィルム、アルミニウム箔

［ピロー］ポリエチレンフィルム

バラ：［本体］ポリエチレン瓶、［キャップ］ポリプロピレン

8．同一成分・同効薬

同一成分：ロゼレム錠８mg

同効薬：メラトニン受容体刺激作用：メラトニン[6)]

9．国際誕生年月日

該当しない

10．製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2022年８月15日、承認番号：30400AMX00373000

11．薬価基準収載年月日

2022年12月９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

該当しない

14．再審査期間

該当しない

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

品　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
ラメルテオン錠８mg 「サワイ」	129256501	1190016F1067	622925601

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

XI．文献

1．引用文献

1）Kato, K. et al.：Neuropharmacology, 2005；48：301-310.
2）田中千賀子他編，NEW薬理学，改訂第７版，南江堂，2018，p.330.
3）沢井製薬(株) 社内資料[加速試験] ラメルテオン錠８mg「サワイ」
4）沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] ラメルテオン錠８mg「サワイ」
5）沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] ラメルテオン錠８mg「サワイ」
6）薬剤分類情報閲覧システム＜https://shinryohoshu.mhlw.go.jp/shinryohoshu/yakuzaiMenu/＞(2022/12/8 アクセス)
7）大國壽他，新薬と臨牀，11(71)，1199(2022)
8）沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験] ラメルテオン錠８mg「サワイ」
9）高折修二他監訳，グッドマン・ギルマン薬理書，第12版，廣川書店，2013，p.586-587.

2．その他の参考文献

XII．参考資料

１．主な外国での発売状況 ・・

２．海外における臨床支援情報・・

該当資料なし

XIII．備考

その他の関連資料・・