

貯法：室温保存
有効期間：3年

ラメルテオン錠8mg「日新」

Ramelteon Tablets 8mg “NISSIN”

処方箋医薬品^{注)}

承認番号	30400AMX00388000
販売開始	2022年12月

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）


- 2.1 本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 高度な肝機能障害患者 [9.3.1、16.6.2 参照]
- 2.3 フルボキサミンマレイン酸塩を投与中の患者 [10.1、16.7.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ラメルテオン錠8mg「日新」
有効成分	1錠中 ラメルテオン8mg
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸カルシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、黄色三酸化鉄、カルナウバロウ

3.2 製剤の性状

販売名	ラメルテオン錠8mg「日新」
性状	うすいだいだいの黄色のフィルムコーティング錠
外形	
大きさ	錠径：7.1mm、錠厚：3.5mm、重量：135mg
本体表示	ラメルテオン 8 NS

4. 効能又は効果

不眠症における入眠困難の改善

5. 効能又は効果に関連する注意

ベンゾジアゼピン系薬剤等他の不眠症治療薬による前治療歴がある患者における本剤の有効性、並びに精神疾患（統合失調症、うつ病等）の既往又は合併のある患者における本剤の有効性及び安全性は確立していないので、これらの患者に本剤を投与する際には治療上の有益性と危険性を考慮し、必要性を十分に勘案した上で慎重に行うこと。[17.1.1-17.1.4 参照]

6. 用法及び用量

通常、成人にはラメルテオンとして1回8mgを就寝前に経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤は、就寝の直前に服用させること。また、服用して就寝した後、睡眠途中において一時的に起床して仕事等をする可能性があるときには服用させないこと。
- 7.2 食後投与では、空腹時投与に比べ本剤の血中濃度が低下することがあるため、本剤は食事と同時に又は食直後の服用は避けること。[16.2.1 参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の影響が翌朝以後に及び、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。
- 8.2 本剤の投与にあたっては、患者に対して生活習慣の改善を指導するとともに、投与開始2週間後を目処に入眠困難に対する有効性及び安全性を評価し、有用性が認められない場合には、投与中止を考慮し、漫然と投与しないこと。またその後も定期的に本剤の有効性及び安全性を評価した上で投与継続の要否を検討すること。[17.1.1-17.1.4 参照]
- 8.3 本剤の投与により、プロラクチン上昇があらわれることがあるので、月経異常、乳汁漏出又は性欲減退等が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 高度の睡眠時無呼吸症候群患者

これらの患者に対する使用経験がなく、安全性は確立していない。[17.3.1 参照]

9.1.2 脳に器質的障害のある患者

これらの患者に対する使用経験がなく、安全性は確立していない。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 高度な肝機能障害患者

投与しないこと。本剤は主に肝臓で代謝されるため、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[2.2、16.6.2 参照]

9.3.2 軽度から中等度の肝機能障害患者

本剤は主に肝臓で代謝されるため、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.2 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットによる生殖試験（150mg/kg/日以上）において、胎児の横隔膜ヘルニア、骨格変異等の催奇形性がみられている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ラットでは乳汁中への移行が報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。高齢者においては血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.1 参照]

10. 相互作用

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

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フルボキサミンマレイン酸塩（ルボックス、デプロメール） [2.3、16.7.1 参照]	本剤の最高血中濃度、AUCが頭者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。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP1A2阻害剤 キノロン系抗菌薬等	本剤の作用が強くなり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 [16.7.2 参照]	本剤の作用が強くなり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（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。 [16.7.3 参照]	本剤の作用が強くなり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。	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。
CYP誘導剤 リファンピシン（結核治療薬）等 [16.7.4 参照]	本剤の作用が減弱する可能性がある。 リファンピシンとの併用により本剤の最高血中濃度、AUCが低下したとの報告がある。	
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。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー（じん麻疹、血管浮腫等）（頻度不明）

11.2 その他の副作用

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

注) 一部の外国臨床試験（慢性不眠症患者、プラセボ対照6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。

13. 過量投与

13.1 処置

血液透析は本剤の除去に有用ではないと考えられる。[16.6.3 参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

マウスに2年間強制経口投与した試験で、雄マウスの100mg/kg/日以上及び雌マウスの300mg/kg/日以上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/日以上以上の群で肝腫瘍及び良性の精巢間細胞腫の発現増加がみられ、雌ラットでは60mg/kg/日以上以上の群において肝腫瘍の発現増加がみられた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

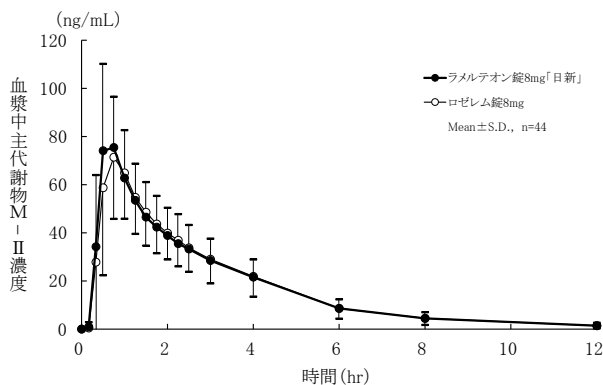
16.1.1 生物学的同等性試験

ラメルテオン錠8mg「日新」とロゼレム錠8mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ錠（ラメルテオンとして8mg）健康成人男子に絶食時単回経口投与して血漿中主代謝物M-II濃度及び血漿中ラメルテオン（未変化体）濃度を測定した。生物学的同等性評価パラメータである血漿中M-IIのC_{max}及びAUC₀₋₁₂の薬剤間差の90%信頼区間は、生物学的同等性の判定基準log(0.80)～log(1.25)を満たした。また、副次評価対象物である血漿中ラメルテオンのC_{max}及びAUC₀₋₁₂の薬剤間差の90%信頼区間は、log(0.80)～log(1.25)の範囲内であった。以上より、ラメルテオン錠8mg「日新」とロゼレム錠8mgは生物学的に同等であると判断した¹⁾。

(1) 主代謝物M-II

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₁₂ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
ラメルテオン錠 8mg「日新」	209.6±64.0	90.4825 ±25.5743	0.71±0.22	2.18±0.37
ロゼレム錠8mg	207.7±61.3	85.5236 ±23.6876	0.82±0.35	2.19±0.37

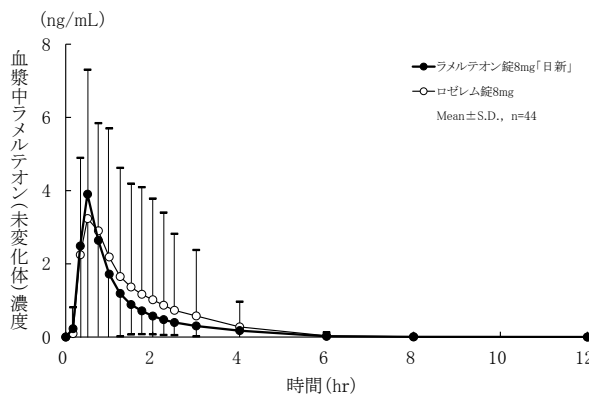
(Mean±S.D., n=44)



(2) ラメルテオン（未変化体）

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₁₂ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
ラメルテオン錠 8mg「日新」	4,000±3,396	4,449.2 ±3,674.1	0.56±0.20	1.19±0.25
ロゼレム錠8mg	5,061±9,176	4,056.4 ±4,333.5	0.67±0.26	1.18±0.27

(Mean±S.D., n=44)



血漿中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人（18例）にラメルテオン8mgを空腹時又は食後に単回経口投与したとき、食後投与では空腹時投与に比べ未変化体のC_{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²⁾。[7.2 参照]

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 高齢者における薬物動態

高齢者にラメルテオン16mg^{注)}を単回経口投与したとき、未変化体のC_{max}、AUC_{0-inf}及びt_{1/2}は、非高齢者と比べそれぞれ1.3倍、1.9倍及び1.7倍であった。M-IIのAUC_{0-inf}及びt_{1/2}は、非高齢者と比べそれぞれ1.3倍、1.4倍、C_{max}はほぼ同様であった³⁾。[9.8 参照]

16.6.2 肝機能障害患者における薬物動態

軽度、中等度の肝障害患者にラメルテオン16mg^(注)を反復経口投与したとき、未変化体のC_{max}、AUC_{0-τ}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-τ}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⁽⁴⁾ (外国人データ)。[2.2、9.3.1、9.3.2 参照]

16.6.3 腎機能障害患者における薬物動態

軽度、中等度及び高度の腎障害患者、慢性的な血液透析患者にラメルテオン16mg^(注)を反復経口投与したとき、未変化体及びM-IIのC_{max}、AUC_{0-τ}は、健康成人と比べ差はみられなかった。t_{1/2}は、高度の腎障害患者において未変化体、M-IIいずれも健康成人と比べ1.5倍、慢性的な血液透析患者においてM-IIで1.4倍であった⁽⁵⁾ (外国人データ)。[13.1 参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 フルボキサミン

健康成人(23例)を対象に、ラメルテオン8mgをフルボキサミン(CYP1A2阻害剤)1日1回200mgの7日間反復経口投与の7日目に併用投与したとき、単独投与時と比較してC_{max}及びAUC_{0-∞}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⁽⁶⁾ (外国人データ)。[2.3、10.1 参照]

16.7.2 フルコナゾール

健康成人(24例)を対象に、ラメルテオン16mg^(注)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-∞}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⁽⁷⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

16.7.3 ケトコナゾール

健康成人(26例)を対象に、ラメルテオン16mg^(注)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-∞}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⁽⁸⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

16.7.4 リファンピシン

健康成人(27例)を対象に、ラメルテオン32mg^(注)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-∞}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⁽⁹⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

(注) 承認用量は1回8mgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

慢性不眠症患者65例(年齢:20~64歳、平均値42.8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^(注)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⁽¹⁰⁾。副作用発現頻度は、8mg群で11.5%(7/61例)であった。主な副作用は、傾眠が4.9%(3/61例)及び頭痛NOSが3.3%(2/61例)であった⁽¹⁰⁾。[5.、8.2 参照]

17.1.2 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

慢性不眠症患者1,130例(年齢:平均値48.8歳)を対象(ただし、過去12カ月に精神疾患(統合失調症、うつ病等)、薬物依存等の既往がある患者は除外)とし、1日1回プラセボ、4mg又は8mg^(注)を14日間投与後、それぞれ4mg、8mg、16mg^(注)に用量漸増しさらに14日間投与した二重盲検比較試験において、投与1週後の睡眠後調査票による自覚的睡眠潜時において、8mg群ではプラセボ群に比べ3.1分の短縮が認められたが、統計学的な有意差は認められなかった(p=0.0905)。なお、8mg群において非ベンゾジアゼピン系睡眠薬又はベンゾジアゼピン系睡眠薬の前治療歴のある患者ではそれぞれ2.3分の短縮、1.7分の延長、前治療歴のない患者では5.5分の短縮が認められた⁽¹¹⁾。副作用発現頻度は、8mgを14日間投与後、16mgを14日間投与した群で12.2%(46/378例)であった。主な副作用は、傾眠が3.7%(14/46例)、頭痛が1.6%(6/46例)及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が0.8%(3/46例)であった⁽¹¹⁾。[5.、8.2 参照]

17.1.3 国内第Ⅲ相試験

慢性不眠症患者971例(年齢:20~80歳、平均値38.7歳)を対象(ただし、過去12カ月に精神疾患(統合失調症、うつ病等)、薬物依存等の既往がある患者は除外)とした二重盲検比較試験において、投与1週後の睡眠日誌による自覚的睡眠潜時はラメルテオン(8mg)群においてプラセボ群と比較して統計学的に有意に減少したが、投与2週後では有意差は認められなかった⁽¹²⁾。

		プラセボ群	ラメルテオン群	プラセボ群との差 ^(注)	p値 ^(注)
観察期	評価例数	482	489	—	—
	睡眠潜時(分)	77.42±1.39	77.13±1.38	—	—
投与1週目	評価例数	481	489	-4.54 [-7.23, -1.85]	0.0010
	睡眠潜時(分)	65.69±0.97	61.15±0.97	—	—
投与2週目	評価例数	478	478	-2.36 [-5.25, 0.53]	0.1093
	睡眠潜時(分)	59.47±1.04	57.11±1.04	—	—

平均値±標準誤差

(注) ベースライン値を共変量、薬剤群を要因とした共分散分析

副作用発現頻度は、8mg群で7.8%(38/489例)であった。主な副作用は、傾眠が3.1%(15/489例)、頭痛、浮動性めまい、倦怠感及び血中尿酸増加が各0.6%(3/489例)であった⁽¹²⁾。[5.、8.2 参照]

17.1.4 国内長期投与試験

慢性不眠症患者190例(年齢:平均値47.8歳)を対象(ただし、過去12カ月に精神疾患(統合失調症、うつ病等)、薬物依存等の既往がある患者は除外)とした長期投与試験において、ラメルテオン8mgの投与により睡眠潜時の短縮は長期にわたり維持された⁽¹³⁾。

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±標準誤差

副作用発現頻度は、8mg群で10.8%(8/74例)であった。主な副作用は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が2.7%(2/74例)であった⁽¹³⁾。[5.、8.2 参照]

17.3 その他

17.3.1 臨床薬理試験(呼吸抑制に及ぼす影響)

軽度又は中等度の閉塞性睡眠時無呼吸患者に対する16mg^(注)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⁽¹⁴⁾ (外国人データ)。[9.1.1 参照]

(注) 承認用量は1回8mgである。

18. 薬効薬理

18.1 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、フォールスコリン誘発cAMP生成反応を指標と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⁽¹⁵⁾。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⁽¹⁵⁾。

19. 有効成分に関する理化学的見聞

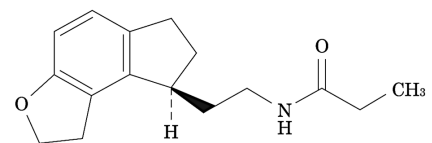
一般的名称:ラメルテオン(Ramelteon)

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

分子式: C₁₆H₂₁N₂O

分子量: 259.34

構造式:



性状: 白色~帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。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。

22. 包装

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

300錠 [バラ]

23. 主要文献

- 社内資料: 生物学的同等性試験
- 国内における薬物動態試験成績①(ロゼレム錠: 2010年4月16日承認: 申請資料概要2.7.6.2)
- 国内における薬物動態試験成績③(ロゼレム錠: 2010年4月16日承認: 申請資料概要2.7.6.10)
- 外国における薬物動態試験成績②(ロゼレム錠: 2010年4月16日承認: 申請資料概要2.7.6.12)
- 外国における薬物動態試験成績③(ロゼレム錠: 2010年4月16日承認: 申請資料概要2.7.6.13)
- 米国でのフルボキサミンとの薬物相互作用試験(ロゼレム錠: 2010年4月16日承認: 申請資料概要2.7.6.16)

- 7) 米国でのフルコナゾールとの薬物相互作用試験（ロゼレム錠：2010年4月16日承認：申請資料概要2.7.6.15）
- 8) 米国でのケトコナゾールとの薬物相互作用試験（ロゼレム錠：2010年4月16日承認：申請資料概要2.7.6.14）
- 9) 米国でのリファンピシンの薬物相互作用試験（ロゼレム錠：2010年4月16日承認：申請資料概要2.7.6.19）
- 10) 国内における臨床試験成績①（ロゼレム錠：2010年4月16日承認：申請資料概要2.7.6.31、2.7.3.3.3（6））
- 11) 国内における臨床試験成績②（ロゼレム錠：2010年4月16日承認：申請資料概要2.7.6.32、審査報告書）
- 12) 国内における臨床試験成績③（ロゼレム錠：2010年4月16日承認：申請資料概要2.7.6.33、審査報告書）
- 13) 国内における臨床試験成績④（ロゼレム錠：2010年4月16日承認：申請資料概要2.7.6.43）
- 14) Kryger M, et al. : Sleep Breath. 2007 ; 11 : 159-164.
- 15) Kato K, et al. : Neuropharmacology. 2005 ; 48 : 301-310.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日新製薬株式会社 安全管理部
〒994-0069 山形県天童市清池東二丁目3番1号
TEL 023-655-2131 FAX 023-655-3419
E-mail : d-info@yg-nissin.co.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



日新製薬株式会社

山形県天童市清池東二丁目3番1号