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「杏林」

RAMELTEON Tablets

（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)] 注）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：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：キョーリンリメディオ株式会社 販売元：杏林製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	キョーリンリメディオ株式会社　学術部 TEL：0120-960189　FAX：0120-189099 受付時間：8時～22時（日、祝日、その他当社の休業日を除く） 医療関係者向けホームページ　https://med.kyorin-rmd.com/

本IFは2022年8月作成の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ https://med.kyorin-rmd.com/にてご確認下さい。

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新たな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判、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 …… 2
7. CAS 登録番号…… 2

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

IV. 製剤に関する項目 …… 4
1. 剤形…… 4
2. 製剤の組成…… 4
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意…… 4
4. 製剤の各種条件下における安定性…… 5
5. 調製法及び溶解後の安定性 …… 6
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）…… 6
7. 溶出性…… 7
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…… 9
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 …… 9
14. その他 …… 9

V. 治療に関する項目 ……10
1. 効能又は効果……10
2. 用法及び用量 ……10
3. 臨床成績……10

VI. 薬効薬理に関する項目 ……12
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群12
2. 薬理作用……12

VII. 薬物動態に関する項目 ……13
1. 血中濃度の推移・測定法……13
2. 薬物速度論的パラメータ……15
3. 吸収 ……15
4. 分布 ……15
5. 代謝 ……16
6. 排泄 ……16
7. トランスポーターに関する情報……16
8. 透析等による除去率 ……16

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目·17
1. 警告内容とその理由 ……17
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）…17
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 ……17
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 ……17
5. 慎重投与内容とその理由……17
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 ……17
7. 相互作用……18
8. 副作用 ……19
9. 高齢者への投与……20
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 ……20
11. 小児等への投与……20
12. 臨床検査結果に及ぼす影響……20
13. 過量投与 ……20
14. 適用上の注意 ……21
15. その他の注意 ……21
16. その他 ……21

IX. 非臨床試験に関する項目 ……22
1. 薬理試験 ……22
2. 毒性試験 ……22

X. 管理的事項に関する項目 ……23
1. 規制区分 ……23
2. 有効期間又は使用期限……23
3. 貯法・保存条件 ……23
4. 薬剤取扱い上の注意点……23
5. 承認条件等……23
6. 包装 ……23
7. 容器の材質 ……23
8. 同一成分・同効薬 ……23
9. 国際誕生年月日 ……23
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 ……24
11. 薬価基準収載年月日 ……24
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 ……24
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 ……24

14. 再審査期間……24
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報……24
16. 各種コード……24
17. 保険給付上の注意……24

Ⅹ 文献……25
1. 引用文献……25
2. その他の参考文献……25

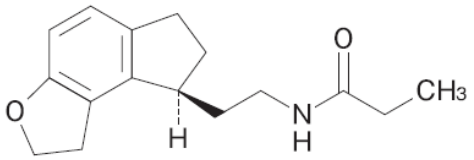
Ⅺ. 参考資料……26
1. 主な外国での発売状況……26
2. 海外における臨床支援情報……26

Ⅻ. 備考……27
1. その他の関連資料……27

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯	本剤は、後発医薬品として薬食発 1121 第 2 号（平成 26 年 11 月 21 日）に基づき、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行い承認申請し、2022 年 8 月に承認を取得、2022 年 12 月に薬価収載した。 なお、本剤は、後発医薬品として、キョーリン リメディオ株式会社、日新製薬株式会社の 2 社で共同開発を実施し、共同開発グループとして実施したデータを共有し、承認を得て上市に至った。
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1) 本剤はラメルテオンを有効成分とするメラトニン受容体アゴニストであり、不眠症における入眠困難の改善の適応を有している。 2) 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。 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）がある。（Ⅷ．安全性(使用上の注意等)に関する項目、8．副作用(2)重大な副作用と初期症状の項を参照）

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和名	ラメルテオン錠8mg「杏林」
(2) 洋名	RAMELTEON Tablets 8mg “KYORIN”
(3) 名称の由来	一般名＋剤形＋規格(含量)＋「杏林」
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） ramelteon（INN）
(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：$C_{16}H_{21}NO_2$ 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（臭化カリウム錠剤法）
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

剤　　形	フィルムコーティング錠
色　　調	うすいだいだいみの黄色
外　　観	
本 体 表 示	ラメルテオン　8　杏林
直 径（ｍｍ）	7.1
厚 さ（ｍｍ）	3.5
重 量（ｍｇ）	135

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

該当しない

(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、ラメルテオン 8mg 含有

(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、ステアリン酸カルシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ

(3) その他

特になし

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

【加速試験】[1)]

＜保存条件＞

40±2℃、75±5%RH

＜試験検体＞

PTP 包装：PTP 包装（ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔）、紙箱

バラ包装：ポリエチレン製容器、ポリプロピレン製蓋、紙箱

＜試験項目及び規格＞

試験項目	規　　格
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
確認試験	液体クロマトグラフィー：試料溶液及び標準溶液から得た主ピークの保持時間は等しい。また、それらのピークの吸収スペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。
純度試験	個々の類縁物質：0.25%以下 類縁物質の合計：1.0%以下
製剤均一性	判定値：15.0%以下
溶出性	水/900mL/パドル法/毎分 50 回転/30 分間/80%以上
定量法	含量：95.0～105.0%

＜試験結果＞

PTP 包装

試験項目	開始時	1 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月
性状	適	適	適	適
確認試験	適	適	適	適
純度試験	適	適	適	適
製剤均一性	適			適
溶出性	適	適	適	適
定量法(含量)※	101.59%	101.68%	99.82%	100.99%

※1 ロット n=3 の 3 ロットの平均値

バラ包装

試験項目	開始時	1 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月
性状	適	適	適	適
確認試験	適	適	適	適
純度試験	適	適	適	適
製剤均一性	適			適
溶出性	適	適	適	適
定量法(含量)※	101.59%	101.24%	99.87%	101.63%

※1 ロット n=3 の 3 ロットの平均値

【無包装状態での安定性】[2)]

保存条件	結　　果				
	性状	純度試験	溶出性	定量法	硬度
温度 [40℃、3ヵ月、 密栓/褐色ガラス瓶]	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
温度 [60℃、4週間 密栓/褐色ガラス瓶]	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
湿度 [25℃、75%RH、3ヵ月、 開放/褐色ガラス瓶]	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化あり (規格内)※
光 [総照射量 120 万 lx・hr、25℃、開放/シャーレ]	変化なし	変化なし		変化なし	

[規格] 性状：薄いだいだいみの黄色のフィルムコーティング錠、純度試験：(類縁物質)個々の類縁物質 0.25%以下、類縁物質の合計 1.0%以下(鏡像異性体)0.25%以下、溶出性：45 分間 85%以上(承認規格は 30 分間 80%以上)、定量法：95.0～105%、硬度：参考値

※ 10.8kgf(開始時)→5.9kgf(1ヵ月)、6.2kgf(3ヵ月)

＜参考＞評価基準

分類	性状	純度試験 溶出性	定量法	硬度
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合	規格値内の場合	含量低下が3%未満の場合	硬度変化が 30%未満の場合
変化あり (規格内)	わずかな色調変化(退色等) 等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている場合		含量低下が 3%以上で、規格値内の場合	硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kg 重以上の場合
変化あり (規格外)	形状変化や著しい色調変化等を認め、規格を逸脱している場合	規格値外の場合	規格値外の場合	硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kg 重未満の場合

本試験は、「(社)日本病院薬剤師会：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」を参考に評価しました。本資料は本剤の安定性に関する資料であり、無包装で保存した本剤を使用した場合の有効性・安全性についての評価は実施しておりません。

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）

該当しない

7. 溶出性

【溶出挙動における類似性】[3)]

「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日付 薬生薬審発0319第1号)」に従い、標準製剤との溶出挙動の類似性を検証した。

＜試験方法＞

試験法：日本薬局方 一般試験法 溶出試験法(パドル法)

試験液：以下の試験液900mL

試験液の温度：37±0.5℃

試験液		回転数
pH1.2	溶出試験第1液	50回転/分
pH3.0	薄めたMcIlvaineの緩衝液	50回転/分
pH6.8	溶出試験第2液	50回転/分
水	水	50回転/分
pH3.0	薄めたMcIlvaineの緩衝液	100回転/分

＜判定基準＞

○標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合

試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

(pH3.0/100rpm)

○標準製剤が15～30分に平均85%以上溶出する場合

標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近となる適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又はf2関数の値が42以上である。

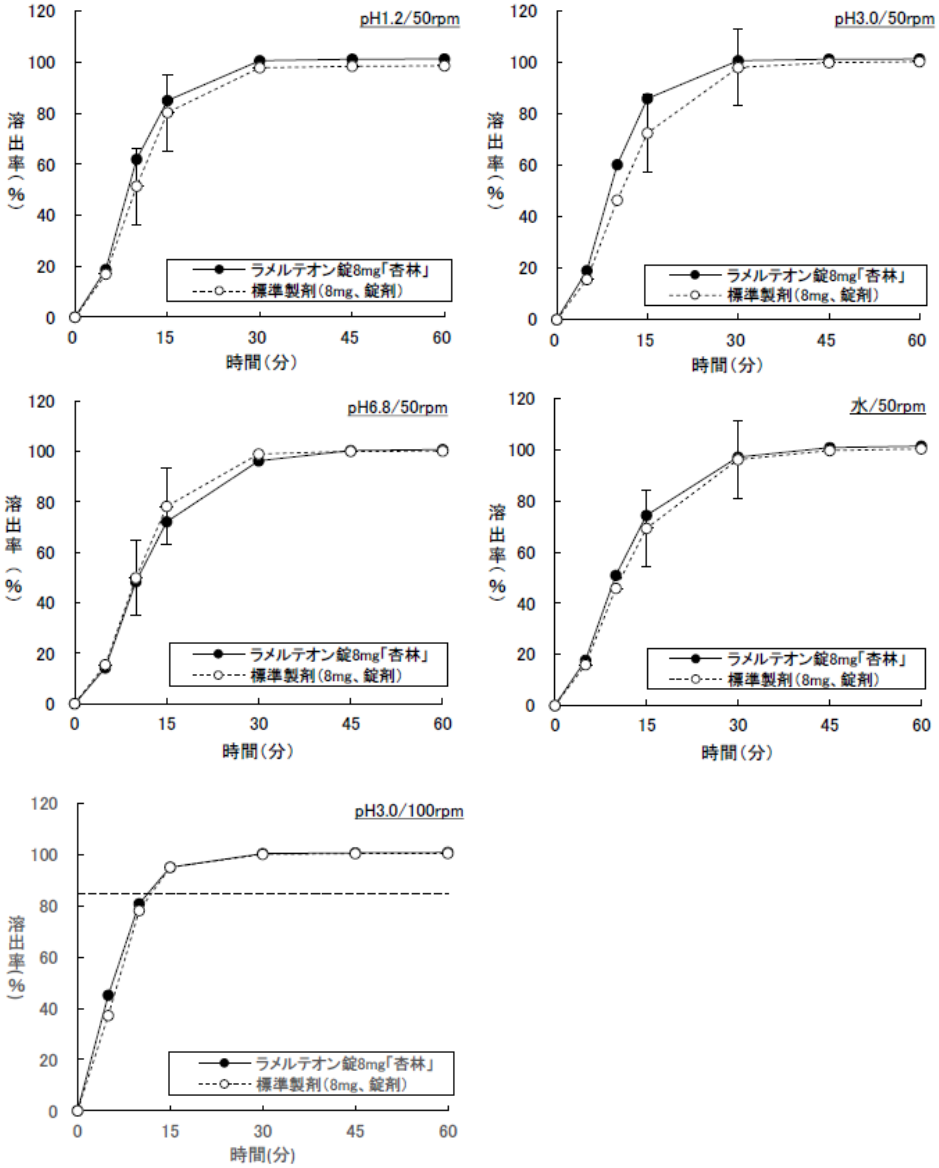
(pH1.2/50rpm、pH3.0/50rpm、pH6.8/50rpm、水/50rpm)

＜結　　果＞

溶出条件	判定時点(分)	12ベッセルの平均溶出率(%)			判定
		ラメルテオン錠8mg「杏林」	標準製剤(錠剤、8mg)	差	
pH1.2/50rpm	10	61.9	51.4	10.5	適合
	15	85.0	80.3	4.7	
pH3.0/50rpm	15	85.9	72.5	13.4	適合
	30	100.7	98.0	2.7	
pH6.8/50rpm	10	48.3	49.9	-1.6	適合
	15	72.1	78.2	-6.1	
水/50rpm	15	74.4	69.3	5.1	適合
	30	97.2	96.2	1.0	
pH3.0/100rpm	15	95.1	95.1	0.0	適合

すべての溶出試験条件において後発医薬品ガイドラインに示された溶出

挙動の類似性の判定基準に適合することから、ラメルテオン錠 8mg「杏林」は標準製剤と溶出挙動が類似していると判定された。



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

Ⅳ. 製剤に関する項目

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	特になし
14. その他	特になし

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・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 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**」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	該当資料なし
(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	該当しない
2. 薬理作用	
(1) 作用部位・作用機序	メラトニン MT_1/MT_2 受容体特異的アゴニストであるラメルテオンは、MT_1 受容体へはメラトニンの約 6 倍、MT_2 受容体へは約 3 倍の親和性で結合する。視交叉上核の神経発火を抑制し(MT_1)、位相前進効果を現して(MT_2)、睡眠・覚せいサイクルを正常化して生理的な睡眠をもたらす不眠治療薬である。ラメルテオンは、$GABA_A$ 受容体作用薬である睡眠薬にみられる筋弛緩作用、前向性健忘、反跳性不眠や依存性などの副作用はない。[4]
(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

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.薬物動態に関する項目、１．血中濃度の推移・測定法(3)臨床試験で確認された血中濃度の項を参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

【生物学的同等性試験】[5)]

「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日付 薬生薬審発0319第1号)」に従い、健康成人男子を対象に生物学的同等性試験を実施した。

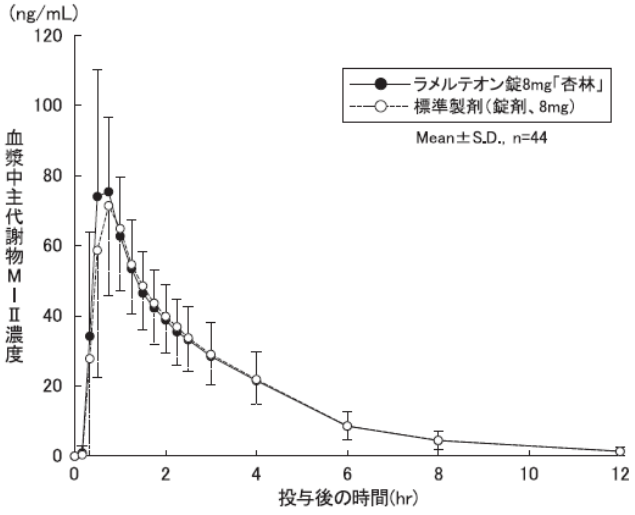
ラメルテオン錠 8mg「杏林」と標準製剤をクロスオーバー法によりそれぞれ1錠（ラメルテオンとして8mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中主代謝物M-Ⅱ濃度及び血漿中ラメルテオン（未変化体）濃度を測定した。生物学的同等性評価パラメータである血漿中M-ⅡのCmax及びAUC_{0-12}の薬剤間差の90%信頼区間は、生物学的同等性の判定基準 log(0.80)～log(1.25)を満たした。また、副次評価対象物である血漿中ラメルテオンのCmax及びAUC_{0-12}の薬剤間差の90%信頼区間は、log(0.80)～log(1.25)の範囲内であった。
以上より、ラメルテオン錠 8mg「杏林」と標準製剤は生物学的に同等であると判断した。

主代謝物M-Ⅱの薬物動態パラメータ

	評価パラメータ		参考パラメータ	
	AUC_{0-12} (ng･hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ラメルテオン錠 8mg「杏林」	209.6 ±64.0	90.4825 ±25.5743	0.71 ±0.22	2.18 ±0.37
標準製剤 (錠剤、8mg)	207.7 ±61.3	85.5236 ±23.6876	0.82 ±0.35	2.19 ±0.37

(Mean±S.D.,n＝44)

血漿中主代謝物M-Ⅱ濃度推移

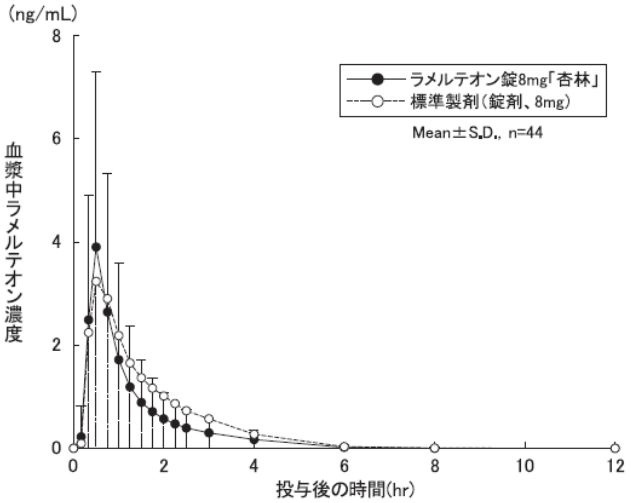


ラメルテオンの薬物動態パラメータ

	評価パラメータ		参考パラメータ	
	AUC_{0-12} (ng･hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ラメルテオン錠 8mg「杏林」	4.000 ±3.396	4.4492 ±3.6741	0.56 ±0.20	1.19 ±0.25
標準製剤 (錠剤、8mg)	5.061 ±9.176	4.0564 ±4.3335	0.67 ±0.26	1.18 ±0.27

(Mean±S.D.,n＝44)

血漿中ラメルテオン濃度推移



血漿中濃度並びに AUC、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。

(4) 中毒域	該当資料なし
(5) 食事・併用薬の影響	Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目、7. 相互作用の項を参照
(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	該当資料なし
(4) 消失速度定数	該当資料なし
(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	該当資料なし
3. 吸収	該当資料なし
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	Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目、10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与(1)の項を参照
(3) 乳汁への移行性	Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目、10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与(2)の項を参照

(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	該当資料なし
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種	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。
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	該当資料なし
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	該当資料なし
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	該当資料なし
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	Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目、13. 過量投与(2)の項を参照

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.治療に関する項目、1. 効能又は効果＜効能・効果に関連する使用上の注意＞の項を参照
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	Ⅴ.治療に関する項目、2. 用法及び用量＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項を参照
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

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

その他の副作用

分類	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	(1) 禁忌（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者 (2) 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 皮膚：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。
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、ラメルテオン製剤を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。

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

他社が実施したマウスに 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

特になし

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	該当資料なし
(4) その他の特殊毒性	Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目、15. その他の注意の項を参照

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤	ラメルテオン錠 8mg「杏林」	処方箋医薬品[注)]
有効成分	ラメルテオン	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（安定性試験結果に基づく[1)]）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

特になし

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目、14. 適用上の注意の項を参照
くすりのしおり：あり
患者用指導箋：あり

(3) 調剤時の留意点について

特になし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

PTP　：100 錠
バラ：300 錠

7. 容器の材質

〔PTP 包装品〕
PTP 包装：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔
箱：紙
〔バラ包装品〕
容器：ポリエチレン、キャップ：ポリプロピレン、箱：紙

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし
同　効　薬：ゾルピデム酒石酸塩、エスゾピクロン、トリアゾラムなど

9. 国際誕生年月日

2005 年 7 月 22 日

X. 管理的事項に関する項目

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：30400AMX00376000
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	

HOT(9 桁)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
129227501	1190016F1059	622922701

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) キョーリンリメディオ株式会社社内資料： ラメルテオン錠 8mg「杏林」の安定性試験に関する資料 2) キョーリンリメディオ株式会社社内資料： ラメルテオン錠 8mg「杏林」の無包装状態での安定性に関する資料 3) キョーリンリメディオ株式会社社内資料： ラメルテオン錠 8mg「杏林」の溶出性に関する資料 4) 田中千賀子 他編：NEW 薬理学 改訂第７版，南江堂，330，2017 5) キョーリンリメディオ株式会社社内資料： ラメルテオン錠 8mg「杏林」の生物学的同等性試験に関する資料 6) キョーリンリメディオ株式会社社内資料： ラメルテオン錠 8mg「杏林」の粉砕品の安定性に関する資料 7) キョーリンリメディオ株式会社社内資料： ラメルテオン錠 8mg「杏林」の経管投与試験に関する資料
2. その他の参考文献	該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	該当しない
2. 海外における臨床支援情報	該当資料なし

XIII. 備考

1. 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。

掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関するQ&Aについて（その3）」（令和元年9月6日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

(1) 粉砕[6)]

●温度［40℃±2℃、35%RH±5%RH、遮光・密栓/褐色ガラス瓶］

試験項目		開始時	2週間	1ヵ月	3ヵ月
性状		白色の粉末で、うすいだいだいみの黄色のフィルム片が混在する状態	白色の粉末で、うすいだいだいみの黄色のフィルム片が混在する状態	白色の粉末で、うすいだいだいみの黄色のフィルム片が混在する状態	白色の粉末で、うすいだいだいみの黄色のフィルム片が混在する状態
純度試験（類縁物質）	個々最大	0.02%	0.02%	0.03%	0.02%
	合計	0.03%	0.06%	0.08%	0.06%
純度試験(鏡像異性体)		0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
定量法		100.77%	101.37%	96.91%	100.66%

●湿度［25℃±2℃、75%RH±5%RH、遮光・開放/褐色ガラス瓶］

試験項目		開始時	2週間	1ヵ月	3ヵ月
性状		白色の粉末で、うすいだいだいみの黄色のフィルム片が混在する状態	白色の粉末で、うすいだいだいみの黄色のフィルム片が混在する状態	白色の粉末で、うすいだいだいみの黄色のフィルム片が混在する状態	白色の粉末で、うすいだいだいみの黄色のフィルム片が混在する状態
純度試験（類縁物質）	個々最大	0.02%	0.02%	0.03%	0.02%
	合計	0.03%	0.04%	0.09%	0.05%
純度試験(鏡像異性体)		0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
定量法		100.77%	98.77%	96.96%	99.96%

●光［25℃±2℃、60%RH±5%RH、1000lx、ガラスシャーレ+パラフィルム］

試験項目		開始時	25日(60万lx･hr)	50日(120万lx･hr)
性状		白色の粉末で、うすいだいだいみの黄色のフィルム片が混在する状態	白色の粉末で、うすいだいだいみの黄色のフィルム片が混在する状態	白色の粉末で、うすいだいだいみの黄色のフィルム片が混在する状態
純度試験（類縁物質）	個々最大	0.02%	0.12%	0.37%
	合計	0.04%	0.67%	3.41%
純度試験(鏡像異性体)		0.00%	0.00%	0.06%
定量法		97.82%	94.54%	90.11%

［規格(参考)］
性状：白色～帯黄白色の粉末で、うすいだいだいみの黄色のフィルム片が混在している。
純度試験(類縁物質)：個々の類縁物質 0.25%以下、類縁物質の合計 1.0%以下
純度試験(鏡像異性体)：0.25%以下
定量法(含量)：95.0～105.0%

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 [7)]

［試験方法］

崩壊懸濁試験

注入器の押し子部を抜き取り、注入器内に錠剤をそのまま 1 個入れて押し子を戻し注入器に 55℃のお湯 20mL を吸い取り、筒先の蓋をして 5 分間自然放置する。5 分後に、崩壊・懸濁の状況を観察する。5 分後に崩壊しない場合、さらに 5 分間放置後、注入器を手で 180 度 15 往復横転して撹拌し崩壊・懸濁の状況を再確認する。10 分間放置しても崩壊・懸濁しない場合、この方法を中止する。この中止した薬品のうち、粉砕可能な錠剤はコーティングに亀裂を入れてから、同様に試験を行う。なお、コーティングに亀裂を入れるやり方は薬包紙の上から乳棒で錠剤を軽くたたいて行う。

通過性試験

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液の入った注入器をチューブに接続し約 2～3mL/秒(10 秒で 20mL)の速度で注入する。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端 3 分の 2 を水平にし、他端(注入端)を 30cm の高さにセットする。サイズ 8Fr.、12Fr. 長さ 120cm のチューブに注入し、通過性を観察する。薬を注入した後に適量の水を同じ注入器で吸い取り、チューブ内を洗う時、注入器内・チューブ内に薬が残存していなければ通過性に問題なしとする。

懸濁液の pH 測定

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液(別に調製)の pH を測定する。

［結果］

崩壊懸濁試験	通過性試験	懸濁液の pH 測定
10 分にて時間をかければ完全崩壊または通過しそうな状況であった。コーティングに亀裂を入れてから、崩壊懸濁試験を実施したところ、10 分で完全崩壊した。	8Fr. のチューブを通過した。その後、20mL の水を注入してチューブ内を洗浄したとき、注射器内及びチューブ内に薬は残存していなかった。	6.52