

ロゼレム錠 8mg

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、武田薬品工業株式会社にあります。当該製品の適正使用以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

武田薬品工業株式会社

ロゼレム錠 8 mg

1.4 特許状況

武田薬品工業株式会社

1.4 特許状況

TAK-375 に関連する本邦における特許状況は次のとおりである。

発明の名称	出願番号	出願日	特許番号	登録日

ロゼレム錠 8 mg

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

武田薬品工業株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 不眠症の疫学

不眠症の診断は「眠れない」という訴えを基に、問診により具体的な症状を把握することにより行われる。すなわち、入眠困難か睡眠の維持の障害あるいは熟眠感がないなどの睡眠障害を少なくとも1ヵ月間、週3回以上訴え、量的及び/又は質的に不十分な睡眠によって著しい苦悩が引き起こされるか、あるいは社会的及び職業上の活動が妨げられる等の状態である。近年の社会環境の変化、すなわち、24時間社会化の加速、昼夜の区別のない光環境、ストレス社会や、それによる不規則な食生活、慢性的な運動不足といった個人の生活習慣の変化を反映し、不眠を訴える患者は増加している。

本邦で実施された疫学調査のうち、健康・体力づくり事業財団により行われた成人一般住民3,030人を対象とした調査では、成人の5人に1人が何らかの不眠を訴えていると報告されており[1]、これを日本人の成人全体にあてはめた場合には、およそ2200万人が不眠を訴えていると推定される。

また、久留米大学睡眠障害研究会睡眠状況に関する調査では、不眠を訴えている者は全体の27.2%との報告[2]、成人一般住民1,871人を対象とした国立公衆衛生院の調査では、約20人に1人が過去1ヵ月間に何らかの睡眠薬を服用しており、不眠症は医療的な問題であるとともに社会的・経済的な問題にも発展していることが示唆されている[3]。

1.5.2 現在の不眠症の薬物治療及びその問題点

現在、不眠症の薬剤治療にはベンゾジアゼピン系及び非ベンゾジアゼピン系睡眠薬が使用されており、不眠の症状（入眠障害、中途覚醒、早朝覚醒）に応じて薬剤の作用時間の長さを目安に使い分けられる。入眠障害には超短時間作用型（ $t_{1/2}$: 2～4時間）、または短時間作用型（ $t_{1/2}$: 6～10時間）を、中途覚醒や早朝覚醒には中時間作用型（ $t_{1/2}$: 20～30時間）や長時間作用型（ $t_{1/2}$: 50～100時間）が用いられている（表1.5-1）[4]。

表 1.5-1 不眠のタイプによる睡眠薬の選択

	入眠障害 (超短時間型、短時間型)	中途覚醒、早朝覚醒 (中時間型、長時間型)
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 など	フルニトラゼパム ニトラゼパム エスタゾラム 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※ ゾピクロン※	クアゼパム
腎機能障害、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

※非ベンゾジアゼピン系睡眠薬

ベンゾジアゼピン系及び非ベンゾジアゼピン系睡眠薬はいずれも中枢神経系のGABA_A受容体に結合して、GABAの抑制作用を強めることにより催眠作用をもたらす。催眠作用はGABAを介してCl⁻チャンネルの開存回数を増加することで中枢神経抑制作用が増強されることによるものであり、覚醒中枢を直接抑制する。

また、GABA_A受容体は図1.5-1に示すように、脳幹網様体、辺縁系、大脳皮質辺縁系

等に存在する。GABA_A受容体に作用する薬剤は、セロトニン系、ノルエピネフリン系、ドパミン系などの種々の神経系活動を広範囲に抑制することが報告されており、そのことが睡眠薬としての主効果である鎮静・催眠作用以外に、抗不安作用、抗けいれん作用等を併せ持ち、反跳性不眠、臨床用量依存^{*}や運動機能障害の副作用に関係すると考えられている[5]。

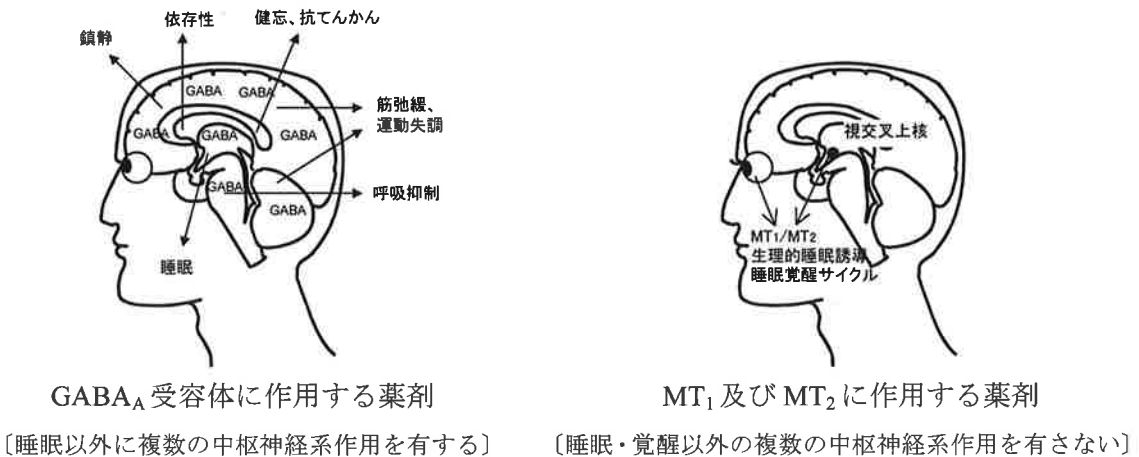


図 1.5-1 GABA_A 受容体及び MT₁ 及び MT₂ 受容体に作用する薬剤の作用部位と薬理作用

このような副作用は不眠症患者に睡眠薬服用に対する不安をもたらし、医師が行う患者への継続的な薬剤治療指導を困難にする原因となっている。「睡眠薬の中断法ガイドラインに関する研究」[6]によると、調査を実施した 653 名の精神神経科外来患者のうち 67% の患者が睡眠薬服用に対して不安を抱いており、58% の患者が中断・減量を希望している。また、27% に該当する患者が医師に無断で睡眠薬を中断又は減量しており、主な中断・減量の理由は、依存性に対する恐れ (37%)、耐性の発現 (12%)、健忘の経験 (12%)、翌朝の眠気・ふらつき〔残遺効果・筋弛緩作用〕(12%) であった。

このような医師に無断での中断や中途半端な服用は反跳性不眠、退薬症候による不眠症の悪化を招き、ひいては臨床用量依存により長期服用による治療が必要となる。更に、長期服用中に睡眠薬の副作用を経験することにより、服用開始前よりも不眠や不安が強まり、服用を再開せざるを得なくなるといふ悪循環が指摘されている[7]。

上述の「睡眠薬の中断法ガイドラインに関する研究」では、睡眠薬の減量や中断による退薬症候や反跳性不眠の出現頻度は 19.0%、減量による不眠再燃の頻度は 25.7% であることが示されており、臨床用量依存の発現は約 45% にも至る。また、精神科医の指導により実際に睡眠薬を中断できた症例はわずか 18% に過ぎず、既存の睡眠薬治療における治療計画の達成が困難であることを示唆している。

精神科医が経験した睡眠薬の副作用のうち、頻度の高いものは「翌日の眠気・倦怠感」(30%)、「ふらつき・転倒」(27%) であり、これらの副作用については大腿骨骨折の原因となることが指摘されている[8]。ベンゾジアゼピン系睡眠薬の服用者では非服用者に比べて転倒の頻度が数倍高いこと、ベンゾジアゼピン系睡眠薬の連続的服用、多剤併用等が転

^{*} 不眠症が改善していて睡眠薬が不要となっているはずであるのに、服用を中止した際の反跳性不眠や退薬症候の出現のために止めることができずに服用を継続している状態

倒の危険因子であることが報告されている[9]。

以上のとおり、ベンゾジアゼピン系及び非ベンゾジアゼピン系睡眠薬では上述の問題点を有することから、新しいプロファイルをもつ睡眠薬の開発が期待されている。

1.5.3 開発コンセプト

前項で述べた既存薬の薬理作用及びアンケート調査研究から、睡眠薬服用にあたって問題となるのは、依存性、健忘、残遺効果、筋弛緩作用、反跳性不眠や退薬症候等の副作用が挙げられる。これらの問題を克服した睡眠薬として図 1.5-2 に示す理想像が提唱されている[10]。

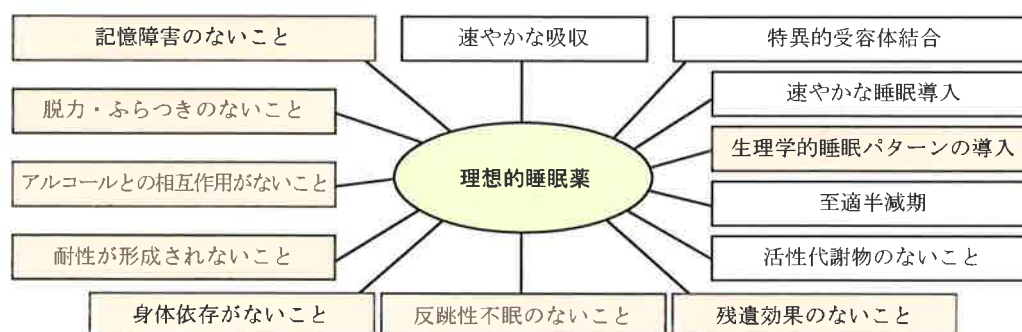


図 1.5-2 理想的睡眠薬の薬理的及び治療上のプロファイル

当社ではこのような理想のプロファイルにより近い新しい睡眠薬の創出を目指し、GABA_A受容体作動薬とは異なる作用メカニズム、すなわちメラトニン受容体を介する催眠作用に着目した。

生体の睡眠の調節は図 1.5-3 に示すように、「いつ眠るかあるいはいつ目覚めるかという睡眠・覚醒のタイミングを調節する機構（概日リズム機構）」と「睡眠の長さや質を調整する機構（恒常性維持機構）」により行われている。

メラトニンは睡眠覚醒リズムに関与する MT₁ 及び MT₂ 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、視交叉上核を介した間接的な睡眠中枢の賦活、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。したがって、MT₁ 及び MT₂ 受容体の作動薬は睡眠促進作用を有し、かつベンゾジアゼピン系及び非ベンゾジアゼピン系睡眠薬の有する種々の問題点を排除した新しい睡眠薬、すなわち図 1.5-3 に提唱される理想像に近い臨床的特長を有する睡眠薬になりうると考えた（図 1.5-2 網掛け部分）。

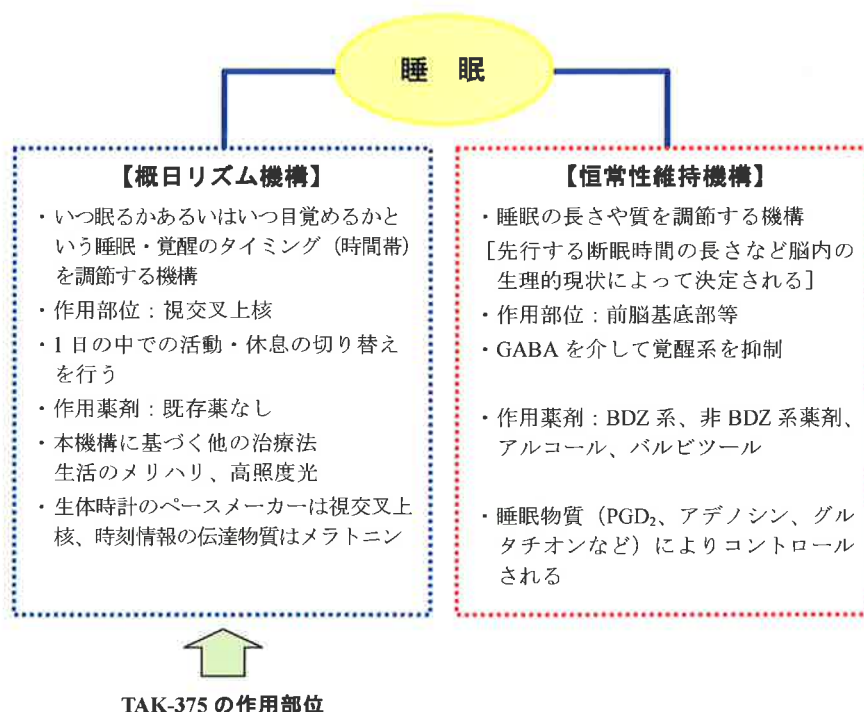


図 1.5-3 生体における睡眠の調節機構

1.5.4 開発の経緯

当社では、1991年にメラトニン受容体作動薬の研究に着手し、1994年に MT₁ 及び MT₂ 受容体を選択的に作用し、実験動物において睡眠誘発作用を示す新規メラトニン受容体作動薬 TAK-375 を見出した。以下に、本剤の品質、非臨床試験、臨床試験の主な成績を示し、開発の経緯を表 1.5-3 にまとめた。

(1) 品質

TAK-375 の規格及び試験方法、製剤設計、安定性等の検討を行った。原薬、製剤ともに長期保存試験（25℃/60%RH で 36 ヶ月間）及び加速試験（40℃/75%RH で 6 ヶ月間）において安定であった。

(2) 非臨床試験

1) 薬理試験

① 薬効薬理試験

<神経伝達物質受容体に対する親和性及びアゴニスト活性>

TAK-375 は、ニワトリ前脳のメラトニン Mel_{1a}/Mel_{1c} 受容体並びに CHO 細胞に発現させたヒト型 MT₁ 及び MT₂ 受容体に高い親和性を示し、生体リズムに関与しないメラトニン MT₃ 結合部位には親和性を示さなかった。また、TAK-375 はヒト型 MT₁ 及び MT₂ 受容体発現 CHO 細胞におけるフォルスコリン誘発 cAMP 生成を抑制することから、MT₁ 及び MT₂ 受容体のアゴニストであることが明らかとなった。

＜その他の諸種受容体に対する親和性及び諸種酵素活性に及ぼす影響＞

GABA、神経ペプチド、サイトカイン、セロトニン、ドーパミン、ノルアドレナリン、アセチルコリンなどの130種類以上の代表的な受容体及び50種類以上の代表的な酵素に及ぼす影響を検討した。その結果、TAK-375はいずれの受容体にも親和性を示さず、また、いずれの酵素に対しても全く影響しないことから、その他の中枢作用に関わる受容体、酵素には影響を及ぼさず、MT₁及びMT₂受容体に選択的に作用するアゴニストであることが明らかとなった。

＜睡眠に及ぼす影響＞

TAK-375のカニクイザルの夜間睡眠に対する作用を睡眠潜時、睡眠時間、睡眠ステージに関して、メラトニン及びゾルピデムと比較検討した。その結果、TAK-375は0.03 mg/kg, po以上で睡眠潜時の短縮作用を示し、0.03 mg/kg, poでは総睡眠時間の増加を示した。メラトニンは、低用量の0.3 mg/kgでのみ睡眠潜時の短縮が認められたものの高用量では認められず、総睡眠時間も有意な増加が認められなかった。一方、ゾルピデムの睡眠誘発作用は明らかではなかった。また、TAK-375によって誘発されたサルの睡眠脳波は極めて生理学的な睡眠に近いものであったが、ゾルピデムによって誘発された睡眠は質的に明らかに生理学的な睡眠と異なるものであった。

また、自由行動下のネコの睡眠においてもメラトニンと比較検討した。その結果、TAK-375はネコにおいてもメラトニンより強力でかつ持続的な睡眠誘発作用を示し、0.001 mg/kg, po以上の用量で有意な徐波睡眠の増加、0.1 mg/kgでレム睡眠の増加を示した。作用持続はメラトニンが2時間と短かったのに対し、TAK-375は6時間持続した。

② 副次的薬理試験

＜学習行動及び運動系に及ぼす影響＞

TAK-375及びジアゼパムの協調運動に対する作用をマウスを用いて検討した。ジアゼパムは用量に依存した協調運動障害を誘発したが、TAK-375及びメラトニンでは影響がみられなかった。また、メラトニンはジアゼパムとの併用によりジアゼパムの協調運動障害を増悪したが、TAK-375では影響がみられなかった。

TAK-375の記憶及び注意力に及ぼす影響を検討する目的で、ラット水迷路学習、遅延位置合せ反応について、ベンゾジアゼピン受容体作動薬と比較検討した。その結果、ベンゾジアゼピン受容体作動薬は有意な学習障害や反応障害を示したが、TAK-375は30 mg/kgまで投与しても影響はみられなかった。

＜内因性メラトニン分泌に対する影響＞

内因性メラトニンの合成分泌はメラトニン自身によって、あるいは光刺激や他の刺激によって影響を受けることから、TAK-375を反復投与した場合の内因性メラトニン分泌に対する影響をラットで検討した。その結果、TAK-375（3 mg/kg/日）の2週間反復投与はラット内因性メラトニン分泌に有意な影響を与えなかった。

③ 安全性薬理試験

TAK-375をラットに単回経口投与したところ、150 mg/kgにおいても一般症状及び行動

に異常は認められず、呼吸数、換気量などの呼吸機能に影響を及ぼさなかった。サルに単回経口投与し、血圧、心拍数及び心電図をテレメトリー法で測定したところ、50 mg/kg でも影響は認められなかった。また、TAK-375 及びその代謝物は 10^{-4} mol/L の濃度でも hERG 電流を阻害しなかった。

以上の成績から、TAK-375 はその薬効量において、中枢神経系、呼吸器系及び心血管系に対し、危惧すべき急性の薬理作用を示さないと判断した。

この他、一般薬理試験として自律神経系、腎機能及び胃腸管機能に及ぼす影響を検討した結果、自律神経系、腎機能及び胃腸管機能に対しては特記すべき急性薬理作用を示さないと考えられた。

④ 代謝物の薬理活性

代謝物の薬理活性として、TAK-375 のヒトにおける主代謝物である M-II (2*S*,8*S*)を中心に、ヒト MT₁ 及び MT₂ 受容体への親和性、及びフォルスコリン誘発 cAMP 生成抑制作用を指標にしてアゴニスト活性を調べた。更に、M-II (2*S*,8*S*)の自由行動下のネコにおける睡眠誘発作用も検討した。

その結果、M-II (2*S*,8*S*)のヒト MT₁ 及び MT₂ 受容体への親和性は比較的高く、TAK-375 の約 1/10～1/5 の活性であり、アゴニスト活性は約 1/15 及び 1/28 であった。その他の代謝物の親和性は極めて弱いものであった。また、M-II (2*S*,8*S*)は、0.01 mg/kg 以上の用量で自由行動下のネコにおける睡眠誘発作用を示した。

2) 薬物動態試験

① 吸収

ラット、サルにおける TAK-375 の吸収率は、それぞれ 80%、78%であった。一方、バイオアベイラビリティは、ラットで 6.3%、サルで 0.3%であった。吸収率に比べてバイオアベイラビリティが低いことから、本剤は初回通過効果の寄与の大きいことが示唆された。

サル経口投与において、未変化体の血漿中濃度は 0.03～0.3 mg/kg の用量範囲で C_{max} 及び AUC とも用量反応性が認められた。

ヒト大腸癌由来細胞株である Caco-2 細胞を用いて膜透過性を検討した結果、TAK-375 は膜透過性が高く、また、膜透過に P-糖たん白による能動輸送系は関与しないものと考えられた。

② 分布

TAK-375 はラットに経口投与後、各組織に広く分布し、消化管、肝臓、腎臓中の濃度が高かった。また、未変化体の脳内濃度はほぼ血漿中濃度と等しかった。ラットに反復投与した場合、各組織への分布は 21 日後までにほぼ定常状態に達し、投与を中止後は徐々に組織から消失した。

ラット、イヌ、ヒトの血球移行率はそれぞれ 25.4～27.2%、3.4%以下、23.3～26.2%、20.9～22.0%であり、血漿たん白結合率はラットで 85.9～86.6%、イヌで 96.8～96.9%、

サルで 81.2～82.0%、ヒトで 85.1～88.1%であった。

③ 代謝

TAK-375 は体内で酸化により M-I ～M-IXに代謝され、M-VII、M-VIII、M-IXは更にグルクロン酸抱合を受けると考えられる。ラットの血漿中には未変化体の他、代謝物として M-I ～M-VIIIが検出され、M-IIIが比較的多かった。サルの血漿中には未変化体及び M-II は検出されず、主代謝物は M-VIIのグルクロン酸抱合体であった。TAK-375 をラット、マウス、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソームで代謝させた結果、各動物種で M-II の生成が認められ、ヒト特有の代謝物はみられなかった。肝代謝には主に CYP1A2 が関与し、その他に CYP3A4 や CYP2C サブファミリーが関与していることが明らかになった。また、TAK-375 は臨床用量で CYP 分子種を阻害又は誘導する可能性は低いと考えられた。

なお、M-II は M-II (2*S*, 8*S*)及び M-II (2*R*, 8*S*)の 2 種のジアステレオマーからなるが、マウス、ラット及びウサギの血中ではヒトと同様、大部分は M-II (2*S*, 8*S*)として存在することが確認されている。

④ 排泄

TAK-375 をラットに経口投与したときの排泄は 72 時間でほぼ終了し、投与量の 59%が尿に、31%が糞に排泄された。呼気への排泄は 24 時間で 5%であった。サルでは 168 時間までに投与量の 77%が尿に、11%が糞に排泄された。したがって、いずれの動物においても主排泄経路は尿であると考えられた。また、TAK-375 又は代謝物は授乳ラットの乳汁に分泌された。

3) 毒性試験

① 単回投与毒性

単回投与毒性試験は、ラットとサルで実施した。

ラットでの概略致死量は、経口投与の場合は雄で 2000 mg/kg 以上、雌で 600-2000 mg/kg、静脈内投与の場合は、雄で 20-60 mg/kg、雌で 60 mg/kg 以上であった。サルでは 2000 mg/kg まで経口投与しても死亡例はなかった。

② 反復投与毒性

ラットで 4 週間と 26 週間経口投与毒性試験を、サルで 4 週間と 39 週間経口投与毒性試験を実施した。また、ラットでは 4 週間経口投与後の回復性試験も行った。

ラット 4 週間試験 (0、10、40、150、600 mg/kg/日) では、40 mg/kg 以上で副腎皮質細胞の空胞化、150 mg/kg 以上で卵巣間質細胞の空胞化が見られた。これらの変化はいずれも可逆的であることが、ラット回復性試験で確認された。

ラット 26 週間試験 (0、2.5、10、40、150 mg/kg/日) では、4 週間試験で見られた所見に加えて、150 mg/kg で軽度な貧血と甲状腺濾胞細胞の肥大、雌で血中 T₃ の低値及び TSH の高値が認められた。無毒性量は 4 及び 26 週間試験ともに 10 mg/kg/日と判断した。

サル 4 週間及び 39 週間試験 (両試験とも、0、3、12、50、200 mg/kg/日) では、50 mg/kg

以上で嘔吐が観察され、200 mg/kg では ALT の高値も認められた。無毒性量は 4 及び 39 週間試験ともに 12 mg/kg/日と判断した。

③ 遺伝毒性試験

復帰突然変異試験、遺伝子突然変異試験、*in vitro* 染色体異常試験、ラット・マウス小核試験及びラット肝 UDS 試験を実施した。*In vitro* 染色体異常試験で細胞毒性による二次的影響と考えられる染色体異常の増加が見られたが、他の試験はいずれも陰性であり、変異原性を示唆する所見は認められなかった。

④ がん原性試験

マウス及びラットで 2 年間経口投与試験（マウス：0、30、100、300、1000 mg/kg/日、ラット：0、15、60、250、1000 mg/kg/日）を実施した。肝腫瘍の明らかな発現頻度増加がマウスでは 100(雄)あるいは 300(雌) mg/kg/日以上で、ラットでは 250(雄)あるいは 60(雌) mg/kg/日以上で見られた。また、マウスではハーダー腺腺腫の発現頻度増加が雄の各用量及び雌の 100 mg/kg/日以上で認められた。更に、ラットでは 250 mg/kg/日以上で良性の精巣間細胞腫の発現頻度増加が見られた。

肝腫瘍の発現機序を明らかにする目的で、別途、マウス及びラットにおける肝薬物代謝酵素誘導作用について詳細に検討した結果、本剤によって誘導される肝薬物代謝酵素の種類は典型的な薬物代謝酵素誘導剤であるフェノバルビタールとほぼ同じであり、また、薬物代謝酵素活性増加と肝腫瘍の発現頻度増加とは相関することが確認された。本剤に変異原性がないことを合わせて考えると、上記がん原性試験で見られた肝腫瘍の増加は薬物代謝酵素誘導剤で知られるプロモーション作用により発現したものであり、げっ歯類に特異的な変化でヒトへの外挿性に乏しく、危険性を示唆するものではないと判断した。

ラットにおける精巣間細胞腫の発現機序を明らかにする目的で、別途、ラットの血中テストステロン及び黄体形成ホルモン（LH）濃度測定を実施した。その結果、血中テストステロン濃度は精巣間細胞腫の発現頻度増加が見られた用量とほぼ同じ用量で低下し、LH 濃度の上昇も認められた。したがって、精巣間細胞腫はテストステロン低下とそれに伴う LH の上昇に起因した変化と考えられる。このような視床下部一下垂体－精巣系のネガティブフィードバック系を介する機序で発現するラットの精巣間細胞腫はヒトへの外挿性に乏しいことはよく知られており、ヒトへの危険性は低いと考えられる。

ハーダー腺はヒトではそれに対応する部分のないげっ歯類特有の器官である。ハーダー腺腺腫はマウスでは発現頻度増加が見られたが、ラットではその様な変化はなく、マウス特有の変化と考えられる。したがって、ハーダー腺の良性腫瘍はヒトへの外挿性を有する所見ではないと判断した。

⑤ 生殖毒性試験

ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（0、6、60、200、600 mg/kg/日）では、60 mg/kg 以上で雌親動物に性周期の乱れが見られ、600 mg/kg では黄体数・着床数の低値が見られたが、雄生殖機能及び初期胚発生には影響は見られなかった。

したがって、無毒性量は、雄で 60 mg/kg/日、雌で 20 mg/kg/日、胚では 600 mg/kg/日以上と判断した。

ラット及びウサギで胚・胎児発生に関する試験を実施した。ラット（0、10、40、150、600 mg/kg/日）では、150 mg/kg 以上で母動物の体重増加抑制、胎児に横隔膜ヘルニア、肩甲骨変形等の所見が見られた。ウサギ（0、12、60、300 mg/kg/日）では、300 mg/kg/日において自発運動減少並びに体重増加及び摂餌量の減少など母動物への影響が見られたが、胎児に対する影響は見られなかった。これらの結果から、ラット母動物及び胚・胎児に対する無毒性量は 40mg/kg/日、ウサギ母動物に対する無毒性量は 60mg/kg/日、胚・胎児に対する無毒性量は 300mg/kg/日以上と結論した。

ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験（0、30、100、300 mg/kg/日）では、300 mg/kg 群において出生児の生存率の低下傾向、低体重、形態分化の遅延及びオープンフィールドにおける行動開始までの潜時の延長が見られ、少数の離乳児に横隔膜ヘルニアが観察された。また、100 mg/kg 以上で出生児体重の低値のみが認められた。以上の結果、母動物に対する無毒性量は 30 mg/kg/日、生殖機能では 100 mg/kg/日、出生児に対しては 30 mg/kg/日と結論した。

⑥ 依存性試験

サル自己投与試験及びラットの場所嗜好性試験では、強化効果は認められなかった。また、サルを用いた薬物弁別試験ではベンゾジアゼピン系薬剤様の弁別刺激効果はなかった。これらのことから、精神依存形成能はないことが示唆された。更に、ラットに最高 600 mg/kg/日を 4 週間、あるいはサルに 10 mg/kg/日を 1 年間経口投与した身体依存形成試験では、休薬による退薬症候は認められず、身体依存形成能も認められなかった。

⑦ 代謝物の安全性

ヒトの主代謝物である M-II の安全性について、サルでは、4 週間静脈内投与試験（0、1、3、10 mg/kg/日）により検討した結果、毒性所見は認められず、無毒性量は 10mg/kg と判断した。また、静脈内投与によるラットにおける胚・胎児発生に関する試験（0、10 及び 30 mg/kg/日）においても、母動物及び胚・胎児において毒性所見は認められず、無毒性量はいずれも 30mg/kg と判断した。

以上より、TAK-375 は MT_1 及び MT_2 受容体に対する特異性が高く、実験動物において、メラトニンとは異なり入眠までの潜時の短縮のみならず深睡眠及び全睡眠量の増加を示し、また脳波周波数解析より、極めて生理学的な睡眠を誘発した。一方、TAK-375 には、既存のベンゾジアゼピン系睡眠薬で問題となっている記憶障害、運動障害、薬物依存性も有さないことが示唆された。更に、各種毒性試験及び安全性薬理試験において、臨床試験を実施する上で特に問題となる所見は認められなかった。

(3) 臨床試験

TAK-375 の承認申請に使用する臨床試験の一覧を図 1.5-4 に示す。臨床開発にあたって

は、本剤の特徴が明確になるよう、図 1.5-3 に示したプロファイルのうち「GABA_A 受容体に作用する既存薬が達成し得ない特長」、すなわち薬物依存性、退薬症候、反跳性不眠、残遺効果、脱力・ふらつき、記憶障害、呼吸抑制、アルコールとの相互作用がないこと、また、生理学的な睡眠パターンの導入について検討した。

本剤の第Ⅰ相～第Ⅲ相試験はすべて国内で実施し、本剤の臨床的特長となる安全性を検討するための実薬対照試験及び特殊患者層を対象とした試験は外国試験成績を活用した。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

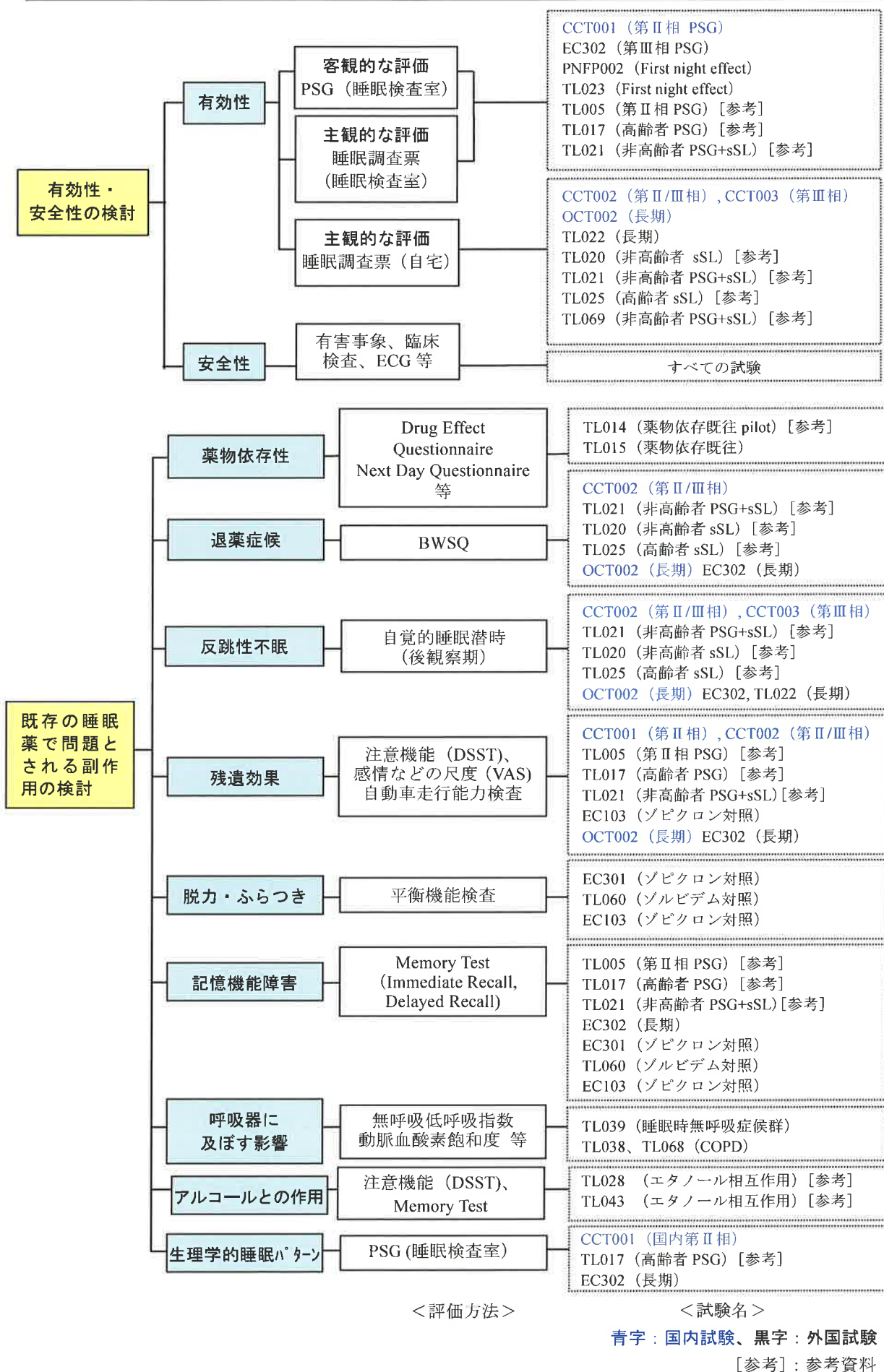


図 1.5-4 TAK-375 の開発に必要と考えられる臨床データ

1) 国内臨床試験

① 第Ⅰ相試験 (CPH007: 5.3.1.1-2、CPH001:5.3.3.1-1、CPH002: 5.3.3.1-2、CPH006: 5.3.3.1-3、CPH005: 5.3.3.3-1、CPH003: 5.3.5.4-13)

非臨床試験及び海外での臨床試験結果を踏まえ、日本において第Ⅰ相単回投与試験及び反復投与試験を実施した。更に、食事の影響の検討、高用量 (32 mg) の検討、高齢者を対象とした試験、最終製剤を用いた薬物動態の検討を実施した。

TAK-375 は速やかに吸収され、未変化体の $T_{\max}$ は約 1 時間、主代謝物 M-II の $T_{\max}$ は未変化体より約 0.3~0.5 時間後であった。半減期は未変化体が約 1 時間、M-II が約 2 時間であり、反復投与による蓄積性は認められなかった。未変化体及び M-II の $C_{\max}$ 及び AUC の平均値は 0.3 mg~32 mg の用量範囲で、ほぼ投与量の増加に伴い上昇した。

食事により TAK-375 の $T_{\max}$ はわずかに遅延し、また食事が TAK-375 の曝露量に影響を与える可能性は否定できなかったものの、食事による曝露量の変化は $C_{\max}$ ではほとんどみられず、AUC では 30%程度の上昇であった。

また、未変化体の $C_{\max}$ 及び AUC は、非高齢者に比べ高齢者の方が 31%及び 85%高い値を示した。

いずれの試験においても、重篤な有害事象や治験薬の投与中止に至った有害事象はなく、32 mg まで忍容性が認められた。発現頻度が比較的高かった副作用は、「眠気」、「ぼんやり」、「傾眠」であり、認められた副作用のほとんどは軽度で一過性のものであった。また、臨床検査値、バイタルサイン、心電図において臨床的に問題となる所見はみられなかった。

② 第Ⅱ相試験 (CCT001: 5.3.5.1-1)

慢性不眠症患者 (非高齢者) を対象とし、TAK-375 (4、8、16、32 mg) 又はプラセボの 2 日間投与を 5 剤 5 期クロスオーバーデザインで実施し、PSG による客観的睡眠パラメータの評価を行った。その結果、TAK-375 投与群において主要評価項目である睡眠潜時において 4 mg~32 mg で有意な用量反応性が認められ、8 mg 及び 32 mg 投与ではプラセボと比較して 10 分以上の有意な睡眠潜時の短縮が認められた。

この結果から、本剤は 8mg 以上で有効であると考えられ、また、米国における第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験においても 8 mg 以上の用量で有効性に差がほとんどみられなかったことを勘案すると、本剤の用量反応曲線は緩徐であり、8 mg 以上の用量では本剤の効果はプラトーに達するものと予測された。4 mg では統計的に有意ではなかったものの、LPS の短縮傾向が認められたため、引き続き実施した第Ⅱ/Ⅲ相試験においてはプラセボ、4 mg 及び 8 mg を検討用量とし、自覚的睡眠潜時に関する用量反応性を確認するとともに効果の検証を併せて行うこととした。

すべての用量において、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象の発現は認められなかった。発現頻度の高かった有害事象は、倦怠感、頭痛、傾眠であり、重症度については 8 mg の 2 例 (悪心・嘔吐及び傾眠) が中等度であったが、その他はすべて軽度であった。

③ 第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CCT002: 5.3.5.1-2.1)

慢性不眠症患者を対象とし、プラセボ、TAK-375(4、8 mg)を 14 日間投与したのち、そ

れぞれプラセボ→4 mg、4 mg→8 mg 及び 8 mg→16 mg に増量して更に 14 日間投与し、有効性及び安全性を検討した。その結果、有効性の主要評価項目である睡眠調査票による自覚的睡眠潜時（第 1 週目の平均値）において、FAS 解析ではプラセボに対する有意な睡眠潜時の短縮効果はみられなかった。しかし、睡眠潜時の自覚的評価がよりの確に実施できていると考えられる部分集団（観察期 sSL の変動が±30 分以内の患者、罹病期間が 3 年未満の患者、ベンゾジアゼピン系睡眠薬の前治療がない患者）の解析では、TAK-375 8 mg はプラセボに比べ有意に睡眠潜時を短縮した（プラセボに対して 5～8 分の短縮）。一方、4 mg においては睡眠潜時を短縮する傾向がみられたが、プラセボとの有意差は認められなかった。

増量前後の sSL の平均変化量は、プラセボ→4 mg で-6.0 分、4 mg →8 mg で-3.8 分、8 mg →16 mg で-4.8 分であり、用量を漸増した 4 mg →8 mg 及び 8 mg →16 mg の変化量は、プラセボ投与後に 4 mg の投与が開始された際の変化量を上回るものではなかった。

有害事象の発現率は、プラセボ→4 mg 群、4→8 mg 群及び 8→16 mg 群でそれぞれ 42.1%、42.5%及び 41.8%であり、因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 12.4%、10.2%及び 12.2%であった。発現頻度の高かった有害事象は、鼻咽頭炎、血中トリグリセリド増加、傾眠、頭痛であり、そのほとんどは軽度又は中等度であった。また、二重盲検期の前半（プラセボ、4 mg、8 mg 投与）及び後半（4 mg、8 mg、16 mg 投与）における有害事象発現頻度の検討において、プラセボよりも発現頻度の高かった有害事象は傾眠であった。

④ 第Ⅲ相試験（CCT003: 5.3.5.1-3.1）

慢性不眠症患者を対象にプラセボを対照とした TAK-375 の 8 mg 投与時の有効性を検証する目的で、睡眠調査票による自覚的睡眠潜時（sSL）を評価指標として検討した。なお、CCT002 の結果を踏まえ、sSL の自己評価がある程度の確に実施できる患者を選択するため、選択基準に「観察期の sSL の変動が±30 分以内」を加えて実施した。

主要評価項目とした投与 1 週目の sSL は、プラセボ投与時で 65.69 分、8 mg 投与時で 61.15 分と、その差は-4.54 分でプラセボに対して有意な差が認められ、8 mg 投与の有効性が検証された。投与 2 週目の sSL は、プラセボ投与時で 59.47 分、8mg 投与時で 57.11 分と短縮傾向にあったものの有意な差はみられなかった。

一方、服薬及び睡眠調査票記載に関してコンプライアンスの良好な症例においては、投与 1 週目でプラセボとの差は-4.77 分、投与 2 週目においては-4.36 分といずれの時点においても有意な差が得られた。また、SDS が低い患者（47 点以下）についても同様に、投与 1 週目でプラセボとの差は-5.10 分、投与 2 週目においては-3.23 分といずれの時点においても有意な差が得られた。

週 1 回の来院時ごとに 1 週間分を評価した PGI において、PGI 全体スコアは、プラセボと比較して第 1 週及び第 2 週のいずれにおいても有意な改善がみられた。各質問項目において、「日中の支障」を除く全ての項目で第 1 週および第 2 週のいずれも有意な改善がみられた。

有害事象の発現頻度はプラセボで 20.5%、8 mg で 26.4%であり、因果関係を否定できない有害事象の発現頻度はプラセボで 7.1%、8 mg で 7.8%であった。発現頻度の高かった有

害事象は、鼻咽頭炎、傾眠であり、いずれも軽度又は中等度であった。

⑤ 長期投与試験 (OCT002: 5.3.5.2-1.1)

慢性不眠症患者を対象に TAK-375 4 mg 及び 8 mg を開始用量とし、効果不十分な場合には 16 mg までの漸増投与を行い、24 週間投与した際の安全性及び有効性を検討した。

sSL の推移は、観察期の 72.86 分から投与開始初期には比較的速やかに短縮した後、16 週以降はプラトーに達し、24 週では 38.70 分と観察期から約 35 分短縮した。この結果から、本剤の睡眠改善効果は長期間維持され、耐性は形成されないものと考えられた。

有害事象は 77.4%に発現したが、うち治験薬との因果関係が否定できなかったものは 11.6%であり、いずれも軽度又は中等度であった。発現頻度の高かった有害事象は、上気道の炎症、湿疹であり、長期投与により発現頻度の上昇はみられなかった。また、長期投与により新たに発現する有害事象はみられなかった。

2) 海外臨床試験

本剤の有効性及び安全性を補足するため、海外臨床試験のうち、薬物依存既往患者における試験、睡眠時無呼吸症患者に対する安全性、慢性閉塞性肺疾患に対する安全性試験、残遺効果に関する試験、薬物相互作用試験、一過性不眠に対する検討試験、長期投与時の安全性等の成績を利用することとした。

① 薬物依存既往患者の試験 (TL014: 5.3.5.4-1、TL015: 5.3.5.4-2)

鎮静剤、睡眠薬又は抗不安薬に濫用の既往のある 14 例の被験者において実施した。被験者には TAK-375(16、80 又は 160mg)、トリアゾラム(0.25、0.50 又は 0.75mg)又はプラセボの単回経口投与を行った。すべての被験者に、ウォッシュアウト後に上記の 7 種類の投与を行い、複数の調査票によって依存性を評価した。その結果、TAK-375 を臨床用量の 20 倍量まで投与しても依存性を示す薬物嗜好性パラメータにプラセボ投与との違いは認められなかった。一方、対照としたトリアゾラムはプラセボとの間に、これらのパラメータにおいて、最大効果及び 24 時間全般効果で用量反応性がみられた。

② COPD 及び睡眠時無呼吸症患者における安全性 (TL039: 5.3.5.4-3、TL038: 5.3.5.4-4、TL068: 5.3.5.4-5)

呼吸抑制について COPD 患者及び睡眠時無呼吸症候群患者を対象に検討した。

COPD 患者においては、全夜間の平均 SaO₂ (動脈酸素飽和度) を主要評価項目とし、プラセボと TAK-375 16 mg に差はみられず呼吸抑制を有しないことが示された。また、夜間 1 時間ごとの SaO₂、各睡眠段階 (覚醒, REM, Non-REM) における SaO₂、睡眠中 1 時間ごとの無呼吸・低呼吸の回数のいずれもプラセボと TAK-375 16 mg に差はみられなかった。

睡眠時無呼吸症候群患者においては、睡眠中の無呼吸低呼吸指数 (AHI: Apnea/Hypopnea Index) を主要評価項目とし、プラセボと TAK-375 16 mg に差はみられず無呼吸又は低呼吸を増悪させないことが示された。また、RIP (Respiratory Inductance Plethysmography) パラメータ (中枢性無呼吸、閉塞性無呼吸、混合型無呼吸、低呼吸) のいずれもプラセボ

と TAK-375 16 mg の発現回数に差はみられなかった。

③ 残遺効果に関する試験 (EC302: 5.3.5.1-4、TL005: 5.3.5.1-7、TL017: 5.3.5.1-8、TL021: 5.3.5.1-9、EC103: 5.3.5.4-6)

翌朝の残遺効果を検討するため、自動車走行能力、注意機能検査 (DSST)、VAS を用いた感情及び感覚を評価し、プラセボまたはゾピクロンと比較して残遺効果の有無を検討した。

TAK-375 投与後の自動車走行能力は、プラセボ投与時より有意に低下したが、その程度はゾピクロン投与時より小さかった。

注意機能検査 (DSST) は複数の試験で実施し、いずれの試験においても TAK-375 投与による注意機能の悪化はみられなかった。一方、ゾピクロン投与時にはプラセボに比べて有意な注意機能の低下がみられた。

VAS を用いて評価した TAK-375 投与後の感情及び感覚は、プラセボ投与時と同等であった。TAK-375 投与後で一部の感覚 (疲れている、怒りっぽい、頭の回転が遅い) の程度がプラセボ投与時より大きく、有意差がみられたが一過性のものであった。したがって、TAK-375 は感情及び感覚にほとんど影響しないと考えられた。

以上の結果から、TAK-375 は服用後にわずかな残遺効果を示す可能性はあるものの、既存の睡眠薬と比較してその程度は小さいと考えられた。

④ 薬物相互作用試験 (TL007: 5.3.3.4-1、TL009: 5.3.3.4-2、TL049: 5.3.3.4-3、TL034: 5.3.3.4-4、TL036: 5.3.3.4-5、TL035: 5.3.3.4-6、TL026: 5.3.3.4-7、TL027: 5.3.3.4-8、TL024: 5.3.3.4-9、TL033: 5.3.3.4-10、TL037: 5.3.3.4-11、TL028: 5.3.3.4-12、TL043: 5.3.3.4-13、TL050: 5.3.3.4-14、TL054: 5.3.3.4-15、TL056: 5.3.3.4-16、TL070: 5.3.3.4-17)

TAK-375 の肝代謝には主に CYP1A2 が関与していることから、CYP1A2 を阻害するフルボキサミンとの薬物相互作用試験を実施した。TAK-375 を 8 mg 投与したときの C_{max} 及び AUC は、フルボキサミン (200 mg) 併用時に単独投与時に比較しそれぞれ 28 倍及び 83 倍に増加した。本試験では TAK-375 とフルボキサミンの併用時に問題となる副作用はみられなかったものの、TAK-375 はフルボキサミンと併用で用いるべきではないと考え、添付文書においてフルボキサミンを投与中の患者を禁忌とした。

また、この他に CYP 阻害剤 (ケトコナゾール、フルコナゾール、フルオキシセチン)、CYP 誘導剤 (リファンピシン、オメプラゾール)、各種基質 (デキストロメトर्फアン、テオフィリン、ミダゾラム、ワルファリン、ジゴキシン、エタノール) 及び臨床で併用される可能性がある薬剤 (セルトラリン、ガバペンチン、ドネペジル、ゾルピデム) との薬物相互作用を検討した。リファンピシンとの併用では TAK-375 の AUC は単独投与時より約 80% 減少したが、その他の薬剤との併用では TAK-375 の AUC の変化は 0.7~2.5 倍であり、TAK-375 の安全性及び有効性のプロファイルには著しい影響を与えないと考えられた。また、いずれの薬物相互作用試験においても副作用の発現状況は単独投与と併用投与で大きな変化はなかった。

⑤ 一過性不眠に対する検討 (PNFP002: 5.3.5.1-5、TL023: 5.3.5.1-6)

一過性不眠症における有効性については、PSG による睡眠潜時を主要評価項目とした外国での 2 試験で検討した。PNFP002 では、睡眠潜時は 16 mg 群及び 64 mg 群でプラセボ群と比較してそれぞれ約 10 分、有意に短縮した。TL023 では、8 mg 群及び 16 mg 群でプラセボ群と比較してそれぞれ約 8 分及び約 5 分短縮し、8 mg 群で有意差が認められた。

⑥ 長期投与試験 (EC302: 5.3.5.1-4、TL022: 5.3.5.2-2)

慢性不眠症患者を対象に、TAK-375 8 mg 又はプラセボを 6 ヶ月間投与した時の有効性及び安全性を検討した。客観的及び自覚的睡眠潜時のいずれもプラセボに比べ有意な短縮が認められた。睡眠潜時の短縮は投与開始後 1 週間後から認められ、その後 6 ヶ月にわたって持続した。有害事象の発現率はプラセボ投与群で 50.7%、TAK-375 投与群で 51.8%であった。プラセボよりも発現頻度の高かった有害事象は上気道感染、浮動性めまい、傾眠及びそう痒症であった。

慢性不眠症患者を対象に TAK-375 8 mg 又は 16 mg を 1 年間投与した時の有効性及び安全性を検討した。8 mg (高齢者) 及び 16 mg (非高齢者) の両投与群で自覚的睡眠潜時の短縮及び自覚的全睡眠時間の延長が認められた。これらの効果は、投与 2~3 ヶ月でプラトーに達した後、少なくとも 12 ヶ月にわたり良好に推移し、その間、耐薬性の徴候はみられなかった。発現頻度の高かった有害事象は、頭痛、傾眠、鼻咽頭炎、上気道感染、疲労であり、これらの事象について非高齢者群と比較して高齢者群で発現率が高いものはなかった。また、有害事象の発現時期別の検討において、長期投与にともなう発現頻度の上昇は認められなかった。

⑦ 腎機能障害者での薬物動態試験 (TL030: 5.3.3.3-4)

軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者及び透析患者における TAK-375 の薬物動態を検討した。その結果、未変化体又は M-II の C_{max} 及び AUC に腎機能障害の程度による明らかな差は見られなかった。また、有害事象の発現率はいずれの被験者集団においても類似していた。したがって、腎機能障害を有する患者において TAK-375 の用量を調節する必要はないと考えられた。

⑧ 肝機能障害者での薬物動態試験 (TL029: 5.3.3.3-3)

軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者における TAK-375 の薬物動態を検討した。TAK-375 の AUC は、軽度の肝機能障害を有する被験者において健常成人に比較し、約 3.5 倍に増加し、中等度の肝機能障害を有する被験者においては約 10 倍増加した。これら被験者集団において問題となる有害事象は認められなかったものの、軽度並びに中等度の肝機能障害を有する患者に TAK-375 を投与する場合は注意が必要であると考えられた。したがって、添付文書の使用上の注意の項において、肝機能障害を有する患者に本剤を使用する場合は慎重に投与する旨を記載した。なお、高度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 C) を有する被験者における TAK-375 の安全性及び薬物動態は検討されていない。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

以上、品質、非臨床及び臨床試験成績により本剤の有効性、安全性が確認されたことから、表 1.5-2 に示す効能・効果、用法・用量で申請を行うものである。

表 1.5-2 効能・効果、用法・用量

販売名（一般名）	ロゼレム錠 8mg（ラメルテオン）
申請区分	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
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。

表 1.5-3 開発の経緯

試験項目				
品質	構造その他の特性			
	規格及び試験方法	原薬 製剤		
	製剤設計			
	生物学的同等性に関する溶出試験			
	安定性試験	原薬 製剤		
薬理	効力を裏付ける試験			
	副次的薬理試験			
	安全性薬理試験			
動態	薬物動態試験			
毒性	単回投与毒性試験			
	反復投与毒性試験			
	遺伝毒性試験			
	がん原性試験			
	生殖発生毒性試験			
	局所刺激性試験			
	その他の毒性試験			
臨床	第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験	日本	単回投与試験	CPH001
			反復投与試験	CPH002
			高用量の単回及び反復投与試験	CPH006
			健常中高年男子を対照としたPSG試験	CPH003
			高齢者における反復投与試験	CPH005
			PSGによる用量反応試験	CCT001
			申請製剤の薬物動態試験	CPH007
		海外	対照試験	TL060, EC301
			一過性不眠に対するPSGによる有効性及び安全性の検討	PNFP002
			Driving performance試験	EC103
			薬物依存既往患者の試験	TL015
			睡眠時無呼吸症患者に対する安全性の検討	TL039
			慢性閉塞性肺疾患に対する安全性の検討	TL038, TL068
	第Ⅱ/Ⅲ相試験	日本	自覚的評価による用量反応試験	CCT002
	第Ⅲ相試験	日本	長期投与試験	OCT002
			検証試験	CCT003
		海外	一過性不眠症に対する検討	TL023
			長期投与試験（内分泌機能）	TL032
			長期投与試験	TL022
			比較投与試験	EC302

1.5.5 治験相談等の経緯

TAK-375 の開発に際し、以下の対面助言（治験相談）を行った。

相談において、
について相談した。相談内容及び対応は 2.5.1 項に記載した。

平成 年 月 日 (相談)
平成 年 月 日 (相談)
平成 年 月 日 (相談)
平成 年 月 日 (相談)
平成 年 月 日 (相談)

1.5.6 特徴及び有用性

(1) 非臨床試験からの特徴及び有用性

1) 既存のベンゾジアゼピン系及び非ベンゾジアゼピン系睡眠薬と全く異なる作用機序を有する新規の睡眠薬である

TAK-375 は高親和性メラトニン受容体(ニワトリ前脳のメラトニン Me_{1a}/Me_{1c} 受容体及びヒト MT_1 及び MT_2 受容体)に選択的に作用するアゴニストで、 $GABA_A$ 受容体をはじめ、その他の種々の受容体や酵素には影響しない。TAK-375 をサル及びネコに投与すると、生理学的な睡眠を誘発した。

$GABA_A$ 受容体に作用する既存の睡眠薬で問題となる薬物依存性、学習障害、協調運動障害を有しないことが示唆された。これらの薬理試験成績より、TAK-375 は薬物依存や類薬にみられる副作用を誘発しにくい新しい睡眠薬としての有用性が示唆された。

(2) 臨床試験からの特徴及び有用性

1) 薬物依存性がみられない

薬物依存既往例に TAK-375 (160mg：臨床用量の 20 倍)を投与しても、Drug Effect Questionnaire 等による薬物嗜好性パラメータはプラセボと同程度であった。臨床用量の 2～4 倍の用量で依存性を示す陽性対照のトリアゾラムとは大きく異なる成績が得られ、本剤は薬物依存性を示さないことが確認された。

2) 退薬症候を示さない

ベンゾジアゼピン離脱症状調査票 (BWSQ) を用いて検討した結果、TAK-375 (4～16 mg) 投与中止後に BWSQ スコアは悪化することなく、治療期最終時と同等あるいは改善傾向を示した。

3) 反跳性不眠がない

TAK-375 の投与を中止しても sSL が延長することはなく、後観察期を通じてほぼ一定であった。また、プラセボ対照比較試験において、後観察期の sSL はプラセボと差はなかった。LPS を用いた評価においても同様であり、反跳性不眠はみられなかった。

4) 残遺効果が小さい

① 自動車走行能力：TAK-375 及びゾピクロンはプラセボに比して翌朝の自動車走行能力は有意に低下したが、その程度はゾピクロン投与時より小さかった。

② 注意機能検査（DSST）：TAK-375 投与による注意機能の悪化はみられなかった。また、ゾピクロン投与後の DSST スコアはプラセボ投与に比べて有意に低下したが、TAK-375 投与後に有意な低下はみられなかった。

③ VAS（感情及び感覚に及ぼす影響）：一部の感覚（疲れている、怒りっぽい、頭の回転が遅い）の程度が TAK-375 投与時でプラセボ投与時より大きく、有意差がみられたが一過性の変化であった。

①～③より、本剤投与後にわずかな残遺効果を示す可能性はあるものの、既存の睡眠薬と比較してその差は小さいと考えられた。

5) 脱力・ふらつきがない

ゾピクロン投与後の重心動揺面積はプラセボ投与後に比べて有意に大きくなったが、TAK-375 投与後ではプラセボ投与後と差はなかった。

また、特にふらつきが問題となる高齢者において Sensory organization test スコアは、プラセボ投与に比べてゾルピデム投与で有意に悪化したが、TAK-375 投与では差はみられず、脱力・ふらつきはみられなかった。

6) 記憶機能障害がない

プラセボ投与に比べて、ゾピクロンまたはゾルピデム投与では、記憶機能の悪化（主に直後再生における悪化）がみられたのに対し、TAK-375 投与後では一部でのみ記憶機能の低下がみられた以外は差はなかった。すなわち、TAK-375 投与による記憶機能障害を生じる可能性はないと考えられた。

7) 呼吸抑制がない

COPD 患者及び睡眠時無呼吸症候群の患者に TAK-375（16 mg）を投与しても、呼吸機能に関する指標はプラセボ投与例と同様であり、呼吸レベルを低下させることはなかった。

8) アルコールとの相互作用の程度が小さい

TAK-375（32 mg）とエタノール（0.6 g/kg）を併用した場合、精神運動機能等がエタノール単独投与より有意に低下したが、その程度は小さかった。また、記憶機能にエタノールとの相加作用はみられなかった。

9) 生理学的睡眠パターンの導入

TAK-375 は Stage 3/4 を減少させ、Stage 1 または Stage 2 を増加させたが、その変化の程度は極めて小さかった。REM 睡眠の抑制（REM 睡眠の割合、REM 潜時の延長）もみられなかった。また、LPS と sSL の Effect size（プラセボとの差）の比較では、ベンゾジアゼピン系睡眠薬で sSL が大きくなる傾向があるのに対し、TAK-375 では LPS と sSL がバランス

良く改善され、抗不安作用や鎮静作用に依存しない生理学的な睡眠を促すことが示された。

1.5.7 睡眠障害治療における本剤の位置づけ

(1) 抗不安作用や鎮静作用に依存しない生理学的な睡眠により不眠症状の改善を促し、不眠症治療の初期段階の治療薬となり得る

既存の GABA_A 受容体に作動する睡眠薬は、抗不安作用や鎮静作用が自覚的な催眠効果に影響を及ぼす。TAK-375 はこのような抗不安作用や鎮静作用を有さないため、PSG による客観的睡眠指標に比べて患者の自覚的睡眠指標が大きく改善されることなく両者を改善し、生理学的な睡眠により不眠症状を改善する。更に、高い安全性も併せ持つことから、不眠症の初期段階の治療薬として位置付けられる。

(2) 既存薬では困難な「睡眠薬服用に対する不安の強い患者」や「転倒やふらつき等のリスクの高い患者」に対する治療が可能となる

- 1) 反跳性不眠や臨床用量依存に対するリスクが無いことから、睡眠薬服用に対する不安の強い患者に対しても、早期に医師による適切な治療を受けることが可能となり、不眠症の悪化や長期にわたる睡眠薬の連用を防ぐことができる（睡眠薬服用に対する不安が強い患者のみならず、また不安の無い患者にも使用可能である）。

不眠症患者の多くは睡眠薬を服用することによる習慣性や副作用の発現に対し不安や恐怖を感じており、このことが「不眠症の治療抵抗性」に繋がっていると考えられる（図 1.5-5）。同図の右半分に示されるように、既存の睡眠薬による治療に対する不安から「医療機関受診への抵抗感」が高まり、「医師による早期治療の遅延」により「不眠症の治療抵抗性」や「不眠治療の長期化」に至ると考えられる。また、同図の左半分に示されるように、既存の睡眠薬を用いて不眠症の治療を開始した場合においても、睡眠薬に対する不安・恐怖は「無断での中断や中途半端な服用」の原因となり、ひいては「反跳性不眠・離脱症状による不眠悪化」を生じることで「治療抵抗性」のある不眠症に至り、「不眠治療の長期化」に繋がると考えられる。

このように「睡眠薬の習慣性・副作用に対する患者の不安・恐怖」は「治療抵抗性」の一要因として考えられ、患者が不安や恐怖を感じることなく服用できる睡眠薬は不眠症を難治化させないために必要である。本剤を不眠症の初期治療に導入することにより患者の不安を払拭することが可能となり、治療抵抗性の形成や不眠治療の長期化を防ぐことができると考えられる。

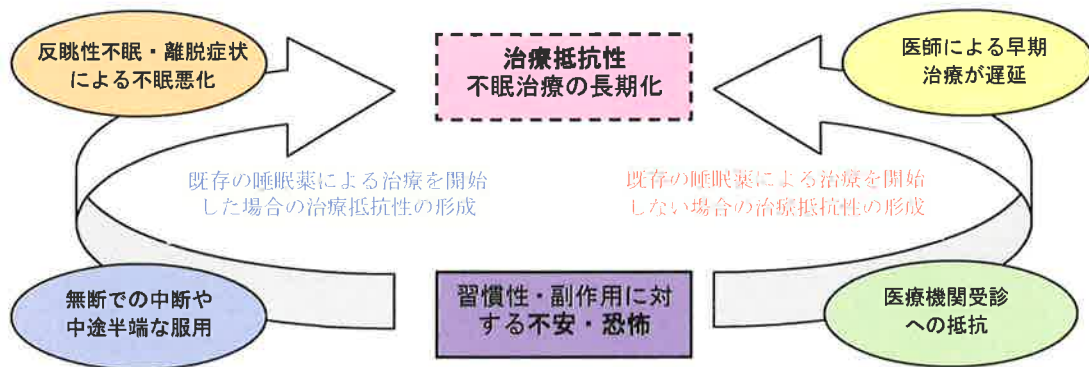
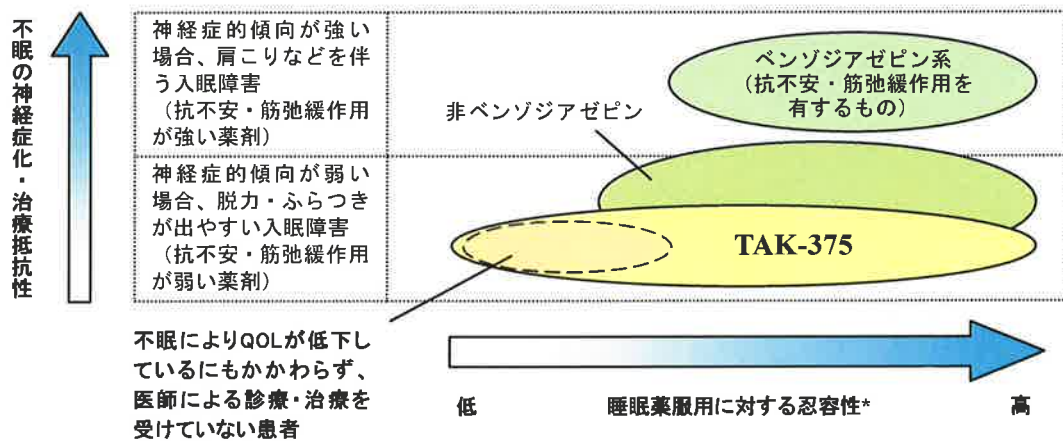


図 1.5-5 既存の睡眠薬治療の問題点

2) 不眠のために QOL が低下しているにも関わらず、転倒やふらつき等のリスクのために睡眠薬を投与できない患者に対する治療が可能となる。

本剤は筋弛緩作用を有さないことから、高齢者等の身体機能が低下しているために転倒やふらつき等のリスクが高く、既存の睡眠薬による治療ができない患者に対しても薬剤による治療が可能となる。

上述のとおり、1)睡眠薬服用に対する不安の強い患者、及び 2)転倒やふらつき等のリスクの高い患者は、睡眠薬に対する忍容性が低い患者と推察される。「睡眠障害の対応と治療ガイドライン」においては、睡眠薬・抗不安薬の選び方に神経症的傾向の強さを考慮されていることを勘案すると、これに「睡眠薬服用に対する忍容性」という概念を加えることにより、図 1.5-6 に示すような睡眠薬の使い分けが可能と考えられる。



*睡眠薬服用に対する忍容性が低い患者として、睡眠薬服用に対する不安の強い者や、身体機能が低下しているためにふらつきが出やすい高齢者等が挙げられる。

図 1.5-6 睡眠薬の使い分け

(3) 反跳性不眠や臨床用量依存に対するリスクが無い

症状が不安定な患者やコンプライアンス維持の困難な患者等では、間歇的な服用を行うため反跳性不眠が起こりやすい。

また、「睡眠障害の対応と治療ガイドライン」においては、神経症的傾向が弱い場合及び脱力・ふらつきが出やすい場合の入眠障害に対する治療には、超短時間型・短時間型の睡眠薬が推奨されている。これらの超短時間型・短時間型の睡眠薬は翌朝の残遺効果等の問題は少ないものの、反跳性不眠や退薬症候を生じやすい。一方、TAK-375 は反跳性不眠や退薬症候等を惹起しない。

(4) 速やかな吸収により睡眠導入効果を示し、睡眠を全般的に改善する

TAK-375 は速やかに吸収されて効果を発揮し、睡眠潜時を短縮する。

国内試験において、客観的な睡眠パラメータ（LPS）を用いて検討したところ、プラセボ投与に比べて約 13 分の LPS の短縮がみられた。

睡眠調査票から得られた自覚的睡眠潜時（sSL）を用いた評価においても、TAK-375 8 mg は第 1 週で投与開始前に比べて約 16 分、プラセボに比べて約 5 分有意に睡眠潜時を短縮することが示された。また、sTST、中途覚醒及び PGI においてもプラセボに比べて有意な差がみられ、睡眠潜時以外の指標においても睡眠を全般的に改善することが示された。

(5) 長期間投与しても耐性を形成しない

国内長期投与試験において、sSL はベースライン 73 分から 16 週後に 40 分まで約 33 分短縮した後、その効果はプラトーに達し、投与開始後 6 ヶ月間維持された。また、外国プラセボ対照比較試験において、LPS では 5～10 分、sSL では 6～9 分のプラセボとの差が 6 ヶ月間維持された。更に、本剤を 1 年間投与した外国長期投与試験において、sSL はベースライン値 85 分から 2 ヶ月後に 58 分まで約 27 分短縮した後、その効果はプラトーに達して投与開始後 1 年間維持された。すなわち、本剤は長期間投与しても耐性を形成しないことが示された。

TAK-375 は生体の睡眠と覚醒を調節する 2 つの機構のうち、概日リズム機構に作用することにより、より生理学的な睡眠を促すことができる。また、PSG による検討において既存薬と同様の睡眠導入効果を有していることが確認されており、かつ高い安全性を有していることから不眠症の初期段階の治療薬となり得る。

また、TAK-375 を不眠症の初期治療に導入することにより、睡眠薬に対して不安を持つ患者や転倒やふらつき等のために既存薬による治療が困難な患者にも新たな治療を提供することが可能となる。このような適切な初期治療の導入は、最終的に治療抵抗性の発現や不眠治療の長期化を防ぐうえでも極めて重要と考えられる。

更に、TAK-375 は反跳性不眠や退薬症候などの離脱症状を惹起しない睡眠薬と考えられる。

1.5.8 参考文献一覧

- [1] Liu X, Uchiyama M, Kim K, Okawa M, Shibui K, Kudo Y, et al. Sleep loss and daytime sleepiness in the general adult population of Japan. *Psychiatry Research*. 2000;93:1-11.
- [2] 内村直尚, 小島居湛. 第1部 不眠症の適切な治療 不眠の疫学的調査から. 「臨床精神薬理」編集委員会. 不眠症の適切な治療と期待される睡眠薬. *臨床精神薬理*. 2001;(4):25-30.
- [3] Doi Y, Minowa M, Okawa M, Uchiyama M. Prevalence of sleep disturbance and hypnotic medication use in relation to sociodemographic factors in the general Japanese adult population. *Journal of Epidemiology*. 2000 Mar;10(2):79-86.
- [4] 内山 真. 睡眠障害の診断・治療ガイドライン研究会編. 睡眠障害の対応と治療ガイドライン. じほう 2002 (平成 11-13 年度厚生労働省 精神・神経疾患研究委託費 睡眠障害の診断・治療ガイドライン作成とその実証的研究班)
- [5] 星和書店 精神治療薬大系 改訂新版 2001 中巻 第4部 抗不安薬睡眠薬
- [6] 内村直尚 (久留米大学医学部精神神経科). 睡眠薬の中断法ガイドラインに関する研究. 睡眠障害の診断・治療ガイドライン作成とその実証的研究 平成 11 年度～平成 13 年度 総括研究報告書. 厚生労働省 精神・神経疾患研究委託費.
- [7] 内村直尚, 松山誠一郎. 睡眠薬服用の現状とその対応. *こころの臨床 à la carte* 2003;22(3)345-350.
- [8] Sorock GS, Shimkin EE. Benzodiazepine sedatives and the risk of falling in a community-dwelling elderly cohort. *Arch Intern Med*. 1988 Nov;148:2441-2444.
- [9] Herings RM, Stricker BH, de Boer A, Bakker A, Sturmans F. Benzodiazepines and the risk of falling leading to femur fractures. Dosage more important than elimination half-life. *Arch Intern Med*. 1995 Sep 11;155(16):1801-1807.
- [10] Bartholini G. Growing aspects of hypnotic drugs. In: Sauvanet JP, Langer SZ, Morselli PL, editors. *Imidazopyridines in sleep disorders: A Novel Experimental and therapeutic approach*. New York: Raven Press; 1988. p. 1-9. 一部改変

ロゼレム錠 8 mg

1.6 外国における使用状況等に関する資料

武田薬品工業株式会社

1.6 外国における使用状況等に関する資料

(1) 外国での許可及び使用状況	2
(2) 既承認国（米国）の添付文書（原文）	2
(3) 既承認国（米国）の添付文書（和訳）	25
(4) 企業中核データシート（CCDS）	42

(1) 外国での許可及び使用状況

ラメルテオンは米国、フィリピン、インドネシア、タイで入眠困難の特徴を有する不眠症を
効能・効果として承認されている（2009年11月現在）。

国名	販売名	承認年月日	剤型・含量	効能・効果	用法・用量
米国	ROZEREM	2005年7月22日	錠剤・ラメルテ オンとして 8mg	入眠困難の特徴 を有する不眠症	ロゼレム8mgを就寝 前30分以内に投与す る。
フィリピン		2008年6月26日			
インドネシア		2008年8月29日			
タイ		2009年2月2日			

(2) 既承認国（米国）の添付文書（原文）

次頁を参照。

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

ROZEREM is indicated for the treatment of insomnia characterized by difficulty with sleep onset.

The clinical trials performed in support of efficacy were up to 6 months in duration. The final formal assessments of sleep latency were performed after 2 days of treatment during the crossover study (elderly only), at 5 weeks in the 6-week studies (adults and elderly), and at the end of the 6-month study (adults and elderly) [see *Clinical Studies* (14)].

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosage in Adults

The recommended dose of ROZEREM is 8 mg taken within 30 minutes of going to bed. It is recommended that ROZEREM not be taken with or immediately after a high-fat meal.

The total ROZEREM dose should not exceed 8 mg per day.

2.2 Dosing in Patients with Hepatic Impairment

ROZEREM is not recommended in patients with severe hepatic impairment. ROZEREM should be used with caution in patients with moderate hepatic impairment [see *Warnings and Precautions* (5.6), *Clinical Pharmacology* (12.4)].

2.3 Administration with Other Medications

ROZEREM should not be used in combination with fluvoxamine. ROZEREM should be used with caution in patients taking other CYP1A2 inhibiting drugs [see *Drug Interactions* (7), *Clinical Pharmacology* (12.5)].

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

ROZEREM is available in an 8 mg strength tablet for oral administration.

ROZEREM 8 mg tablets are round, pale orange-yellow, film-coated, with “TAK” and “RAM-8” printed on one side.

4 CONTRAINDICATIONS

Patients who develop angioedema after treatment with ROZEREM should not be rechallenged with the drug.

Patients should not take ROZEREM in conjunction with fluvoxamine (Luvox) [see *Drug Interaction* (7)].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Severe Anaphylactic and Anaphylactoid Reactions

Rare cases of angioedema involving the tongue, glottis or larynx have been reported in patients after taking the first or subsequent doses of ROZEREM. Some patients have had additional symptoms such as dyspnea, throat closing, or nausea and vomiting that suggest anaphylaxis. Some patients have required medical therapy in the emergency department. If angioedema involves the tongue, glottis or larynx, airway obstruction may occur and be fatal. Patients who develop angioedema after treatment with ROZEREM should not be rechallenged with the drug.

5.2 Need to Evaluate for Co-morbid Diagnoses

Since sleep disturbances may be the presenting manifestation of a physical and/or psychiatric disorder, symptomatic treatment of insomnia should be initiated only after a careful evaluation of the patient. **The failure of insomnia to remit after 7 to 10 days of treatment may indicate the presence of a primary psychiatric and/or medical illness that should be evaluated.** Worsening of insomnia, or the emergence of new cognitive or behavioral abnormalities, may be the result of an unrecognized underlying psychiatric or physical disorder and requires further evaluation of the patient. Exacerbation of insomnia and emergence of cognitive and behavioral abnormalities were seen with ROZEREM during the clinical development program.

5.3 Abnormal Thinking and Behavioral Changes

A variety of cognitive and behavior changes have been reported to occur in association with the use of hypnotics. In primarily depressed patients, worsening of depression (including suicidal ideation and completed suicides) has been reported in association with the use of hypnotics.

Hallucinations, as well as behavioral changes such as bizarre behavior, agitation and mania have been reported with ROZEREM use. Amnesia, anxiety and other neuro-psychiatric symptoms may also occur unpredictably.

Complex behaviors such as "sleep-driving" (i.e., driving while not fully awake after ingestion of a hypnotic) and other complex behaviors (e.g., preparing and eating food, making phone calls, or having sex), with amnesia for the event, have been reported in association with hypnotic use. The use of alcohol and other CNS depressants may increase the risk of such behaviors. These events can occur in hypnotic-naïve as well as in hypnotic-experienced persons. Complex behaviors have been reported with the use of ROZEREM. Discontinuation of ROZEREM should be strongly considered for patients who report any complex sleep behavior.

5.4 CNS Effects

Patients should avoid engaging in hazardous activities that require concentration (such as operating a motor vehicle or heavy machinery) after taking ROZEREM.

After taking ROZEREM, patients should confine their activities to those necessary to prepare for bed.

Patients should be advised not to consume alcohol in combination with ROZEREM as alcohol and ROZEREM may have additive effects when used in conjunction.

5.5 Reproductive Effects

Use in Adolescents and Children

ROZEREM has been associated with an effect on reproductive hormones in adults, e.g., decreased testosterone levels and increased prolactin levels. It is not known what effect chronic or even chronic intermittent use of ROZEREM may have on the reproductive axis in developing humans [see *Clinical Trials (14.3)*].

5.6 Use in Patients with Concomitant Illness

ROZEREM has not been studied in subjects with severe sleep apnea and is not recommended for use in this population [see *Use in Specific Populations (8.7)*].

ROZEREM should not be used by patients with severe hepatic impairment [see *Clinical Pharmacology (12.4)*].

5.7 Laboratory Tests

Monitoring

No standard monitoring is required.

For patients presenting with unexplained amenorrhea, galactorrhea, decreased libido, or problems with fertility, assessment of prolactin levels and testosterone levels should be considered as appropriate.

Interference with laboratory tests

ROZEREM is not known to interfere with commonly used clinical laboratory tests. In addition, *in vitro* data indicate that ramelteon does not cause false-positive results for benzodiazepines, opiates, barbiturates, cocaine, cannabinoids, or amphetamines in two standard urine drug screening methods *in vitro*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are discussed in greater detail in other sections:

- Severe anaphylactic and anaphylactoid reactions [see *Warnings and Precautions (5.1)*]
- Abnormal thinking, behavior changes, and complex behaviors [see *Warnings and Precautions (5.3)*]
- CNS effects [see *Warnings and Precautions (5.4)*]

6.1 Clinical Trials Experience

Adverse Reactions Resulting in Discontinuation of Treatment

The data described in this section reflect exposure to ROZEREM in 5373 subjects, including 722 exposed for 6 months or longer, and 448 subjects for one year.

Six percent of the 5373 individual subjects exposed to ROZEREM in clinical studies discontinued treatment owing to an adverse event, compared with 2% of the 2279 subjects receiving placebo. The most frequent adverse events leading to discontinuation in subjects receiving ROZEREM were somnolence, dizziness, nausea, fatigue, headache, and insomnia; all of which occurred in 1% of the patients or less.

ROZEREM Most Commonly Observed Adverse Events

Table 1 displays the incidence of adverse events reported by the 2861 patients with chronic insomnia who participated in placebo-controlled trials of ROZEREM.

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in clinical trials of other drugs, and may not reflect the rates observed in practice. The adverse reaction information from clinical trials does, however, provide a basis for identifying the adverse events that appear to be related to drug use and for approximating rates.

Table 1. Incidence (% of subjects) of Treatment-Emergent Adverse Events

MedDRA Preferred Term	Placebo (n=1456)	Ramelteon 8 mg (n=1405)
Somnolence	2%	3%
Fatigue	2%	3%
Dizziness	3%	4%
Nausea	2%	3%
Insomnia exacerbated	2%	3%

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effects of Other Drugs on ROZEREM

Fluvoxamine (strong CYP1A2 inhibitor): AUC_{0-inf} for ramelteon increased approximately 190-fold, and the C_{max} increased approximately 70-fold upon coadministration of fluvoxamine and ROZEREM, compared to ROZEREM administered alone. ROZEREM should not be used in combination with fluvoxamine [see *Contraindications* (4), *Clinical Pharmacology* (12.5)]. Other less strong CYP1A2 inhibitors have not been adequately studied. ROZEREM should be administered with caution to patients taking less strong CYP1A2 inhibitors.

Rifampin (strong CYP enzyme inducer): Administration of multiple doses of rifampin once daily for 11 days resulted in a mean decrease of approximately 80% (40% to 90%) in total exposure to ramelteon. Efficacy may be reduced when ROZEREM is used in combination with strong CYP enzyme inducers such as rifampin [see *Clinical Pharmacology* (12.5)].

Ketoconazole (strong CYP3A4 inhibitor): The AUC_{0-inf} and C_{max} of ramelteon increased by approximately 84% and 36% upon coadministration of ketoconazole with ROZEREM. ROZEREM should be administered with caution in subjects taking strong CYP3A4 inhibitors such as ketoconazole [see *Clinical Pharmacology* (12.5)].

Fluconazole (strong CYP2C9 inhibitor): The AUC_{0-inf} and C_{max} of ramelteon was increased by approximately 150% when ROZEREM was coadministered with fluconazole. ROZEREM should be administered with caution in subjects taking strong CYP2C9 inhibitors such as fluconazole [see *Clinical Pharmacology* (12.5)].

7.2 Effect of Alcohol on ROZEREM

Alcohol by itself impairs performance and can cause sleepiness. Since the intended effect of ROZEREM is to promote sleep, patients should be cautioned not to consume alcohol when using ROZEREM [see *Clinical Pharmacology* (12.5)]. Use of the products in combination may have an additive effect.

7.3 Drug/Laboratory Test Interactions

ROZEREM is not known to interfere with commonly used clinical laboratory tests. In addition, *in vitro* data indicate that ramelteon does not cause false-positive results for benzodiazepines, opiates, barbiturates, cocaine, cannabinoids, or amphetamines in two standard urine drug screening methods *in vitro*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C

In animal studies, ramelteon produced evidence of developmental toxicity, including teratogenic effects, in rats at doses much greater than the recommended human dose (RHD) of 8 mg/day. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. ROZEREM should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Oral administration of ramelteon (10, 40, 150 or 600 mg/kg/day) to pregnant rats during the period of organogenesis was associated with increased incidences of fetal structural abnormalities (malformations and variations) at doses greater than 40 mg/kg/day. The no-effect dose is approximately 50 times the RHD on a body surface area (mg/m²) basis. Treatment of pregnant rabbits during the period of organogenesis produced no evidence of embryo-fetal toxicity at oral doses of up to 300 mg/kg/day (or up to 720 times the RHD on a mg/m² basis).

When rats were orally administered ramelteon (30, 100, or 300 mg/kg/day) throughout gestation and lactation, growth retardation, developmental delay, and behavioral changes were observed in the offspring at doses greater than 30 mg/kg/day. The no-effect dose is 36 times the RHD on a mg/m² basis. Increased incidences of malformation and death among offspring were seen at the highest dose.

8.2 Labor and delivery

The potential effects of ROZEREM on the duration of labor and/or delivery, for either the mother or the fetus, have not been studied. ROZEREM has no established use in labor and delivery.

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether ramelteon is secreted into human milk; however ramelteon is secreted into the milk of lactating rats. Because many drugs are excreted into human milk, caution should be exercised when administered to a nursing woman.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of ROZEREM in pediatric patients have not been established. Further study is needed prior to determining that this product may be used safely in pre-pubescent and pubescent patients.

8.5 Geriatric Use

A total of 654 subjects in double-blind, placebo-controlled, efficacy trials who received ROZEREM were at least 65 years of age; of these, 199 were 75 years of age or older. No overall differences in safety or efficacy were observed between elderly and younger adult subjects.

A double-blind, randomized, placebo-controlled study in elderly subjects with insomnia (n=33) evaluated the effect of a single dose of ROZEREM on balance, mobility, and memory functions after middle of the night awakening. There is no information on the effect of multiple dosing. Night time dosing of ROZEREM 8 mg did not impair middle of the night balance, mobility, or memory functions relative to placebo. The effects on night balance in the elderly cannot be definitively known from this study.

8.6 Chronic Obstructive Pulmonary Disease

The respiratory depressant effect of ROZEREM was evaluated in a crossover design study of subjects (n=26) with mild to moderate COPD after administering a single 16 mg dose or placebo, and in a separate study (n=25), the effects of ROZEREM on respiratory parameters were evaluated after administering an 8 mg dose or placebo in a crossover design to patients with moderate to severe COPD, defined as patients who had forced expiratory volume at one second (FEV₁)/forced vital capacity ratio of <70%, and a FEV₁ <80% of predicted with <12% reversibility to albuterol. Treatment with a single dose of ROZEREM has no demonstrable respiratory depressant effects in subjects with mild to severe COPD, as measured by arterial O₂ saturation (SaO₂). There is no available information on the respiratory effects of multiple doses of ROZEREM in patients with COPD. The respiratory depressant effects in patients with COPD cannot be definitively known from this study.

8.7 Sleep Apnea

The effects of ROZEREM were evaluated after administering a 16 mg dose or placebo in a crossover design to subjects (n=26) with mild to moderate obstructive sleep apnea. Treatment with ROZEREM 16 mg for one night showed no difference compared with placebo on the Apnea/Hypopnea Index (the primary outcome variable), apnea index, hypopnea index, central apnea index, mixed apnea index, and obstructive apnea index. Treatment with a single dose of ROZEREM does not exacerbate mild to moderate obstructive sleep apnea. There is no available information on the respiratory effects of multiple doses of ROZEREM in patients with sleep apnea. The effects on exacerbation in patients with mild to moderate sleep apnea cannot be definitively known from this study.

ROZEREM has not been studied in subjects with severe obstructive sleep apnea; use of ROZEREM is not recommended in such patients.

8.8 Hepatic Impairment

Exposure to ROZEREM was increased by 4-fold in subjects with mild hepatic impairment and by more than 10-fold in subjects with moderate hepatic impairment. ROZEREM should be used with caution in patients with moderate hepatic impairment [see *Clinical Pharmacology* (12.4)]. ROZEREM is not recommended in patients with severe hepatic impairment.

8.9 Renal Impairment

No effects on C_{max} and AUC_{0-t} of parent drug or M-II were seen. No adjustment of ROZEREM dosage is required in patients with renal impairment [see *Clinical Pharmacology* (12.4)].

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

ROZEREM is not a controlled substance.

Discontinuation of ramelteon in animals or in humans after chronic administration did not produce withdrawal signs. Ramelteon does not appear to produce physical dependence.

Human Data: A laboratory abuse potential study was performed with ROZEREM [see *Clinical Studies* (14.2)].

Animal Data: Ramelteon did not produce any signals from animal behavioral studies indicating that the drug produces rewarding effects. Monkeys did not self-administer ramelteon and the drug did not induce a conditioned place preference in rats. There was no generalization between ramelteon and midazolam. Ramelteon did not affect rotorod performance, an indicator of disruption of motor function, and it did not potentiate the ability of diazepam to interfere with rotorod performance.

10 OVERDOSAGE

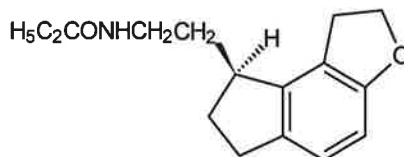
General symptomatic and supportive measures should be used, along with immediate gastric lavage where appropriate. Intravenous fluids should be administered as needed. As in all cases of drug overdose, respiration, pulse, blood pressure, and other appropriate vital signs should be monitored, and general supportive measures employed.

Hemodialysis does not effectively reduce exposure to ROZEREM. Therefore, the use of dialysis in the treatment of overdose is not appropriate.

Poison Control Center: As with the management of all overdose, the possibility of multiple drug ingestion should be considered. Contact a poison control center for current information on the management of overdose.

11 DESCRIPTION

ROZEREM (ramelteon) is an orally active hypnotic chemically designated as (*S*)-*N*-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2*H*-indeno-[5,4-*b*]furan-8-yl)ethyl]propionamide and containing one chiral center. The compound is produced as the (*S*)-enantiomer, with an empirical formula of C₁₆H₂₁NO₂, molecular weight of 259.34, and the following chemical structure:



Ramelteon is freely soluble in organic solvents, such as methanol, ethanol, and dimethyl sulfoxide; soluble in 1-octanol and acetonitrile; and very slightly soluble in water and in aqueous buffers from pH 3 to pH 11.

Each ROZEREM tablet includes the following inactive ingredients: lactose monohydrate, starch, hydroxypropyl cellulose, magnesium stearate, hypromellose, copovidone, titanium dioxide, yellow ferric oxide, polyethylene glycol 8000, and ink containing shellac and synthetic iron oxide black.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

ROZEREM (ramelteon) is a melatonin receptor agonist with both high affinity for melatonin MT₁ and MT₂ receptors and selectivity over the MT₃ receptor. Ramelteon demonstrates full agonist activity *in vitro* in cells expressing human MT₁ or MT₂ receptors.

The activity of ramelteon at the MT₁ and MT₂ receptors is believed to contribute to its sleep-promoting properties, as these receptors, acted upon by endogenous melatonin, are thought to be involved in the maintenance of the circadian rhythm underlying the normal sleep-wake cycle.

Ramelteon has no appreciable affinity for the GABA receptor complex or for receptors that bind neuropeptides, cytokines, serotonin, dopamine, noradrenaline, acetylcholine, and opiates. Ramelteon also does not interfere with the activity of a number of selected enzymes in a standard panel.

The major metabolite of ramelteon, M-II, is active and has approximately one tenth and one fifth the binding affinity of the parent molecule for the human MT₁ and MT₂ receptors, respectively, and is 17- to 25-fold less potent than ramelteon in *in vitro* functional assays. Although the potency of M-II at MT₁ and MT₂ receptors is lower than the parent drug, M-II circulates at higher concentrations than the parent producing 20- to 100-fold greater mean systemic exposure when compared to ramelteon. M-II has weak affinity for the serotonin 5-HT_{2B} receptor, but no appreciable affinity for other receptors or enzymes. Similar to ramelteon, M-II does not interfere with the activity of a number of endogenous enzymes.

All other known metabolites of ramelteon are inactive.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetic profile of ROZEREM has been evaluated in healthy subjects as well as in subjects with hepatic or renal impairment. When administered orally to humans in doses ranging from 4 to 64 mg, ramelteon undergoes rapid, high first-pass metabolism, and exhibits linear pharmacokinetics. Maximal serum concentration (C_{max}) and area under the concentration-time curve (AUC) data show substantial

intersubject variability, consistent with the high first-pass effect; the coefficient of variation for these values is approximately 100%. Several metabolites have been identified in human serum and urine.

Absorption

Ramelteon is absorbed rapidly, with median peak concentrations occurring at approximately 0.75 hour (range, 0.5 to 1.5 hours) after fasted oral administration. Although the total absorption of ramelteon is at least 84%, the absolute oral bioavailability is only 1.8% due to extensive first-pass metabolism.

Distribution

In vitro protein binding of ramelteon is approximately 82% in human serum, independent of concentration. Binding to albumin accounts for most of that binding, since 70% of the drug is bound in human serum albumin. Ramelteon is not distributed selectively to red blood cells.

Ramelteon has a mean volume of distribution after intravenous administration of 73.6 L, suggesting substantial tissue distribution.

Metabolism

Metabolism of ramelteon consists primarily of oxidation to hydroxyl and carbonyl derivatives, with secondary metabolism producing glucuronide conjugates. CYP1A2 is the major isozyme involved in the hepatic metabolism of ramelteon; the CYP2C subfamily and CYP3A4 isozymes are also involved to a minor degree.

The rank order of the principal metabolites by prevalence in human serum is M-II, M-IV, M-I, and M-III. These metabolites are formed rapidly and exhibit a monophasic decline and rapid elimination. The overall mean systemic exposure of M-II is approximately 20- to 100-fold higher than parent drug.

Elimination

Following oral administration of radiolabeled ramelteon, 84% of total radioactivity was excreted in urine and approximately 4% in feces, resulting in a mean recovery of 88%. Less than 0.1% of the dose was excreted in urine and feces as the parent compound. Elimination was essentially complete by 96 hours post-dose.

Repeated once daily dosing with ROZEREM does not result in significant accumulation owing to the short elimination half-life of ramelteon (on average, approximately 1- 2.6 hours).

The half-life of M-II is 2 to 5 hours and independent of dose. Serum concentrations of the parent drug and its metabolites in humans are at or below the lower limits of quantitation within 24 hours.

Effect of Food

When administered with a high-fat meal, the AUC_{0-inf} for a single 16 mg dose of ROZEREM was 31% higher and the C_{max} was 22% lower than when given in a fasted state. Median T_{max} was delayed by approximately 45 minutes when ROZEREM was administered with food. Effects of food on the AUC

values for M-II were similar. It is therefore recommended that ROZEREM not be taken with or immediately after a high-fat meal [*see Dosage and Administration (2.1)*].

12.4 Pharmacokinetics in Special Populations

Age: In a group of 24 elderly subjects aged 63 to 79 years administered a single ROZEREM 16 mg dose, the mean $C_{\max}$ and $AUC_{0-\infty}$ values were 11.6 ng/mL (SD, 13.8) and 18.7 ng·hr/mL (SD, 19.4), respectively. The elimination half-life was 2.6 hours (SD, 1.1). Compared with younger adults, the total exposure ($AUC_{0-\infty}$) and $C_{\max}$ of ramelteon were 97% and 86% higher, respectively, in elderly subjects. The $AUC_{0-\infty}$ and $C_{\max}$ of M-II were increased by 30% and 13%, respectively, in elderly subjects.

Gender: There are no clinically meaningful gender-related differences in the pharmacokinetics of ROZEREM or its metabolites.

Hepatic Impairment: Exposure to ROZEREM was increased almost 4-fold in subjects with mild hepatic impairment after 7 days of dosing with 16 mg/day; exposure was further increased (more than 10-fold) in subjects with moderate hepatic impairment. Exposure to M-II was only marginally increased in mildly and moderately impaired subjects relative to healthy matched controls. The pharmacokinetics of ROZEREM have not been evaluated in subjects with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C). ROZEREM should be used with caution in patients with moderate hepatic impairment [see *Warnings and Precautions* (5.6)].

Renal Impairment: The pharmacokinetic characteristics of ROZEREM were studied after administering a 16 mg dose to subjects with mild, moderate, or severe renal impairment based on pre-dose creatinine clearance (53 to 95, 35 to 49, or 15 to 30 mL/min/1.73 m², respectively), and in subjects who required chronic hemodialysis. Wide intersubject variability was seen in ROZEREM exposure parameters. However, no effects on $C_{\max}$ or AUC_{0-t} of parent drug or M-II were seen in any of the treatment groups; the incidence of adverse events was similar across groups. These results are consistent with the negligible renal clearance of ramelteon, which is principally eliminated via hepatic metabolism. No adjustment of ROZEREM dosage is required in patients with renal impairment, including patients with severe renal impairment (creatinine clearance of ≤ 30 mL/min/1.73 m²) and patients who require chronic hemodialysis.

12.5 Drug-Drug Interactions

ROZEREM has a highly variable intersubject pharmacokinetic profile (approximately 100% coefficient of variation in $C_{\max}$ and AUC). As noted above, CYP1A2 is the major isozyme involved in the metabolism of ROZEREM; the CYP2C subfamily and CYP3A4 isozymes are also involved to a minor degree.

Effects of Other Drugs on ROZEREM Metabolism

Fluvoxamine (strong CYP1A2 inhibitor): When fluvoxamine 100 mg twice daily was administered for 3 days prior to single-dose co-administration of ROZEREM 16 mg and fluvoxamine, the $AUC_{0-\infty}$ for ramelteon increased approximately 190-fold, and the $C_{\max}$ increased approximately 70-fold, compared to ROZEREM administered alone. ROZEREM should not be used in combination with fluvoxamine. Other less strong CYP1A2 inhibitors have not been adequately studied. ROZEREM should be administered with caution to patients taking less strong CYP1A2 inhibitors [see *Contraindications*].

Rifampin (strong CYP enzyme inducer): Administration of rifampin 600 mg once daily for 11 days resulted in a mean decrease of approximately 80% (40% to 90%) in total exposure to ramelteon and metabolite M-II, (both $AUC_{0-\infty}$ and $C_{\max}$) after a single 32 mg dose of ROZEREM. Efficacy may be reduced when ROZEREM is used in combination with strong CYP enzyme inducers such as rifampin.

Ketoconazole (strong CYP3A4 inhibitor): The AUC_{0-inf} and C_{max} of ramelteon increased by approximately 84% and 36%, respectively, when a single 16 mg dose of ROZEREM was administered on the fourth day of ketoconazole 200 mg twice daily administration, compared to administration of ROZEREM alone. Similar increases were seen in M-II pharmacokinetic variables. ROZEREM should be administered with caution in subjects taking strong CYP3A4 inhibitors such as ketoconazole.

Fluconazole (strong CYP2C9 inhibitor): The total and peak systemic exposure (AUC_{0-inf} and C_{max}) of ramelteon after a single 16 mg dose of ROZEREM was increased by approximately 150% when administered with fluconazole. Similar increases were also seen in M-II exposure. ROZEREM should be administered with caution in subjects taking strong CYP2C9 inhibitors such as fluconazole.

Interaction studies of concomitant administration of ROZEREM with fluoxetine (CYP2D6 inhibitor), omeprazole (CYP1A2 inducer/CYP2C19 inhibitor), theophylline (CYP1A2 substrate), and dextromethorphan (CYP2D6 substrate) did not produce clinically meaningful changes in either peak or total exposures to ramelteon or the M-II metabolite.

Effects of ROZEREM on Metabolism of Other Drugs

Concomitant administration of ROZEREM with omeprazole (CYP2C19 substrate), dextromethorphan (CYP2D6 substrate), midazolam (CYP3A4 substrate), theophylline (CYP1A2 substrate), digoxin (p-glycoprotein substrate) and warfarin (CYP2C9 [S]/CYP1A2 [R] substrate) did not produce clinically meaningful changes in peak and total exposures to these drugs.

Effect of Alcohol on ROZEREM

With single-dose, daytime co-administration of ROZEREM 32 mg and alcohol (0.6 g/kg), there were no clinically meaningful or statistically significant effects on peak or total exposure to ROZEREM. However, an additive effect was seen on some measures of psychomotor performance (i.e., the Digit Symbol Substitution Test, the Psychomotor Vigilance Task Test, and a Visual Analog Scale of Sedation) at some post-dose time points. No additive effect was seen on the Delayed Word Recognition Test. Because alcohol by itself impairs performance, and the intended effect of ROZEREM is to promote sleep, patients should be cautioned not to consume alcohol when using ROZEREM.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

Ramelteon was administered to mice and rats at oral doses of 0, 30, 100, 300, or 1000 mg/kg/day (mice) and 0, 15, 60, 250, or 1000 mg/kg/day (rats). Mice and rats were dosed for two years, except at the high dose (94 weeks for male and female mice and female rats). In mice, dose-related increases in the incidence of hepatic tumors (adenomas, carcinomas, hepatoblastomas) were observed in males and females. The no-effect dose for hepatic tumors in mice (30 mg/kg/day) is approximately 20 times the recommended human dose (RHD) of 8 mg/day on a body surface area (mg/m^2) basis.

In rats, the incidence of hepatic adenoma and benign Leydig cell tumors of the testis was increased in males at doses ≥ 250 mg/kg/day. In females, the incidence of hepatic adenoma was increased at doses ≥ 60 mg/kg/day. The incidence of hepatic carcinoma was increased in males and female rats at 1000 mg/kg/day. The no-effect dose for tumors in rats (15 mg/kg/day) is approximately 20 times the RHD on a mg/m² basis.

Mutagenesis

Ramelteon was not genotoxic in the *in vitro* bacterial reverse mutation (Ames) assay, the *in vitro* mouse lymphoma TK^{+/+} assay, and in *in vivo* oral micronucleus assays in mouse and rat. Ramelteon was clastogenic in the *in vitro* chromosomal aberration assay in Chinese hamster lung cells.

Separate studies indicated that the concentration of the M-II metabolite formed in the presence of metabolic activation exceeded the concentration of ramelteon; therefore, the genotoxic potential of the M-II metabolite was also assessed in the *in vitro* studies.

Impairment of Fertility

When ramelteon (doses of 6 to 600 mg/kg/day) was administered orally to male and female rats prior to and during mating and early gestation, alterations in estrus cyclicity and decreased numbers of corpora lutea, implantations, and live embryos were observed at doses greater than 20 mg/kg/day. The no-effect dose is approximately 24 times the recommended human dose of 8 mg/day on a body surface area (mg/m²) basis. Oral administration of ramelteon (up to 600 mg/kg/day) to male rats had no effects on sperm quality or reproductive performance.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Controlled Clinical Trials

Chronic Insomnia

Three randomized, double-blind trials in subjects with chronic insomnia employing polysomnography (PSG) were provided as objective support of Rozerem's effectiveness in sleep initiation.

One study enrolled younger adults (aged 18 to 64 years, inclusive) with chronic insomnia and employed a parallel design in which the subjects received a single, nightly dose of ROZEREM (8 mg or 16 mg) or matching placebo for 35 days. PSG was performed on the first two nights in each of Weeks 1, 3, and 5 of treatment. ROZEREM reduced the average latency to persistent sleep at each of the time points when compared to placebo. The 16 mg dose conferred no additional benefit for sleep initiation.

The second study employing PSG was a three-period crossover trial performed in subjects aged 65 years and older with a history of chronic insomnia. Subjects received ROZEREM (4 mg or 8 mg) or placebo and underwent PSG assessment in a sleep laboratory for two consecutive nights in each of the three study periods. Both doses of ROZEREM reduced latency to persistent sleep when compared to placebo.

The third study evaluated long term efficacy and safety in adults with chronic insomnia. Subjects received a single, nightly dose of ROZEREM 8 mg or matching placebo for 6 months. PSG was performed on the first two nights of Week 1 and Months 1, 3, 5, and 6. ROZEREM reduced sleep latency at each time point when compared to placebo. In this study, when the PSG results from nights 1 and 2 of Month 7 were compared to

the results from nights 22 and 23 of Month 6, there was a statistically significant increase in LPS of 33% (9.5 minutes) in the ramelteon group. There was no increase in LPS in the placebo group when the same time periods were compared.

A randomized, double-blind, parallel group study was conducted in outpatients aged 65 years and older with chronic insomnia and employed subjective measures of efficacy (sleep diaries). Subjects received ROZEREM (4 mg or 8 mg) or placebo for 35 nights. ROZEREM reduced patient-reported sleep latency compared to placebo. A similarly designed study performed in younger adults (aged 18-64 years) using 8 mg and 16 mg of ramelteon did not replicate this finding of reduced patient-reported sleep latency compared to placebo.

While the 16 mg dose was evaluated as a potential treatment for adults, it was shown to confer no additional benefit for sleep initiation and was associated with higher incidences of fatigue, headache and next-day somnolence.

Transient Insomnia

In a randomized, double-blind, parallel-group trial using a first-night-effect model, healthy adults received placebo or ROZEREM before spending one night in a sleep laboratory and being evaluated with PSG. ROZEREM demonstrated a decrease in mean latency to persistent sleep as compared to placebo.

14.2 Studies Pertinent to Safety Concerns for Sleep- promoting Drugs

Results from Human Laboratory Abuse Liability Studies

A human laboratory abuse potential study was performed in 14 subjects with a history of sedative/hypnotic or anxiolytic drug abuse. Subjects received single oral doses of ROZEREM (16, 80, or 160 mg), triazolam (0.25, 0.50, or 0.75 mg) or placebo. All subjects received each of the 7 treatments separated by a wash-out period and underwent multiple standard tests of abuse potential. No differences in subjective responses indicative of abuse potential were found between ROZEREM and placebo at doses up to 20 times the recommended therapeutic dose. The positive control drug, triazolam, consistently showed a dose-response effect on these subjective measures, as demonstrated by the differences from placebo in peak effect and overall 24-hour effect.

Residual Pharmacological Effect in Insomnia Trials

In order to evaluate potential next-day residual effects, the following scales were used: a Memory Recall Test, a Word List Memory Test, a Visual Analog Mood and Feeling Scale, the Digit-Symbol Substitution Test, and a post-sleep questionnaire to assess alertness and ability to concentrate. There was no evidence of next-day residual effect seen after 2 nights of ramelteon use during the crossover studies.

In a 35-night, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study in adults with chronic insomnia, measures of residual effects were performed at three time points. Overall, the magnitudes of any observed differences were small. At Week 1, patients who received 8 mg of ROZEREM had a mean VAS score (46 mm on a 100 mm scale) indicating more fatigue in comparison to patients who received placebo (42 mm). At Week 3, patients who received 8 mg of ROZEREM had a lower mean score for immediate recall (7.5 out of 16 words) compared to patients who received placebo (8.2 words); and the patients treated with ROZEREM had a mean VAS score indicating more sluggishness (27 mm on a 100 mm VAS) in comparison

to the placebo-treated patients (22 mm). Patients who received ROZEREM did not have next-morning residual effects that were different from placebo at Week 5.

Rebound Insomnia/Withdrawal

Potential rebound insomnia and withdrawal effects were assessed in four studies in which subjects received ROZEREM or placebo for up to 6 months; 3 were 35-day studies, one was a 6 month study. These studies included a total of 2533 subjects, of whom 854 were elderly.

Tyrer Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire (BWSQ): The BWSQ is a self-report questionnaire that solicits specific information on 20 symptoms commonly experienced during withdrawal from benzodiazepine receptor agonists; ROZEREM is not a benzodiazepine receptor agonist.

In two of the three 35-day insomnia studies, the questionnaire was administered one week after completion of treatment; in the third study, the questionnaire was administered on Days 1 and 2 after completion. In all three of the 35-day studies, subjects receiving ROZEREM 4 mg, 8 mg, or 16 mg daily reported BWSQ scores similar to those of subjects receiving placebo.

In the 6 month study, there was no evidence of withdrawal from the 8 mg dose as measured by the BWSQ.

Rebound Insomnia: Rebound insomnia was assessed in the 35-day studies by measuring sleep latency after abrupt treatment discontinuation. One of these studies employed PSG in younger adult subjects receiving ROZEREM 8 mg or 16 mg; the other two studies employed subjective measures of sleep-onset insomnia in elderly subjects receiving ROZEREM 4 mg or 8 mg, and in younger adult subjects receiving ROZEREM 8 mg or 16 mg. There was no evidence that ROZEREM caused rebound insomnia during the post-treatment period.

14.3 Studies to Evaluate Effects on Endocrine Function

Two controlled studies evaluated the effects of ROZEREM on endocrine function.

In the first trial, ROZEREM 16 mg once daily or placebo was administered to 99 healthy volunteer subjects for 4 weeks. This study evaluated the thyroid axis, adrenal axis and reproductive axis. No clinically significant endocrinopathies were demonstrated in this study. However, the study was limited in its ability to detect such abnormalities due to its limited duration.

In the second trial, ROZEREM 16 mg once daily or placebo was administered to 122 subjects with chronic insomnia for 6 months. This study evaluated the thyroid axis, adrenal axis and reproductive axis. There were no significant abnormalities seen in either the thyroid or the adrenal axes. Abnormalities were, however, noted within the reproductive axis. Overall, the mean serum prolactin level change from baseline was 4.9 µg/L (34% increase) for women in the ROZEREM group compared with -0.6 µg/L (4% decrease) for women in the placebo group ($p=0.003$). No differences between active- and placebo-treated groups occurred among men. Thirty-two percent of all patients who were treated with ramelteon in this study (women and men) had prolactin levels that increased from normal baseline levels compared to 19% of patients who were treated with placebo. Subject-reported menstrual patterns were similar between the two treatment groups.

In a 12-month, open-label study in adult and elderly patients, there were two patients who were noted to have abnormal morning cortisol levels, and subsequent abnormal ACTH stimulation tests. A 29-year-old

female patient was diagnosed with a prolactinoma. The relationship of these events to ROZEREM therapy is not clear.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

ROZEREM is available as round, pale orange-yellow, film-coated, 8 mg tablets, with “TAK” and “RAM-8” printed on one side, in the following quantities:

NDC 64764-805-30	Bottles of 30
NDC 64764-805-10	Bottles of 100
NDC 64764-805-50	Bottles of 500

Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15° to 30°C (59° to 86°F) [see USP controlled room temperature]. Keep container tightly closed and protected from moisture and humidity.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Prescribers or other healthcare professionals should inform patients, their families, and their caregivers about the benefits and risks associated with treatment with hypnotics, should counsel them in their appropriate use and should instruct them to read the accompanying Medication Guide [see *Medication Guide* (17.5)].

17.1 Severe Anaphylactic and Anaphylactoid Reactions

Inform patients that severe anaphylactic and anaphylactoid reactions have occurred with ramelteon. Describe the relevant signs/symptoms and advise seeking immediate medical attention if any such things occur.

17.2 Sleep-driving and other Complex Behaviors

There have been reports of people getting out of bed after taking a sleep medication and driving their cars while not fully awake, often with no memory of the event. If a patient experiences such an episode, it should be reported to his or her doctor immediately, since "sleep-driving" can be dangerous. This behavior is more likely to occur when sleep medications are taken with alcohol or other central nervous system depressants. Other complex behaviors (e.g., preparing and eating food, making phone calls, or having sex) have been reported in patients who are not fully awake after taking a sleep medication. As with sleep-driving, patients usually do not remember these events.

17.3 Endocrine Effects

Patients should consult their health care providers if they experience one of the following: cessation of menses or galactorrhea in females, decreased libido, or problems with fertility. Describe the relevant signs/symptoms and advise seeking medical attention if any such things occur.

17.4 Administration Instructions

- Patients should be advised to take ROZEREM within 30 minutes prior to going to bed and should confine their activities to those necessary to prepare for bed.
- Patients should be advised that they should not take ROZEREM with or immediately after a high-fat meal.
- Do not break the tablet; it should be swallowed whole.

17.5 Medication Guide

See attached leaflet.

Manufactured by:

Takeda Pharmaceutical Company Limited
540-8645 Osaka, JAPAN

Manufactured in:

Takeda Ireland Ltd.
Kilruddery, County Wicklow, Republic of Ireland

Distributed by:

Takeda Pharmaceuticals America, Inc.
Deerfield, IL 60015

ROZEREM® is a registered trademark of Takeda Pharmaceutical Company Limited and used under license by Takeda Pharmaceuticals America, Inc.

©2005, 2008 Takeda Pharmaceuticals America, Inc.

05-1143 Revised: 10/2008

MEDICATION GUIDE
ROZEREM® (rō-Zair-em)
(ramelteon)

Read the Medication Guide that comes with ROZEREM before you start taking it and each time you get a refill. There may be new information. This Medication Guide does not take the place of talking to your doctor about your medical condition or treatment.

What is the most important information I should know about ROZEREM?

ROZEREM may cause severe allergic reactions. Symptoms include swelling of the tongue or throat, trouble breathing, and nausea and vomiting. Get emergency medical help if you get these symptoms after taking ROZEREM.

After taking ROZEREM, you may get up out of bed while not being fully awake and do an activity that you do not know you are doing. The next morning, you may not remember that you did anything during the night. You have a higher chance for doing these activities if you drink alcohol or take other medicines that make you sleepy with ROZEREM. Activities may include:

- driving a car ("sleep-driving")
- making and eating food
- talking on the phone
- having sex
- sleep-walking

Call your doctor right away if you find out that you have done any of the above activities after taking ROZEREM.

Important:

1. Take ROZEREM exactly as prescribed

- Do not take more ROZEREM than prescribed.
- Take ROZEREM within 30 minutes of going to bed, not sooner.

2. Do not take ROZEREM if you:

- drink alcohol
 - take other medicines that can make you sleepy. Talk to your doctor about all of your medicines. Your doctor will tell you if you can take ROZEREM with your other medicines
 - cannot get a full night's sleep
-

WHAT IS ROZEREM?

ROZEREM is a hypnotic (sleep) medicine. ROZEREM is used in adults for the treatment of the symptom of trouble falling asleep from insomnia.

ROZEREM is not for children.

Who should not take ROZEREM?

Do not take ROZEREM if you are allergic to anything in it. See the end of this Medication Guide for a complete list of ingredients in ROZEREM.

Do not take ROZEREM if you are currently taking Luvox (fluvoxamine).

ROZEREM may not be right for you. Before starting ROZEREM, tell your doctor about all of your health conditions, including if you:

- have a history of depression, mental illness, or suicidal thoughts
- have liver disease

- have a lung disease or breathing problems
- are pregnant, planning to become pregnant, or breastfeeding

Tell your doctor about all of the medicines you take including prescription and nonprescription medicines, vitamins and herbal supplements. Medicines can interact with each other, sometimes causing serious side effects.

Do not take ROZEREM with:

- **other medicines that can make you sleepy**
- **Luvox® (fluvoxamine)**

Know the medicines you take. Keep a list of your medicines with you to show your doctor and pharmacist each time you get a new medicine.

How should I take ROZEREM?

- Take ROZEREM exactly as prescribed. Do not take more ROZEREM than prescribed for you.
- Do not break the tablets. They should be swallowed whole.
- **Take ROZEREM within 30 minutes of going to bed.** After taking ROZEREM only do activities to get ready for bed.
- Do not take ROZEREM with or right after a meal.
- **Do not take ROZEREM unless you are able to get a full night's sleep before you must be active again.**
- **Call your doctor if your insomnia worsens or is not better within 7-10 days.** This may mean that there is another condition causing your sleep problems.
- If you take too much ROZEREM or overdose, call your doctor or poison control center right away, or get emergency treatment.

What are the possible side effects of ROZEREM?

Possible serious side effects of ROZEREM include:

- **severe allergic reactions.** Symptoms include swelling of the tongue or throat, trouble breathing, and nausea and vomiting. Get emergency medical help if you get these symptoms after taking ROZEREM.
- **getting out of bed while not being fully awake and do an activity that you do not know you are doing.** (See "What is the most important information I should know about ROZEREM?")
- **abnormal thoughts and behavior.** Symptoms include worsening of depression, suicidal thoughts or actions, nightmares, and hallucinations.
- **hormone effects.** ROZEREM can decrease testosterone levels and increase prolactin levels in the blood. Symptoms of low testosterone or high prolactin levels are:
 - o decreased interest in sex
 - o problems getting pregnant
 - o irregular menstrual periods or no menstrual periods
 - o leakage of milk from the nipples of a person who is not breastfeeding

Call your doctor right away if you have any of the above side effects or any other side effects that worry you while using ROZEREM. Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to the FDA at 1-800-FDA-1088.

The most common side effects of ROZEREM are:

- drowsiness
- tiredness
- dizziness
- You may still feel drowsy the next day after taking ROZEREM. **Do not drive or do other dangerous activities after taking ROZEREM until you feel fully awake.**

These are not all the side effects of ROZEREM. Ask your doctor or pharmacist for more information.

How should I Store ROZEREM?

- Store ROZEREM tablets at room temperature, 59° to 86° F (15° to 30°C). Keep the container tightly closed and protected from moisture and humidity.
- **Keep ROZEREM and all medicines out of reach of children.**

General Information about ROZEREM

- Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide.
- Do not use ROZEREM for a condition for which it was not prescribed.
- Do not share ROZEREM with other people, even if you think they have the same symptoms that you have. It may harm them.

This Medication Guide summarizes the most important information about ROZEREM. If you would like more information, talk with your doctor. You can ask your doctor or pharmacist for information about ROZEREM that is written for healthcare professionals. For more information about ROZEREM, please call Takeda Pharmaceuticals America, Inc. at **1-877-TAKEDA-7** or visit **www.rozerem.com**.

What are the ingredients in ROZEREM?

Active Ingredient: ramelteon

Inactive Ingredients: lactose monohydrate, starch, hydroxypropyl cellulose, magnesium stearate, hypromellose, copovidone, titanium dioxide, yellow ferric oxide, polyethylene glycol 8000, and ink containing shellac and synthetic iron oxide black.

Rx Only

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

05-1143-MG Revised: 10/2008

(3) 既承認国（米国）の添付文書（和訳）

1 効能・効果及び用法

ロゼレムは入眠困難の特徴を有する不眠症の治療に適応される。

投与6ヵ月までの有効性を裏付ける臨床試験を実施した。クロスオーバー試験の投与2日後（高齢者のみ）、6週投与試験の5週目（非高齢者及び高齢者）、6ヵ月投与試験の投与終了時（非高齢者及び高齢者）に睡眠潜時を評価した（14 臨床試験の項を参照）。

2 用法及び用量

2.1 成人における用法・用量

ロゼレム8mgを就寝前30分以内に投与する。高脂肪食と一緒に又はその摂食直後に投与しないことが推奨される。

ロゼレムの1日総投与量は8mgを越えないこと。

2.2 肝機能障害を有する患者における用法・用量

ロゼレムの高度の肝機能障害患者への投与は推奨しない。中等度の肝機能障害患者には注意して投与すること（5.6 警告・使用上の注意、12.4 臨床薬理の項を参照）。

2.3 他の薬剤との併用

ロゼレムはフルボキサミンと併用しないこと。他のCYP1A2阻害剤を服用している患者に注意して投与すること（7 薬物相互作用、12.5 臨床薬理の項を参照）。

3 剤形及び含量

ロゼレムは有効成分8mgを含有する経口用錠剤である。

ロゼレム8mg錠はうすいだいだいみの黄色の丸いフィルムコーティング錠であり、表に「TAK」及び「RAM-8」と印刷されている。

4 禁忌

ロゼレム投与後に血管浮腫が発現したことのある患者には再投与しないこと。

フルボキサミン（ルボックス）とロゼレムを併用しないこと（7 薬物相互作用の項を参照）。

5 警告・使用上の注意

5.1 高度のアナフィラキシー反応及びアナフィラキシー様反応

ロゼレム投与後、まれに舌、声門もしくは喉頭部の血管浮腫の発現症例が報告されている。患者によっては呼吸困難、咽喉閉塞感、悪心・嘔吐といったアナフィラキシーを示唆するような症状を呈し、緊急処置室での治療を要する患者もみられている。血管浮腫が舌、声門もしくは喉頭で発現した場合、気道閉塞が起こり致命的になる可能性がある。ロゼレム投与後に血管浮腫が発現したことのある患者には再投与しないこと。

5.2 合併疾患の評価の必要性

睡眠障害は身体的、精神的疾患の症状である可能性も考えられるため、患者を十分に診察した上で不眠症の治療を開始すること。7-10日の治療期間を経て不眠症が改善しない場合には、精神的、

内科的原疾患を有することがある。不眠症の悪化、新たな認知障害又は異常行動の出現は、確認されていない基礎疾患による可能性があるため、そのような場合は患者をさらに詳しく診療することが必要である。ロゼレムの臨床試験においては不眠症の悪化、認知障害及び異常行動が認められている。

5.3 異常思考及び行動変化

睡眠薬の使用により、さまざまな認知上及び行動上の変化が発生すると報告されている。うつ病患者では睡眠薬の使用により、症状の悪化（自殺念慮及び自殺既遂を含む）が報告されている。ロゼレム投与に伴い奇異行動や激越、躁病といった行動変化と同様に、幻覚の発現が報告されている。健忘、不安及びその他の精神神経症状が予期せず発現する可能性もある。

「睡眠運転」（すなわち、睡眠薬投与後に十分覚醒していない状態での運転）等の複雑挙動や健忘を伴う他の複雑挙動（たとえば調理、食事、電話、性交における）が睡眠薬投与に関連して報告されている。アルコールや他の中枢神経抑制薬との併用はこれらの行動が発現するリスクを増加させる可能性がある。これらの事象は睡眠薬を服用したことのある患者のみならず睡眠薬を初めて服用する患者でも発現する可能性がある。ロゼレム投与例においても複雑挙動が報告されている。睡眠異常行動が見られた患者については、ロゼレムの投与中止を十分に検討すること。

5.4 中枢神経系への影響

ロゼレムを服薬した後は集中力を必要とする危険を伴う活動（自動車又は大型機械の運転など）に従事することを避けること。

ロゼレムを服薬した後は就寝までに必要な最小限の活動にとどめること。

ロゼレムはアルコールと併用すると相加効果が生じる可能性があるため、アルコールと併用しないこと。

5.5 生殖器系への影響

思春期及び小児における使用

成人にロゼレムを投与することにより生殖ホルモンへ影響、例えばテストステロン値の低下やプロラクチン値の上昇などを伴う。ロゼレムの長期投与又は長期の頓用による、思春期の生殖ホルモンへの影響は明らかではない（14.3 臨床試験の項を参照）。

5.6 合併症を有する患者における使用

高度の睡眠時無呼吸症患者に対する効果は検討されていないため、当該患者に対する使用は推奨しない（8.7 特殊な患者集団での使用の項を参照）。

ロゼレムは高度の肝機能障害患者には用いないこと（12.4 臨床薬理の項を参照）。

5.7 臨床検査

モニタリング

定期的な臨床検査は不要である。

原因不明の無月経、乳汁漏出、性欲減退又は生殖機能障害を呈する患者に対して、プロラクチン値及びテストステロン値を適宜検討すること。

臨床検査に対する影響

通常行われている臨床検査に対するロゼレムの影響は確認されていない。更に*in vitro*のデータから、2種の標準的な尿中の薬物スクリーニング法において、ベンゾジアゼピン系睡眠薬、鎮痛薬、バルビツール酸系睡眠薬、コカイン、カンナビノイド又はアンフェタミンに関して偽陽性を示すことはない。

6 副作用

以下の重篤な副作用については他の項でより詳細に述べる。

- 高度のアナフィラキシー反応及びアナフィラキシー様反応（5.1 警告・使用上の注意の項を参照）
- 異常思考、行動変化及び複雑挙動（5.3 警告・使用上の注意の項を参照）
- 中枢神経系への影響（5.4 警告・使用上の注意の項を参照）

6.1 臨床試験での経験投与中止に至った副作用

以下に示すのはロゼレムが投与された5373例における成績であり、6ヵ月以上投与した722例及び1年間投与した448例が含まれる。

臨床試験においてロゼレムが投与された5373例の6%、プラセボが投与された2279例の2%が有害事象のため投与中止された。ロゼレムが投与された被験者において中止に至った最も多い有害事象は傾眠、めまい、悪心、疲労、頭痛及び不眠であり、いずれも発現率は1%以下であった。

ロゼレム投与群に最も多かった有害事象

ロゼレムのプラセボ対照試験に組入れられた慢性不眠症患者2861例に見られた有害事象の発現頻度を表1に示す。

臨床試験はさまざまな条件下で行われているため、臨床試験における副作用発現率は他の薬剤の臨床試験における発現率と直接比較はできない。また、実地臨床における発現率を反映していない可能性もある。しかしながら、臨床試験から得られる安全性情報は本剤との因果関係が否定できない有害事象を特定し、実地臨床における有害事象の発現頻度を概算する根拠になりうる。

表1 有害事象の発現頻度（%）

MedDRA (PT)	プラセボ (n=1456)	ラメルテオン 8 mg (n=1405)
傾眠	2%	3%
疲労	2%	3%
めまい	3%	4%
悪心	2%	3%
不眠症増悪	2%	3%

7 薬物相互作用

7.1 他剤によるロゼレムへの影響

フルボキサミン（強いCYP1A2阻害剤）：フルボキサミン併用によりロゼレム単独投与に比べてラメルテオンのAUC_{0-inf}は約190倍増加し、C_{max}は約70倍増加した。ロゼレムはフルボキサミンと併用しないこと（4 禁忌、12.5 臨床薬理の項を参照）。その他の弱いCYP1A2阻害剤においては十分に検討されていない。弱いCYP1A2阻害剤を服用している患者には注意して投与すること。

リファンピン（強いCYP酵素誘導剤）：リファンピンを1日1回、11日間反復投与すると、ラメルテオンの総曝露量は平均して約80%（40%～90%）低下した。リファンピンのような強いCYP酵素誘導剤と併用すると効果が減弱する可能性がある（12.5 臨床薬理の項を参照）。

ケトコナゾール（強いCYP3A4阻害剤）：ケトコナゾールと併用投与したときラメルテオンのAUC_{0-inf}及びC_{max}は、それぞれ約84%及び36%増加した。ケトコナゾールのような強いCYP3A4阻害剤を服用している患者には注意して投与すること（12.5 臨床薬理の項を参照）。

フルコナゾール（強いCYP2C9阻害剤）：ロゼレムをフルコナゾールと併用投与すると、ラメルテオンのAUC_{0-inf}及びC_{max}は約150%増加した。フルコナゾールのような強いCYP2C9阻害剤を服用している患者には注意して投与すること（12.5 臨床薬理の項を参照）。

7.2 アルコールによるロゼレムへの影響

アルコールはそれ自体が行動及び機能に影響を与え、眠気をもたらすことがある。ロゼレムの意図する効果は睡眠誘導であるため、ロゼレムを服用しているときはアルコールを摂取しないように注意すること（12.5 臨床薬理の項を参照）。アルコールとの併用は、相加効果をもたらす可能性がある。

7.3 薬物・臨床検査相互作用

通常行われている臨床検査に与えるロゼレムの影響は確認されていない。更に*in vitro*のデータから、2種の標準的な尿中の薬物スクリーニング法において、ベンゾジアゼピン系睡眠薬、鎮痛薬、バルビツール酸系睡眠薬、コカイン、カンナビノイド又はアンフェタミンに関して偽陽性を示すことはない。

8 特殊患者集団での使用

8.1 妊婦への使用

妊娠カテゴリーC

動物試験では、臨床推奨用量（RHD）である8mg/日よりも十分に高い用量をラットに投与したところ、催奇形性を含む発生毒性が確認された。妊婦においては適切な比較対照試験は実施されていない。妊娠中にロゼレムを使用するのは、有用性が胎児への危険性を上回るときに限ること。器官形成期の妊娠ラットにラメルテオン（10, 40, 150, 600mg/kg/日）を経口投与すると、40mg/kg/日より高い用量では胎児に形態異常（奇形及び変異）の頻度増加が見られた。催奇形性の無作用量は体表面積換算（mg/m²）でRHDの約50倍となる。器官形成期の妊娠ウサギでは300mg/kg/日（mg/m²換算でRHDの約720倍）の経口投与でも胚・胎児発生毒性は確認されなかった。ラットの妊娠及び授乳期間中に、ラメルテオン（30, 100, 300mg/kg/日）を経口投与したところ、

30mg/kg/日より高い用量では、出生児に成長遅延、発達の遅れ及び行動変化が見られた。無作用量は体表面積換算（mg/m²）でRHDの36倍となる。最高用量では出生児の奇形と死亡の頻度増加が見られた。

8.2 陣痛及び分娩期での使用

陣痛・分娩期間における母親又は胎児に対するロゼレムの影響は検討されていない。陣痛及び分娩期における使用は確立していない。

8.3 授乳婦への使用

ラメルテオンのヒトでの乳汁移行は明らかになっていない。しかしながら、本剤は授乳ラットの乳汁中に分泌される。多くの薬剤はヒト乳汁中に分泌されるため、授乳婦に投与する場合は注意すること。

8.4 小児における使用

小児における安全性及び有効性は確立されていない。思春期前及び思春期の患者に対する安全性を確認するにはさらなる検討が必要である。

8.5 高齢者への使用

二重盲検プラセボ対照有効性試験でロゼレムを投与された65歳以上の被験者は計654名であり、そのうち199名は75歳以上であった。高齢者と非高齢者では安全性と有効性に違いはなかった。二重盲検プラセボ対照試験において高齢不眠症患者（n=33）を対象に、ロゼレム単回投与における夜間覚醒時のバランス、運動及び記憶機能への影響が評価された。反復投与におけるこれらへの影響は検討されていない。プラセボと比較して、ロゼレム8mgの夜間投与によるバランス、運動及び記憶機能の低下は認められなかった。しかしながら、本試験から高齢者の夜間の平衡機能に及ぼす影響は明らかではない。

8.6 慢性閉塞性肺疾患患者への使用

ロゼレムの呼吸抑制に及ぼす影響について軽度～中等度の慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者（n=26）を対象にクロスオーバー法にて16mg又はプラセボの単回投与で評価した。また、別試験（n=25）で、1秒間努力呼気容量（FEV₁）／努力肺活量比は70%未満、及びアルブテロールによる可逆性が12%未満かつFEV₁が予測値の80%未満と定義される中等度～重度のCOPD患者にクロスオーバー法にてロゼレム8mg又はプラセボ投与による呼吸抑制への影響を評価した。ロゼレムの単回投与において、軽度～重度のCOPD患者に対し、動脈酸素飽和率（SaO₂）では呼吸抑制作用は認められなかった。ロゼレムの反復投与におけるCOPD患者への呼吸抑制作用については検討されていない。したがって、本試験からCOPD患者における呼吸抑制作用は明らかではない。

8.7 睡眠時無呼吸症患者への使用

ロゼレムの影響について軽度～中等度の閉塞性睡眠時無呼吸症患者（n=26）を対象にクロスオーバー法にて16mg又はプラセボの単回投与で評価した。16mgを単回投与した場合のApnea/Hypopnea index（主要評価項目）、無呼吸指数、低呼吸指数、中枢性無呼吸指数、混合無呼吸指数及び閉塞性無呼吸指数においてプラセボと比べて違いはなかった。ロゼレムの単回投与により軽度～中等度の閉塞性睡眠時無呼吸症を悪化させることはなかった。ロゼレムの反復投与における睡眠時無

呼吸症患者への呼吸抑制作用については検討されていない。したがって本試験から、軽度～中等度の睡眠時無呼吸症患者に与える増悪作用は明らかではない。

高度の閉塞性睡眠時無呼吸症患者に対する効果は検討されていないことから、当該患者に対するロゼレムの使用は推奨しない。

8.8 肝機能障害を有する患者への使用

ロゼレムの曝露量は、軽度の肝機能障害を有する被験者では4倍に増加し、中等度の肝機能障害を有する被験者においては10倍以上増加した。中等度の肝機能障害患者においてはロゼレムを注意して投与すること（12.4 臨床薬理の項を参照）。高度な肝機能障害患者にはロゼレムの使用は推奨しない。

8.9 腎機能障害を有する患者への使用

未変化体又はM-IIが C_{max} 及び AUC_{0-1} に及ぼす影響は認められなかった。腎機能障害患者においてロゼレムの用量調節は必要ない（12.4 臨床薬理の項を参照）。

9 薬物乱用及び依存性

ロゼレムはControlled Substance（向精神薬又は麻薬）には該当しない。

動物又はヒトにおいて長期投与後にラメルテオンを中止しても退薬症候は生じなかった。ラメルテオンは身体的依存性を形成しないと考えられる。

臨床試験成績：ヒト薬物依存性試験が実施されている（14.2 臨床試験の項を参照）。

非臨床試験成績：動物の行動試験では本剤が報酬効果をもたらす兆候は認められなかった。サルの自己投与試験では自己投与回数の増加は認められず、また、ラットの場所嗜好性を検討した試験では強化効果を示さなかった。薬物弁別刺激効果を検討した試験では、ラメルテオンはミダゾラム様の弁別刺激効果を有しないことが確認された。ラメルテオンは協調運動の指標である回転棒行動に影響せず、回転棒行動に影響を及ぼすジアゼパムの協調運動障害を増悪しなかった。

10 過量投与

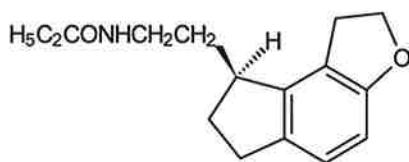
必要に応じて速やかな胃洗浄を行うと共に、一般的な全身治療と補助的な治療を行うこと。必要に応じて経静脈輸液を投与すること。他の薬物における薬物過量投与と同様に、呼吸、脈拍、血圧及びその他の適切なバイタルサインをモニターし、一般的な補助的な治療を行うこと。

血液透析によってロゼレムの曝露量は減少しないため、過量投与の治療において透析は適切ではない。

中毒事故管理センター：他の過量投与の場合と同様に複数の薬物摂取の可能性を考慮すること。医師は中毒事故管理センターに連絡し、過量投与と処置に関する最新情報を入手できる。

11 性状

ロゼレム（ラメルテオン）は経口睡眠薬である。化学式は(S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno-[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamideで示され、1個の不斉炭素原子を有する。本化合物は(S)-エナンチオマーとして製造され、分子式は $C_{16}H_{21}NO_2$ 、分子量は259.34であり、次の構造式で表される。



ラメルテオンはメタノール、エタノール及びジメチルスルホキシドなどの有機溶媒に溶けやすく、1-オクタノール及びアセトニトリルにやや溶けやすく、また水及びpH3からpH11の水性緩衝液に極めて溶けにくい。

ロゼレムは添加物として乳糖水和物、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、黄色三二酸化鉄、マクロゴール6000及びインク（白色シェラックと黒酸化鉄を含む）を含有する。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

ロゼレム（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一方、 MT_3 受容体に対しては低親和性のメラトニン受容体作動薬である。ラメルテオンは*in vitro*で、ヒト MT_1 又は MT_2 受容体発現細胞に対する完全作動薬として作用する。

ラメルテオンは内因性メラトニンのように MT_1 及び MT_2 受容体を介して睡眠促進作用をもたらし、正常な睡眠覚醒サイクルを構築して概日リズムの維持に寄与すると考えられる。

ラメルテオンはGABA受容体複合体、神経ペプチド、サイトカイン、セロトニン、ドーパミン、ノルアドレナリン、アセチルコリン、オピオイド等が結合する受容体に対して、検出可能な親和性を示さない。また、ラメルテオンは諸種酵素活性に影響を示さない。

ラメルテオンの主代謝物であるM-IIは、ヒト MT_1 及び MT_2 受容体に対して親和性を示し、その親和性はそれぞれ未変化体の約1/10及び1/5である。また、M-IIの*in vitro*の作動性活性は、ラメルテオンの1/25-1/17倍である。 MT_1 及び MT_2 受容体におけるM-IIの活性は未変化体よりも低い。M-IIは未変化体より血清中濃度が高く、その平均体内曝露量はラメルテオンの20～100倍である。M-IIはセロトニン5-HT_{2B}受容体に対して弱い親和性を示すが、その他の受容体又は諸種酵素に対して検出可能な親和性を示さない。M-IIはラメルテオンと同様に、諸種内因性酵素活性に影響を示さない。

現在確認されているラメルテオンの他の全ての代謝物には活性がない。

12.3 薬物動態

ロゼレムの薬物動態は、健康被験者及び肝・腎機能障害を有する被験者において検討されている。ヒトに4～64mgの用量を経口投与する場合、ラメルテオンは速やかに高い初回通過効果を受け、線形の薬物動態を示す。最高血清中濃度（ C_{max} ）と濃度時間曲線下面積（AUC）において高い初回通過効果を受けるため、被験者間変動が大きい。 C_{max} 及びAUCの変動係数は約100%である。また、ヒトの血清及び尿中に排泄されたいくつかの代謝物が同定されている。

吸収

ラメルテオンは急速に吸収され、絶食下経口投与における T_{max} は、約0.75時間（0.5～1.5時間）である。総吸収量は少なくとも84%に達するが、高い初回通過効果を受けるため、絶対バイオアベ

イラビリティはわずか1.8%である。

分布

*in vitro*におけるラメルテオンのヒト血清たん白結合率は、ラメルテオンの血清中濃度にかかわらず、約82%である。70%がヒト血清アルブミンに結合することから、アルブミンへの結合がヒト血清たん白結合のほとんどを占めると考えられる。ラメルテオンは赤血球に対して選択的に分布しない。

ラメルテオンを静注した場合の平均分布容積は73.6Lであり、組織移行性が高いと考えられる。

代謝

ラメルテオンの代謝は主として水酸化及びカルボニル誘導体への酸化によるものであり、二次的な代謝はグルクロン酸抱合によるものである。CYP1A2が本剤の代謝に関与する主な代謝酵素であり、CYP2CサブファミリーとCYP3A4もわずかに関与している。

ヒト血清中の主な代謝物は多い順にM-II、M-IV、M-I及びM-IIIである。これらの代謝物は急速に生成され、単相性で急速に消失する。M-IIの曝露量は未変化体よりも約20倍又は100倍大きい。

排泄

放射性同位体で標識したラメルテオンを経口投与後、総放射能の84%が尿中に、約4%が糞中に排泄され、平均回収率は88%であった。未変化体の尿中及び糞中への排泄率は、投与量の0.1%未満であった。排泄は投与後96時間までにほぼ完了した。

ロゼレムは連続投与（1日1回）しても、ラメルテオンの消失半減期（平均約1～2.6時間）が短いため、蓄積は認められない。

M-IIの消失半減期は投与量にかかわらず2～5時間である。ヒトにおける未変化体及びその代謝物の血清中濃度は24時間以内に検出限界以下となる。

食事の影響

高脂肪食と共にロゼレム16mgを単回投与した場合のAUC_{0-inf}は、絶食下投与時よりも31%高く、C_{max}は22%低かった。T_{max}の中央値は、食事と共にロゼレムを投与すると約45分遅延した。M-IIにおいてAUCに与える食事の影響も同様であった。したがって、ロゼレムは高脂肪食と一緒に又はその摂食直後に投与しないことが推奨される。（2.1 用法・用量の項を参照）

12.4 特殊患者集団での薬物動態

年齢：24例の63歳から79歳の高齢者にロゼレム 16mgを単回投与した場合、C_{max}及びAUC_{0-inf}値はそれぞれ11.6 ng/mL (SD,13.8) 及び18.7 ng·hr/mL (SD, 19.4) であった。消失半減期は2.6時間 (SD, 1.1) であった。高齢者では非高齢者に比べ、ラメルテオンのAUC_{0-inf}及びC_{max}はそれぞれ97%及び86%高かった。M-IIのAUC_{0-inf}及びC_{max}は高齢者においてそれぞれ30%及び13%高かった。

性別：ロゼレム及びその代謝物の薬物動態において、性別によって臨床的意義のある違いは認められない。

肝機能障害：軽度の肝機能障害を有する被験者を対象に16mg/日投与した7日後、ロゼレムの曝露量はほぼ4倍に増加し、中等度の肝機能障害を有する被験者においては更に増加(10倍以上)した。

M-IIの曝露量は軽度並びに中等度の肝機能障害の被験者において健康成人に比べてわずかに増加した。なお、高度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）を有する被験者における薬物動態は検討されていない。ロゼレムは中等度の肝機能障害のある患者においては注意して使用すること。（5.6 警告・使用上の注意の項を参照）

腎機能障害：腎機能障害を有する被験者に対するロゼレムの薬物動態について、16mgを用い、クレアチニン・クレアランスに基づく分類で軽度（cCL:53～95 mL/min/1.73 m²）、中等度（cCL:35～49 mL/min/1.73 m²）又は高度（cCL:15～30 mL/min/1.73 m²）の被験者及び血液透析を要する被験者を対象に検討した。薬物動態パラメータに広範な被験者間変動が見られた。しかしながら、重症度の違いによって未変化体又はM-IIのC_{max}及びAUC_{0-t}に影響は見られず、有害事象の発現率はいずれの投与群においても同様であった。これらの成績はラメルテオンが主に肝代謝により消失し、腎代謝がわずかであるという点と一致する。以上から、高度の腎機能障害患者（クレアチニン・クレアランス≤30 mL/min/1.73 m²）や血液透析を要する患者を含む腎機能障害患者において用量調節は必要ない。

12.5 薬物相互作用

ロゼレムは薬物動態の被験者間変動が大きい（C_{max}及びAUCにおいて変動係数は約100%）。上述の通り、ロゼレムの代謝に関与する主な代謝酵素はCYP1A2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。

ロゼレムに与える他剤の影響

フルボキサミン（強いCYP1A2阻害剤）：フルボキサミン100mgを1日2回、3日間投与したのち、ロゼレム 16mgとフルボキサミンを同時に単回投与すると、ロゼレム単独投与に比べてラメルテオンのAUC_{0-inf}は約190倍増加し、C_{max}は約70倍増加した。ロゼレムはフルボキサミンと併用しないこと（警告の項を参照）。その他のCYP1A2阻害剤においては十分に検討されていない。ロゼレムはCYP1A2阻害剤を服用している患者には注意して投与すること。（禁忌の項参照）

リファンピン（強いCYP誘導剤）：リファンピン600mgを1日1回、11日間投与するとロゼレム32mgの単回投与後のラメルテオン及びM-IIはAUC_{0-inf}及びC_{max}において約80%（40%～90%）低下した。ロゼレムをリファンピンのような強いCYP酵素誘導剤と併用すると効果が減弱する可能性がある。

ケトコナゾール（強いCYP3A4阻害剤）：ラメルテオンのAUC_{0-inf}及びC_{max}はケトコナゾール200mgを1日2回投与した4日目にロゼレム16mgを単回投与したとき、ロゼレム単独投与に比べ、それぞれ約84%及び36%増加した。M-IIでも同様の増加が見られた。ケトコナゾールのような強いCYP3A4阻害剤を服用している患者には注意して投与すること。

フルコナゾール（強いCYP2C9阻害剤）：ロゼレム16mgをフルコナゾールとともに投与すると、ロゼレム単回投与に比べ、ラメルテオンの曝露量（AUC_{0-inf}及びC_{max}）は約150%増加した。M-IIでも同様の増加が見られた。ロゼレムはフルコナゾールのような強いCYP2C9阻害剤を服用している患者には注意して投与すること。

ロゼレムとフルオキセチン（CYP2D6阻害剤）、オメプラゾール（CYP1A2誘導剤・CYP2C19阻害剤）、テオフィリン（CYP1A2基質）及びデキストロメトर्फアン（CYP2D6基質）との併用試験

ではラメルテオン又はM-IIのAUC及びC_{max}のいずれにおいても臨床的に意味のある変化は見られなかった。

他剤に与えるロゼレムの影響

ロゼレムをオメプラゾール（CYP2C19基質）、デキストロメトルフアン（CYP2D6基質）、ミダゾラム（CYP3A4基質）、テオフィリン（CYP1A2基質）、ジゴキシン（p-糖たん白基質）及びワルファリン（CYP2C9[S]/CYP1A2[R]基質）と併用してもこれらのAUC及びC_{max}に臨床的に意味のある変化は見られなかった。

ロゼレムに与えるアルコールの影響

ロゼレム 32mgとアルコール（0.6g/kg）の日中の同時単回投与によって、ロゼレムのAUC又はC_{max}に臨床的に意味のある、統計的に有意な作用は見られなかった。しかしながら、精神運動機能のいくつかの評価項目（例、DSST（Digit Symbol Substitution Test）、PVT（Psychomotor Vigilance Task Test）及びVAS（Visual Analog Scale））に関していくつかの時点で相加効果が見られた。記憶機能検査では相加効果は見られなかった。アルコールは行動障害を起こすことがあるため、ロゼレムを服用しているときはアルコールを摂取しないように注意すること。

13 非臨床毒性

13.1 がん原性、催奇形性、生殖機能障害

がん原性

マウスとラットにラメルテオンの0, 30, 100, 300, 1000mg/kg/日（マウス）及び0, 15, 60, 250, 1000mg/kg/日（ラット）を投与した。高用量（雌雄マウス及び雌ラットについて94週）以外は、マウスとラットともに2年間投与した。マウスでは、雌雄マウスにおいて肝細胞癌（肝細胞腺腫、肝細胞癌及び肝芽腫）の発現率に用量依存的な増加が認められた。マウスの肝腫瘍における無作用量（30mg/kg/日）は体表面積換算（mg/m²）で臨床推奨用量（RHD）である8mg/日の約20倍となる。

ラットでは、雄では250mg/kg/日以上で肝細胞腺腫及び良性の精巣ライディヒ細胞腫の発現率が増加した。雌では60mg/kg/日以上で肝細胞腺腫の発現率が増加した。雌雄ラットで1000mg/kg/日の投与量で肝細胞癌の発現率が増加した。ラットの腫瘍における無作用量（15mg/kg/日）は体表面積換算（mg/m²）でRHDの約20倍となる。

変異原性

*in vitro*細菌復帰突然変異（Ames）試験、マウスリンフォーマTK^{+/+}細胞株を用いた*in vitro*遺伝子突然変異試験、並びにマウス及びラットで行った*in vivo*小核試験においてラメルテオンに遺伝毒性は認められなかった。ラメルテオンはチャイニーズ・ハムスター肺細胞を用いた*in vitro*染色体異常試験において、染色体異常誘発性が認められた。

別の*in vitro*試験で、代謝活性条件下で生成されたM-IIの培地中濃度はラメルテオンを上回ることが示された。従って上記*in vitro*試験でM-IIの遺伝毒性の可能性も評価された。

受胎能障害

雌雄のラットにラメルテオン（6～600 mg/kg/日）を交配前、交配期間中及び妊娠初期に経口投与したところ、20mg/kg/日以上で投与群で発情周期の変化、黄体数、着床数及び生存胚数の減少が

見られた。無作用量は体表面積換算 (mg/m^2) で臨床推奨用量 (RHD) である $8\text{mg}/\text{日}$ の約24倍となる。雄ラットへのラメルテオンの経口投与 (最高 $600\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$) は精子の質及び生殖成績に影響はなかった。

14 臨床試験

14.1 比較対照試験

慢性不眠症

ロゼレムの睡眠導入効果を検討する客観的評価指標としてポリソムノグラフィー (PSG) を使用し、慢性不眠症患者を対象に3つの無作為化二重盲検群間比較試験を行った。

1つ目の試験は慢性不眠症の非高齢者 (18歳以上64歳以下) を組み入れ、並行群間比較法を用いて検討した。ロゼレム 8mg 又は 16mg 、もしくは外観の同じプラセボを毎夜35日間投与した。投与第1、3及び5週目のそれぞれにおいて最初の2夜でPSGを実施した。いずれの用量においても、プラセボと比べ各時点で平均睡眠潜時を短縮した。 16mg では睡眠導入に対する追加効果は認められなかった。

2つ目の試験は、慢性不眠症の既往のある65歳以上の被験者において実施した、3期クロスオーバー試験である。ロゼレム 4mg 又は 8mg 、あるいはプラセボ投与し、3つの試験期の各期で連続する2夜につき睡眠実験室でPSGを実施した。いずれの用量も、プラセボと比べて各時点で平均睡眠潜時を短縮した。

3つ目の試験では慢性不眠症の非高齢者における長期の有効性及び安全性を評価した。ロゼレム 8mg 又はプラセボを6ヵ月間投与した。PSGは1週及び1、3、5、6ヵ月目の最初の2夜に行った。ロゼレムはプラセボと比較して、各時点で睡眠潜時を短縮した。本試験で、投与期間後となる7ヵ月目の第1と第2夜と投与6ヵ月目の第22と第23夜のLPSを比較すると、ラメルテオン群のLPSにおいて投与期間後 (7ヵ月目) では統計学的に有意な33% (9.5分) の増加が認められた。同時点で比較した場合、プラセボ群ではLPSの増加はなかった。

有効性の指標に自覚的な評価項目 (睡眠日誌) を用い、65歳以上の慢性不眠症の外来患者を対象に無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施し、被験者にはロゼレム 4mg 又は 8mg 、又はプラセボを35夜投与した。いずれの用量もプラセボと比較して自覚的睡眠潜時を短縮した。ロゼレム 8mg 及び 16mg を用い、非高齢者 (18歳以上64歳以下) を対象に行った同様のデザインの試験では、プラセボに比べ自覚的睡眠潜時の短縮は認められなかった。

非高齢者の臨床用量として 16mg が検討されたが、睡眠導入に対する追加効果は認められず、疲労、頭痛及び翌日の眠気を起こす頻度が高いことが認められた。

一過性不眠症

健康成人が睡眠検査室で一夜過ごした第一夜効果モデルの患者を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験では、ロゼレム又はプラセボを投与し、PSGにより評価した。ロゼレムではプラセボと比べて平均睡眠潜時の短縮が確認された。

14.2 睡眠導入薬についての安全性の懸念に関連した試験

ヒトにおける薬物依存性試験成績

ヒトの薬物依存性試験は、鎮静薬/睡眠薬又は抗不安薬に薬物依存性既往歴のある被験者 (14例) を対象として実施した。ロゼレム ($16, 80, 160\text{mg}$)、トリアゾラム ($0.25, 0.50, 0.75\text{mg}$) 又はプラセボを単回経口投与した。ウォッシュアウト期間をはさんで上記の7種類の薬剤を投与し、依存性

検査を行った。臨床推奨用量の20倍量まで増量してもプラセボに比べ依存性を示す主観的評価に違いは認められなかった。陽性対照であるトリアゾラムでは依存性を示す主観的評価において最大効果及び24時間効果ともにプラセボに対し、用量相関的な差が見られた。

不眠症患者における臨床試験での残遺効果

翌日の残遺効果を検討するため、以下の検査を行った：記憶機能検査、単語リスト記憶検査、Visual Analog Mood and Feeling Scale (VAS)、注意機能検査 (DSST)、睡眠調査票による注意力及び集中力評価。ラメルテオンをクロスオーバー試験期間中に2日投与した後、翌日の残遺効果は示さなかった。

慢性不眠症患者を対象とした35日間のプラセボ対照並行群間二重盲検試験において、3時点で残遺効果を検討した。全般的にプラセボとの差は小さなものであった。第1週の8mg投与群ではVASの平均スコア（100mmの尺度上で46mm）はプラセボ投与群のスコア（42mm）に比べて疲労感が確認された。第3週では、8mg投与群では記憶機能（直後再生）の平均スコアがプラセボ投与群（16単語中8.2単語）と比べて低かった（16単語中7.5単語）。またロゼレム投与群はVASの平均スコア（100mmの尺度上で27mm）は、プラセボ投与群（22mm）と比べてsluggishness（のろい）が大きいことが確認された。ロゼレムについて、第5週ではプラセボとの比較において翌朝の残遺効果は見られなかった。

反跳性不眠/退薬症候：反跳性不眠及び退薬症候は4試験で評価され、被験者にロゼレムを又はプラセボを6ヵ月間まで（3試験は35日間、1試験は6ヵ月間）投与した。これらの試験には合計2533例の被験者が組み入れられ、そのうち854例は高齢者であった。

ベンゾジアゼピン退薬症候質問表 (BWSQ)：BWSQとはベンゾジアゼピン受容体作動薬の退薬症候でよく見られる20症状について具体的な情報を収集するための自記式質問表である。ロゼレムはベンゾジアゼピン受容体作動薬ではない。

不眠症患者に35日間投与した3試験のうち2試験では投与が終了した1週間後に本質問表を実施し、もう一つの試験では投与終了後1日目及び2日目に実施した。3試験すべてにおいて、ロゼレム4mg, 8mg, 16mgを1日1回投与された被験者はプラセボを投与された被験者と同様のBWSQスコアであることが確認された。

6ヵ月投与の試験では、8mg投与でBWSQスコアから退薬症候は見られなかった。

反跳性不眠：反跳性不眠は35日投与試験において投与中止直後に睡眠潜時を測定することにより検討した。これらのうち1つは非高齢者にロゼレム8 mg又は16 mgを投与したPSG試験であり、他の2試験は自覚的睡眠潜時を評価指標に用い、高齢者にロゼレム4 mg又は8 mgを投与した試験と非高齢者にロゼレム8 mg又は16 mgを投与した試験である。ロゼレムの投与後に反跳性不眠は認められなかった。

14.3 内分泌機能への影響を検討した試験

2つの比較対照試験でロゼレムの内分泌機能への影響を検討した。

最初の試験では、ロゼレム16mg又はプラセボを健康被験者（99例）に4週間投与した。本試験では甲状腺系、副腎皮質系及び生殖系を検討した。臨床的に問題となる内分泌障害は認められなかった。しかしながら、本試験は投与期間が短いため検討に限界があった。

2つ目の試験では、ロゼレム16mg又はプラセボを慢性不眠症患者（122例）に6ヵ月投与した。本

試験では甲状腺系、副腎皮質系及び生殖系を検討した。甲状腺ホルモン又は副腎ホルモンのいずれにおいても問題となる異常は認められなかったが、生殖ホルモンでは異常が認められた。全般的にベースラインからの平均血清中プロラクチン濃度変化量は、プラセボ群の女性では $-0.6 \mu\text{g/L}$ (4%減少)であったのに対し、実薬群の女性では $4.9 \mu\text{g/L}$ (34 %増加)であった($p=0.003$)。男性において実薬及びプラセボ投与群で違いは見られなかった。本試験においてプロラクチン値が正常範囲から増加した被験者の割合は、プラセボ投与群で19%であったのに対して、ラメルテオン投与群(女性及び男性)では32%であった。被験者の報告に基づく月経パターンは群間で違いはなかった。

12ヵ月非盲検試験では、朝のコルチゾール値に異常値が見られ、その後のACTH刺激検査でも異常を示した症例が2例、プロラクチン産生腫瘍と診断された症例(29歳女性)が1例あった。これらの事象と本剤との因果関係は明らかではなかった。

16 包装・保存及び取り扱い方法

ロゼレムはうすいだいみ黄色の丸いフィルムコーティング錠であり、表に「TAK」及び「RAM-8」と印刷されている。以下のものが供給されている。

NDC 64764-805-30 : 30錠入りの瓶

NDC 64764-805-10 : 100錠入りの瓶

NDC 64764-805-50 : 500錠入りの瓶

25°C (77°F) で保存すること。15°~30°C (59°~86°F) の変動は可(米国薬局方の室温を参照)。容器は密閉し水分及び湿気を避けて保存すること。

17 患者への説明情報

処方者及びその他の医療従事者は患者、その家族、及びその介護人に睡眠薬の治療に伴うベネフィットとリスクを知らせ、その適正使用を説明し、添付の Medikationガイドを読むよう指導すること(17.5 Medikationガイドの項を参照)。

17.1 高度のアナフィラキシー反応及びアナフィラキシー様反応

ラメルテオンで高度のアナフィラキシー反応及びアナフィラキシー様反応が発現していることを患者に伝えること。関連症状・徴候について説明し、そのような事象が発現した場合には即座に医療機関に相談するよう指導すること。

17.2 睡眠運転及びその他の複雑挙動

睡眠薬を服用後にベッドから出て、十分に覚醒しないままに自動車を運転し、しばしばその事象の記憶がない、という報告がなされている。睡眠運転は危険であるため、患者はそのような事象を発現した場合は即座に主治医に報告しなければならない。このような行動は、睡眠薬をアルコールやその他の中枢神経系抗うつ薬と併用した場合に更に高頻度で発現する。睡眠薬を服用後に十分に覚醒していない患者で、その他の複雑挙動(たとえば調理、食事、電話、性交における)の報告がなされている。睡眠運転と同様に、患者は通常これらの行動を覚えていない。

17.3 内分泌機能への影響

患者に次のような症状が発現した場合には即座に医療従事者の診察を受けなければならない：女性の生理停止又は乳汁漏出、性欲減退、又は生殖能障害。関連症状・徴候について患者に説明し、

そのような事象が発現した場合には即座に医療機関に相談するよう指導すること。

17.4 服用情報

- 就寝前30分以内にロゼレムを服用すること。また服用後、就寝までに必要な最小限の活動にとどめること。
- ロゼレムを高脂肪食と一緒に又はその摂食直後に服用しないこと。
- 錠剤を割って服用しないこと。1錠全部を服用すること。

17.5 メディケーションガイド

添付リーフレット参照

製造 :武田薬品工業株式会社、日本

製造 :武田アイルランド（株）、アイルランド共和国

販売 :武田ファーマシューティカルズ・アメリカ（株）

ロゼレムは武田薬品工業株式会社の登録商標であり、武田ファーマシューティカルズ・アメリカ（株）のライセンス下で使用される。

武田ファーマシューティカルズ・アメリカ（株） 2008年10月改訂

メディケーションガイド

ロゼレム® (ラメルテオン)

服用を開始する前、及びリフィルを入手したときは、必ず本メディケーションガイドを読んで下さい。新しい情報が含まれている可能性があります。なお、本メディケーションガイドは、あなたの病気の状態や治療について担当医師との相談の代わりとなるものではありません。

ロゼレムについて知っておくべき最も重要な情報は何か？

ロゼレムは重いアレルギー反応を引き起こす可能性があります。症状としては舌やのどの腫れ、息苦しさ、吐き気や嘔吐などがあります。もしもロゼレム服用後にこれらの症状が出たら、すぐに医療処置を受けてください。

ロゼレム服用後に、完全に目が覚めないうちにベッドから出て何をしているか認識せずに行動することがあります。その翌朝、夜間に何をしたか覚えていないことがあります。ロゼレムをアルコールやその他の睡眠薬と共に服用すると、次の行為における異常行動の可能性が高くなります。

- 自動車の運転（「睡眠運転」）
- 調理及び食事
- 電話による会話
- 性交
- 睡眠歩行

ロゼレム服用後にこれらの行為を行ったことがわかったら、すぐに担当医師に連絡してください。

重要：

1. ロゼレムは処方されたとおりに服用してください。

- ロゼレムは処方された量より多く服用しないでください。
- ロゼレムは就寝前30分以内に服用してください。それより早く服用しないでください。

2. 以下のような場合にはロゼレムを服用しないでください。

- 飲酒している場合
 - その他の睡眠薬を服用している場合。服用中のお薬全てについて担当医師に伝えてください。担当医師は他のお薬と共にロゼレムを服用してもよいか教えてくれます。
 - 夜間十分に眠れない場合
-

ロゼレムとは？

ロゼレムは睡眠薬です。ロゼレムは成人不眠症患者の入眠障害の治療に使用します。

ロゼレムを小児に服用させてはいけません。

ロゼレムを服用してはいけないのはどのような場合ですか？

ロゼレム中の成分のいずれかにアレルギーがある場合は服用しないでください。ロゼレムが含有している成分については本メディケーションガイドの最後を参照してください。

現在、ルボックス（フルボキサミン）を服用している場合はロゼレムを服用しないでください。

ロゼレムはあなたには合わないかも知れません。ロゼレム服用前に、以下を含め、担当医師にあなたの健康状態を全て伝えてください。

- うつ病、精神疾患、又は自殺企図の既往がある
- 肝疾患がある
- 肺疾患がある又は呼吸に問題がある
- 妊娠しているか、妊娠を希望しているか、授乳中である

処方薬、非処方薬、ビタミン薬、生薬も含め服用中の全てのお薬について担当医師に伝えてください。お薬は互いに作用し合う可能性があり、ときに重い副作用を引き起こします。

以下のお薬をロゼレムと一緒に服用しないでください。

- その他の睡眠薬
- ルボックス®（フルボキサミン）

服用中のお薬を確認してください。あなたが服用しているお薬リストを常備し、新しいお薬を手するたびに医師や薬剤師に見せてください。

どのようにロゼレムを服用すればよいですか？

- 処方された通りに服用してください。処方量以上を服用しないでください。
- 錠剤を割らないでください。1錠全部を服用してください。
- 就寝前30分以内に服用してください。ロゼレム服用後は、就寝準備だけを行ってください。
- 食事と共に又は食直後にロゼレムを服用しないでください。
- 朝まで十分に眠れなかった場合でも活動する前にロゼレムを服用しないでください。
- 不眠症が服用7-10日以内に悪化するか、改善しない場合は医師に相談してください。別の問題があるかもしれません。
- ロゼレムを過量又は過剰に服用した場合、担当医師か中毒センターにすぐに連絡するか、緊急治療を受けてください。

ロゼレムの副作用は何ですか？

ロゼレムの重篤な副作用は：

- **重度のアレルギー反応** 症状としては舌やのどの腫れ、息苦しさ、及び吐き気や嘔吐などがあります。もしもロゼレム服用後にこれらの症状が出たら、すぐに医療処置を受けてください。
- **完全に目が覚めないうちにベッドから出て何をしているか認識せずに行動することがあります。**（「ロゼレムについて知っておくべき最も重要な情報は何か？」参照）
- **異常思考と異常行動** 症状としてはうつの悪化、自殺企図又は自殺行動、悪夢、及び幻覚があります。
- **ホルモンへの影響** ロゼレムは血中のテストステロン値を下げ、プロラクチン値を上げる可能性があります。低テストステロン値又は高プロラクチン値に伴う症状としては次のようなものがあります。

- セックスに対する興味の減退

- 妊娠しにくい
- 不規則な生理周期又は無月経
- 非授乳婦の乳頭からの乳汁漏出

ロゼレム服用中に上記の副作用のいずれか、又は何らかの心配な副作用が生じた場合は、すぐに担当医師に連絡してください。副作用については担当医師に連絡して医学的なアドバイスをもらってください。FDAに副作用を報告することもできます。

頻度の高い副作用は次のとおりです。

- 眠気
- 疲労
- めまい
- ロゼレム服用の翌日にも眠気を感じるかも知れません。ロゼレム服用後、完全に目覚めるまでは、自動車の運転やその他の危険を伴う活動を避けてください。

これらがロゼレムで起こる全ての副作用ではありません。さらなる情報は医師又は薬剤師に問いあわせてください。

ロゼレムの保存方法は？

- ロゼレムは59-86°F (15-30°C) の室温で保存してください。容器は密閉し水分及び湿気を避けてください。
- ロゼレム及び全てのお薬は子供の手の届かないところに保存してください。

ロゼレムについての一般情報

- 薬剤は本メディケーションガイドに記載される適応とは異なる適応で処方されることがあります。
- 処方された疾患とは異なる疾患に対してロゼレムを使用しないでください。
- たとえ症状が同じように思われても、ロゼレムを他の人に渡さないで下さい。有害となる可能性があります。

本メディケーションガイドには、ロゼレムに関する重要な情報が要約されています。更に情報が欲しい場合は、担当医師に相談してください。医療関係者のために書かれたロゼレムの情報を、担当医師や薬剤師に要求することができます。ロゼレムに関する情報については、武田ファーマシューティカルズ・アメリカ（株）に問い合わせるか、ウェブサイトwww.rozerem.comを参照してください。

ロゼレムの含まれる物質は何ですか？

有効成分：ラメルテオン

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、黄色三二酸化鉄、マクロゴール6000

及びインク（白色シェラックと黒酸化鉄を含む）

処方せん医薬品

本 Medikationガイドは米国食品医薬品局により承認されています。

2008年10月改訂

(4) 企業中核データシート (CCDS)

次頁を参照。

CCDS on
Ramelteon
(The 4th Edition)

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

(略)

ロゼレム錠 8 mg

1.7 同種同効品一覧表

武田薬品工業株式会社

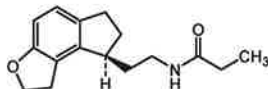
1.7 同種同効品一覧表

同種同効品の一覧を以下に示した。

(1) ラメルテオン（ロゼレム [®] 錠 8mg）（今回申請）	2
(2) ゾルピデム酒石酸塩 [REDACTED]、[REDACTED]	4
(3) ゾピクロン（[REDACTED]、[REDACTED]）	7
(4) トリアゾラム [REDACTED]、[REDACTED]	10
(5) エスタゾラム（ユーロジン [®] 1mg 錠、ユーロジン [®] 2mg 錠、ユーロジン [®] 散 1%）	13

1.7 同種同効品一覧表

(1) ラメルテオン（ロゼレム[®]錠 8mg）（今回申請）

一般名・英名	ラメルテオン Ramelteon												
販売名	ロゼレム®錠 8mg												
販売会社名	武田薬品工業株式会社												
承認年月日	—												
再評価年月日	—												
再審査年月日	—												
規制区分	処方せん医薬品												
化学構造式 化学名 分子式 分子量	 <i>N</i>-{2-[(8<i>S</i>)-1,6,7,8-Tetrahydro-2<i>H</i>-indeno[5,4-<i>b</i>]-furan-8-yl]ethyl}propanamide C₁₆H₂₁NO₂ 259.34												
剤型・含量	1錠中に、ラメルテオン 8mg を含有するうすいだいみみの黄色の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 ＜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）。]												
	【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） 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降に及び、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＞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） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>フルボキサミンマレイン酸塩</td><td>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。</td><td>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。</td></tr></table> (2)併用注意（併用に注意すること） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>CYP1A2 阻害剤 キノロン系抗菌薬等</td><td>本剤の作用が強くあらわれる可能性がある。</td><td>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。</td></tr></table>	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	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。	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。
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	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。											
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。											

(1)ラメルテオン（ロゼレム[®]錠 8mg）（今回申請）（つづき）

使用上の注意
(つづき)

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（結核菌治療薬）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。

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。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市販後データ等に基づくものである。

(1)重大な副作用

1)アナフィラキシー様症状（蕁麻疹、血管浮腫等）（頻度不明^{※1)}）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 1) 外国での市販後の報告による

(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	
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 ^{※2)}
5) その他	倦怠感	

注 2) 一部の外国臨床試験（慢性不眠症患者、プラセボ対照 6 ヶ月長期投与試験）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 ヶ月間長期投与試験）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/日以上に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/日以上に群において肝腫瘍の発現増加がみられた。

添付文書の
作成年月日

(2) ソルピデム酒石酸塩 ()

一般名・英名	
販売名	
販売会社名	
承認年月日	
再評価年月日	
再審査年月日	
規制区分	
化学構造式	
化学名	
分子式	
分子量	
剤型・含量	
効能・効果	
用法・用量	
使用上の注意	

(2) ソルピデム酒石酸塩 ([REDACTED] 、 [REDACTED]) (つづき)

使用上の注意
(つづき)



(2) ソルピデム酒石酸塩 ([REDACTED]) (つづき)

使用上の注意
(つづき)

添付文書の
作成年月日

(3)ソピクロン ([REDACTED], [REDACTED])

一般名・英名	[REDACTED]
販売名	
販売会社名	
承認年月日	
再評価年月日	
再審査年月日	
規制区分	
化学構造式	
化学名	
分子式	
分子量	
剤型・含量	
効能・効果	
用法・用量	
使用上の注意	

(3)ゾピクロン (、) (つづき)

使用上の注意
(つづき)



(3)ゾピクロン ([REDACTED]、[REDACTED]) (つづき)

使用上の注意
(つづき)

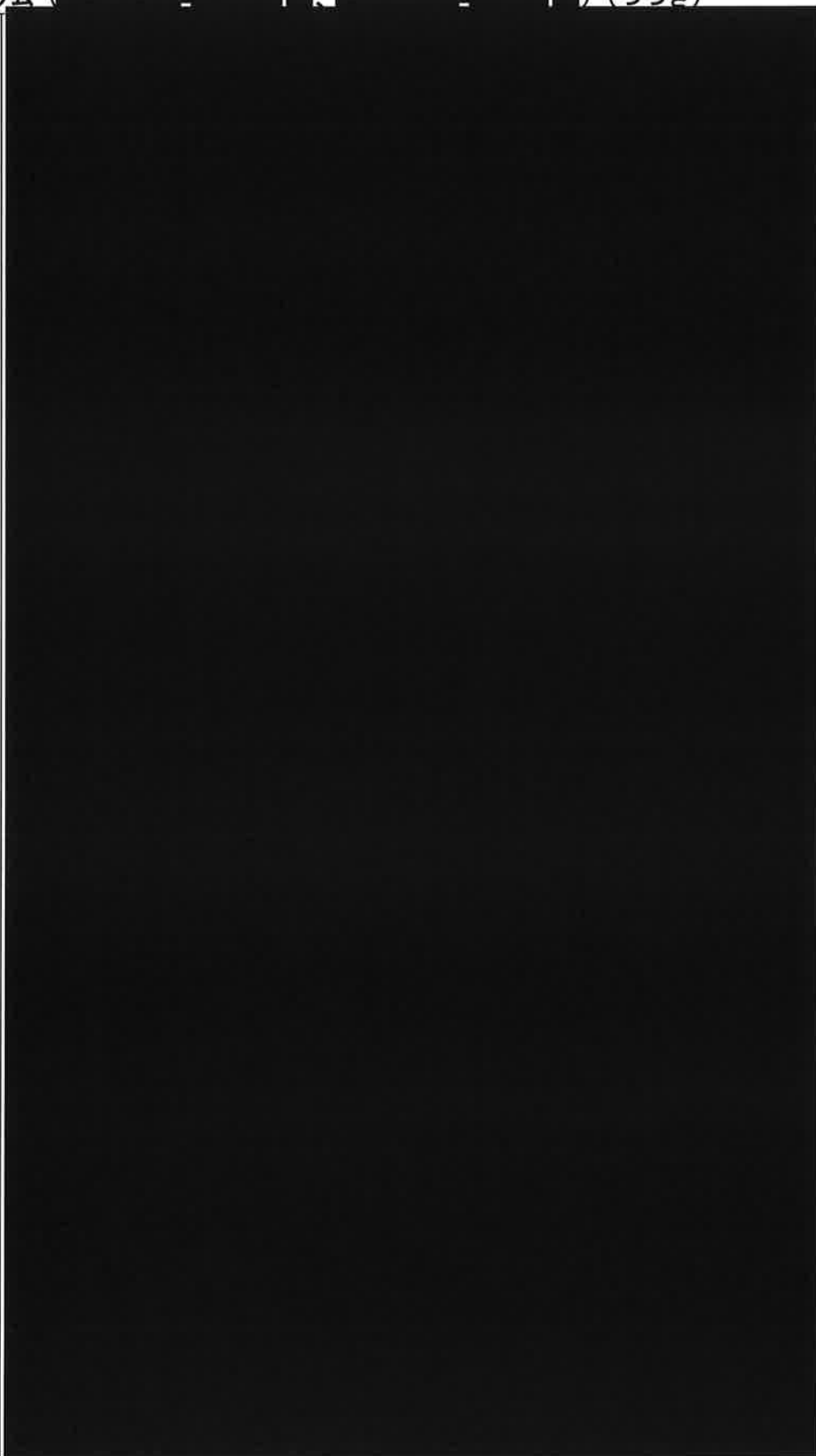
添付文書の
作成年月日

(4) トリアソラム ()、 ()

一般名・英名	
販売名	
販売会社名	
承認年月日	
再評価年月日	
再審査年月日	
規制区分	
化学構造式	
化学名	
分子式	
分子量	
剤型・含量	
効能・効果	
用法・用量	
使用上の注意	

(4) トリアソラム () (つづき)

使用上の注意
(つづき)



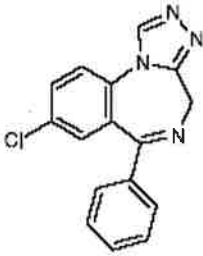
(4) トリアソラム ([REDACTED]、[REDACTED]) (つづき)

使用上の注意
(つづき)

添付文書の
作成年月日

1.7 同種同効品一覧表

(5) エスタゾラム (ユーロジン[®]1mg 錠、ユーロジン[®]2mg 錠、ユーロジン[®]散 1%)

一般名・英名	エスタゾラム (Estazolam)								
販売名	ユーロジン®1mg錠 ユーロジン®2mg錠 ユーロジン®散 1%								
販売会社名	武田薬品工業株式会社								
承認年月日	1mg、2mg；1975 年 4 月 25 日 散 1%：2001 年 8 月 24 日								
再評価年月日 再審査年月日	— —								
規制区分	向精神薬、処方せん医薬品、習慣性医薬品								
化学構造式 化学名 分子式 分子量	 8-Chloro-6-phenyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-α][1,4] benzodiazepine C₁₆H₁₁ClN₄ 294.74								
剤型・含量	錠剤（1mg 錠、2mg 錠）：1 錠中にエスタゾラム 1mg 又は 2mg を含有する白色片面割線入りの素錠 散 1%：1g 中エスタゾラム 10mg を含有する白色の細粒状の粉末								
効能・効果	◇不眠症 ◇麻酔前投薬								
用法・用量	本剤の用量は、年齢、症状、疾患などを考慮して適宜増減するが、一般に成人には次のように投与する。 ◇ 不眠症 1 回エスタゾラムとして 1～4 mg を就寝前に経口投与する。 ◇ 麻酔前投薬 手術前夜：1 回エスタゾラムとして 1～2 mg を就寝前に経口投与する。 麻酔前：1 回エスタゾラムとして 2～4 mg を経口投与する。 【用法・用量に関連する使用上の注意】 不眠症には、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は服用させないこと。								
使用上の注意	【禁忌】（次の患者には投与しないこと） (1) 重症筋無力症の患者〔本剤の筋弛緩作用により、症状が悪化するおそれがある。〕 (2) リトナビル（HIVプロテアーゼ阻害剤）を投与中の患者（「相互作用」の項参照） 【原則禁忌】（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること） 肺性心、肺気腫、気管支喘息及び脳血管障害の急性期等で呼吸機能が高度に低下している場合〔炭酸ガスナルコーシスを起こしやすい。〕（「重大な副作用」の項参照） 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 衰弱患者〔作用が強くあらわれるため、できるだけ少量から投与を開始すること。〕 (2) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） (3) 心障害、肝障害、腎障害のある患者〔心障害では症状が悪化、肝・腎障害では排泄が遅延するおそれがある。〕 (4) 脳に器質的障害のある患者〔作用が強くあらわれる。〕 (5) 乳児、幼児、小児〔作用が強くあらわれる。〕 2. 重要な基本的注意 本剤の投与により、その影響が翌朝以後に及ぶことがあるので、自動車の運転等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。 3. 相互作用 (1) 併用禁忌（併用しないこと） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>リトナビル 。ノービア®</td><td>過度の鎮静や呼吸抑制等が起こる可能性がある。</td><td>チトクロームP450に対する競合的阻害により、本剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測されている。</td></tr></table>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	リトナビル 。ノービア®	過度の鎮静や呼吸抑制等が起こる可能性がある。	チトクロームP450に対する競合的阻害により、本剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測されている。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子							
リトナビル 。ノービア®	過度の鎮静や呼吸抑制等が起こる可能性がある。	チトクロームP450に対する競合的阻害により、本剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測されている。							

1.7 同種同効品一覧表

(5) エスタゾラム (ユーロジン®1mg錠、ユーロジン®2mg錠、ユーロジン®散1%) (つづき)

使用上の注意
(つづき)

(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
中枢神経抑制剤 他の催眠・鎮静剤、フェノチアジン誘導体等 抗うつ剤 モノアミン酸化酵素阻害剤	眠気、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。	相互に中枢神経抑制作用を増強することが考えられている。
アルコール (飲酒)	眠気、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。	相互に中枢神経抑制作用を増強することが考えられている。
マプロチリン塩酸塩	1) 眠気、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。 2) 併用中の本剤を急速に減量又は中止すると痙攣発作がおこる可能性がある。	1) 相互に中枢神経抑制作用を増強することが考えられている。 2) 本剤の抗痙攣作用により抑制されていたマプロチリン塩酸塩の痙攣誘発作用が本剤の減量・中止によりあらわれることが考えられている。
ダントロレンナトリウム水和物	筋弛緩作用が増強する可能性がある。	相互に筋弛緩作用を増強することが考えられている。

4. 副作用

承認時までの調査では1882例中557例 (29.6%) に市販後の副作用の頻度調査 (1978年11月時点) では8731例中1897例 (21.7%) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。
以下の副作用は上記の調査あるいは自発報告等で認められたものである。

(1) 重大な副作用

- 連用により薬物依存傾向 (頻度不明) を生じることがある。また、連用後投与を急に中止すると、せん妄、痙攣等の禁断症状 (頻度不明) があらわれることがあるので、投与を中止する場合には徐々に減量するなど慎重に行うこと。
- 呼吸抑制 (0.1%未満) があらわれることがある。また、呼吸機能が高度に低下している患者に投与した場合、炭酸ガスナルコーシス (頻度不明) を起こすことがあるので、このような場合には気道を確保し、換気をはかるなど適切な処置を講ずること。
- 統合失調症等の精神障害者に投与すると、逆に刺激興奮、錯乱 (頻度不明) 等の奇異反応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。
- 無顆粒球症 (0.1%未満) 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。
- 類薬 (他の不眠症治療薬) で、一過性前向き健忘、もうろう状態 (頻度不明) があらわれることがあるので、本剤を投与する場合には少量から開始するなど、慎重に行うこと。なお、類薬で、十分に覚醒しないまま、車の運転、食事等を行い、その出来事を記憶していないとの報告があるので、異常が認められた場合には本剤の投与を中止すること。

(2) その他の副作用

	5%以上又は不明 (不明は〈 〉内)	0.1～5%未満	0.1%未満
1) 精神神経系	眠気、ふらつき	めまい感、歩行失調、頭痛、頭重、不快感、発熱状態、構音障害	
2) 肝臓		AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇	
3) 腎臓		BUNの上昇	
4) 血液		貧血、白血球減少	
5) 循環器		血圧低下	動悸
6) 消化器		悪心、口渇	口内苦味感
7) 過敏症 ^{注)}		発疹、痒痒感	
8) 骨格筋		倦怠感、脱力感等の筋緊張低下症状	
9) その他	〈覚醒遅延傾向 (麻酔前投薬として用いた場合)〉		浮腫

注) このような場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では、副作用が発現しやすいので少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。

(5) エスタゾラム (ユーロジン[®]1mg錠、ユーロジン[®]2mg錠、ユーロジン[®]散1%) (つづき)

使用上の注意 (つづき)	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊娠中の投与に関し、次のような報告があるなど安全性は確立していないので、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。 1) 妊娠中に他のベンゾジアゼピン系化合物の投与を受けた患者の中に奇形を有する児等の障害児を出産した例が対照群に比較して有意に多いとの疫学的調査報告がある。 2) 新生児に哺乳困難、筋緊張低下、嗜眠、黄疸の増強等の症状を起こすことが他のベンゾジアゼピン系化合物（ジアゼパム、ニトラゼパム）で報告されている。 3) 分娩前に連用した場合、出産後新生児に禁断症状（神経過敏、振せん、過緊張等）があらわれることが、他のベンゾジアゼピン系化合物（ジアゼパム）で報告されている。 (2) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行し、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことが、他のベンゾジアゼピン系化合物（ジアゼパム）で報告されており、また、黄疸を増強する可能性がある。] 7. 小児等への投与 乳児、幼児、小児に対する安全性は確立していない。 8. 過量投与 本剤の過量投与が明白又は疑われた場合の処置としてフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）を投与する場合には、使用前にフルマゼニルの使用上の注意（禁忌、慎重投与、相互作用等）を必ず読むこと。 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 (1) 長期投与に際しては、定期的に肝機能、腎機能、血液等の検査を行うことが望ましい。 (2) 投与した薬剤が特定されないままにフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）を投与された患者で、新たに本剤を投与する場合、本剤の鎮静・抗痙攣作用が変化、遅延するおそれがある。
添付文書の 作成年月日	2009年7月改訂（第9版）

ロゼレム錠 8 mg

1.8 添付文書（案）

注意：最新の添付文書を参照下さい

武田薬品工業株式会社

2010 年 3 月版

1.8 添付文書（案）

添付文書（案）	2
（1） 効能・効果（案） 及びその設定根拠	8
（2） 用法・用量（案） 及びその設定根拠	9
（3） 使用上の注意（案） 及びその設定根拠	14

メラトニン受容体アゴニスト

処方せん医薬品^{注1)}ロゼレム[®]錠 8mg

「タケダ」

ROZEREM[®] Tablets 8mg

ラメルテオン錠

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。)

承認番号	薬価収載	販売開始

【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、作用が強くなるおそれがある(【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)

- (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)。〕

【組成・性状】

1錠中の有効成分	ラメルテオン 8mg		
剤 形	うすいだいだい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、黄色三二酸化鉄

【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)。

【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＞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	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	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

注1) 処方せん医薬品：注意—医師等の処方せんにより使用すること

	それがある。	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 マクロライド系抗真菌薬等 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（結核菌治療薬）等	本剤の作用が减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。

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。

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市販後データ等に基づくものである。

(1)重大な副作用

アナフィラキシー様症状（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）外国での市販後の報告による

(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	
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	

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160 mg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。

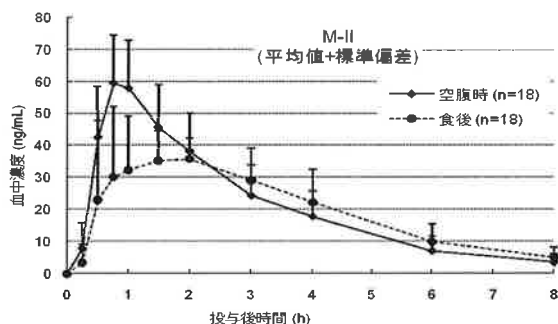
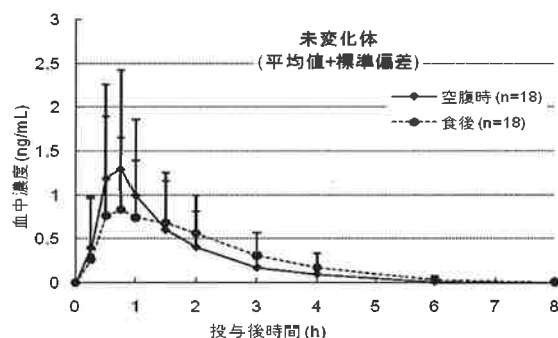
【薬物動態】

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²⁾

健康成人に1回8mgを朝絶食下に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。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。

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-VII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} 、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。

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} 、AUC_{0-τ}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 16 mg^{*}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 400 mg、その後 1 日 1 回 200 mg) 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 16 mg^{*}をケトコナゾール (CYP3A4 阻害剤) 1 日 2 回 200 mg 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 32 mg^{*}をリファンピシン (CYP 誘導剤) 1 日 1 回 600 mg 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 32 mg^{*}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った。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)ドネペジル

健康成人 (22 例) を対象に、ラメルテオン 8 mg をドネペジル (CYP2D6 基質、CYP3A4 基質) 1 日 1 回 5 mg の 7 日間反復経口投与後、1 日 1 回 10 mg 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、ドネペ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)フルオキシセチン

健康成人 (27 例) を対象に、ラメルテオン 16 mg^{*}をフルオキシセチン (CYP2D6 基質及び阻害剤) 1 日 1 回 40 mg 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 32 mg^{*}とテオフィリン (CYP1A2 基質) 1 日 1 回 300 mg 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 AUC_{0-t} 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 400 mg 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 8 mg をゾルピデム 1 日 1 回 10 mg 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 10 mg をラメルテオン 8 mg 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 32 mg^{*}とデキストロメトルフアン (CYP2D6 基質) 30 mg 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 8 mg をセルトラリン (CYP2D6 阻害剤) 1 日 1 回 50 mg 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 50 mg をラメルテオン 16 mg^{*}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 16 mg^{*}とオメプラゾール (CYP1A 誘導剤、CYP2C19 基質) 1 日 1 回 40 mg 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 AUC_{0-t} 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 16 mg^{*}をジゴキシン 1 日 1 回 0.2 mg 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 AUC_{0-1} 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 16 mg^{*}をワルファリン（CYP1A2 基質、CYP2C9 基質）1 日 1 回 1 ～15 mg（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 10 mg をラメルテオン 32 mg^{*}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 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ている。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 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 [-7.23, -1.85]	0.0010
	睡眠潜時 (分)	65.77±30.36	61.07±30.65		
投与 2 週目	評価例数	478	478	-2.36 [-5.25, 0.53]	0.1093
	睡眠潜時 (分)	59.62±29.13	56.95±31.37		

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 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、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

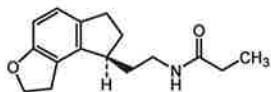
ラメルテオンは、メラトニン MT_1 及び MT_2 受容体に対する高い親和性を有するメラトニン受容体アゴニストであり、ヒトメラトニン MT_1 及び MT_2 受容体に対する親和性 (K_i 値) はそれぞれ 14.0 pmol/L 及び 112 pmol/L、フォロスコリン誘発 cAMP 生成反応を指標にしたアゴニスト活性の IC_{50} 値はそれぞれ 21.2 pmol/L 及び 53.4 pmol/L である。¹³⁾ ラメルテオンは $GABA_A$ 受容体をはじめとする $GABA$ 、セロトニン、ドパミン、ノルアドレナリン及びアセチルコリンなどの神経伝達物質受容体に対して、10 μ mol/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 0.03 mg/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 0.001 mg/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-[(8*S*)-1,6,7,8-Tetrahydro-2*H*-indeno[5,4-*b*]-furan-8-yl]ethyl}propanamide

分子式： $C_{16}H_{21}NO_2$

分子量：259.34

融点：115.9℃

性状：ラメルテオンは白色～帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。エタノール（99.5）及びベンジア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）、140錠（14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 医薬学術部 くすり相談室

〒103-8668 東京都中央区日本橋二丁目12番10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）

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)に基づき、薬価基準収載後1年を経過する月の末日までは、1回14日分を限度とした投薬しか認められない。

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

(1) 効能・効果（案）及びその設定根拠

1) 効能・効果

不眠症における入眠困難の改善

2) 効能・効果の設定根拠

TAK-375 の臨床試験において、慢性不眠症及び一過性不眠症を対象に試験を実施した。

慢性不眠症を対象とした効果の検討は、国内で実施した第Ⅱ相試験（CCT001）、第Ⅱ/Ⅲ相試験（CCT002）、第Ⅲ相試験（CCT003）及び長期投与試験（OCT002）を主体として行った。また、一過性不眠症を対象とした検討には外国試験成績（PNFP002、TL023）を用いた。以下に成績の概要を示す。

・慢性不眠症に対する効果

CCT001 及び CCT002 において用量反応性を検討した結果、「(2) 用法・用量（案）及びその設定根拠」において述べるとおり、TAK-375 の臨床用量として 8 mg が適切であると考えられたことから、第Ⅲ相試験（CCT003）では、日々の睡眠調査票による自覚的睡眠潜時（sSL）を主要評価項目とし、8 mg とプラセボとの二重盲検比較試験を実施した。

主要評価項目とした第 1 週の sSL は、プラセボ投与時で 65.69 分、TAK-375 8 mg 投与時で 61.15 分と、その差は-4.54 分で有意な差（ $p=0.0010$ ）が認められ（表 1.8-1）、本剤が慢性不眠症における入眠困難を改善することが検証された。

表 1.8-1 sSL の推移（CCT-003）

Population			プラセボ	TAK-375 8 mg
FAS	観察期	例数	482	489
		LS mean±SE	77.42±1.39	77.13±1.38
	第 1 週	例数	481	489
		LS mean±SE	65.69±0.97	61.15±0.97
	プラセボとの差	LS mean	-	-4.54*
		p 値	-	0.0010
	第 2 週	例数	478	478
		LS mean±SE	59.47±1.04	57.11±1.04
	プラセボとの差	LS mean	-	-2.36
		p 値	-	0.1093
後観察期	例数	471	475	
	LS mean±SE	56.94±1.06	56.09±1.06	
プラセボとの差	LS mean	-	-0.84	
	p 値	-	0.5741	

* : $p<0.05$ （共分散分析によるプラセボとの比較）

国内長期投与試験（OCT002）において、長期投与における有効性を確認した。

本試験においては、191 例中 158 例が 24 週の投与を完了し、中止した 33 例のうち有効

性不十分のため中止された被験者は3例（1.5%）であった。全例でのsSLの推移は、観察期の72.86分から1週で58.42分と約14分短縮し、4週では51.13分、16週では40.43分と観察期に比べてそれぞれ約22分、約32分の短縮がみられ、その後はプラトーに達した。

また、外国長期投与試験（EC302）において、プラセボに対して有意なLPS及びsSLの短縮効果が6ヵ月にわたり維持されることが確認されている。さらに、外国長期投与試験（TL022）では、1年間にわたり耐性を生じることなくsSLの短縮効果が維持されることが確認された。

以上より、本剤の睡眠改善効果は長期間維持され、耐性は形成されないものと考えられた。

・一過性不眠症に対する効果

一過性不眠症に対する効果を検討するため、第一夜効果による一過性不眠モデル（不慣れな環境である睡眠検査室に初めて入ることで生じる不眠状態）を用いた試験を外国で実施した（PNFP002、TL023）。

TAK-375投与時のLPSはプラセボ投与時に比べて5～10分短縮し、有意な短縮効果が示された。また、sSLを用いた評価は安定した成績が得られなかったものの、PNFP002における16mgではプラセボに比べて有意な短縮がみられた。

これらの結果から、TAK-375は単回投与において有効性を示し、一過性不眠症の治療に有用であることが示唆された。

以上の臨床試験成績より、TAK-375は、一過性及び慢性不眠症のいずれにおいても睡眠を改善することが示されたことから、効能・効果は「不眠症における入眠困難の改善」と設定した。

(2) 用法・用量（案）及びその設定根拠

1) 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。

2) 用法・用量の設定根拠

TAK-375の用法及び用量は、CCT001においてLPS（PSGによる睡眠潜時）、CCT002においてsSLを評価指標として検討した。

①用量反応性の検討

i) LPSによる用量反応性の検討（CCT001）

CCT001では慢性不眠症患者を対象にプラセボ、TAK-375の4、8、16及び32mgを就寝30分前に経口投与した時の用量反応性について、LPSを主要評価項目として検討した。その結果を表1.8-3に示す。

LPSについては、分散分析に基づく傾向性検定において有意な用量反応性が認められた。各用量別にプラセボとの対比較検定を行ったところ、8mg及び32mgでLPSの有意な短

縮（ $\Delta = -11.0 \sim -13.5$ 分）がみられた。なお、4 mg 及び 16 mg ではプラセボに比して有意な短縮はみられなかった。

表 1.8-3 LPS（分）による用量反応性の検討（CCT001）

	プラセボ	TAK-375				p 値 ^a
		4 mg	8 mg	16 mg	32 mg	
例数	61	62	61	63	63	p=0.0046
LS Mean	36.03	29.50	22.52	28.97	24.99	
プラセボとの差	—	-6.53	-13.51*	-7.06	-11.04**	

Day1、Day2 の平均値

プラセボとの差：LS Mean

^a：分散分析による傾向性検定

*：p<0.05、**：p<0.01（分散分析によるプラセボとの対比較）

以上の結果より、TAK-375 4～32 mg は LPS の短縮効果において有意な用量反応性を示すことが確認された。また、その効果は 8 mg 以上の用量ではプラトーに達すると考えられた。また、4 mg では統計的に有意ではなかったものの、LPS の短縮傾向が認められたため、引き続き実施した CCT002 においてはプラセボ、4 mg 及び 8 mg を検討用量とし、sSL を評価指標として用量反応性を確認するとともに、効果の検証を併せて行うこととした。

ii) sSL による用量反応の検討（CCT002）

CCT002 では慢性不眠症患者を対象に、プラセボ、TAK-375 の 4 mg 及び 8 mg を就寝 30 分前に経口投与した時の用量反応性について睡眠調査票による sSL を評価指標として検討した（表 1.8-4）。

主要評価項目とした第 1 週の sSL において、プラセボに対する 4 mg 及び 8 mg の差はそれぞれ 0.16 分（p=0.9315）、-3.10 分（p=0.0905）と有意な差は認められなかった。

本剤の用量反応性を詳細に検討するために sSL のノイズを小さくすることができると考えられる患者層として、①sSL が安定している患者（観察期において最後と最初の各 3 日間の sSL 平均値の差が±30 分以内の患者）、及び薬剤反応のシグナルを検出しやすい患者層として、②不眠症の罹病期間が 3 年未満の患者、③ベンゾジアゼピン系睡眠薬による前治療のない患者、を部分集団として追加解析を行った。その結果、TAK-375 8 mg はいずれの部分集団においても、プラセボに比して有意な sSL の短縮を示すことが確認された。一方、TAK-375 4 mg では sSL の短縮傾向が認められたものの、いずれの部分集団においてもプラセボに比べ有意な差は認められなかった（表 1.8-4）。

表 1.8-4 sSL による用量反応の検討（CCT002）

Population			プラセボ	TAK-375 4 mg	TAK-375 8 mg
FAS	観察期	例数	380	372	378
		LS Mean±SE	79.86±2.25	83.28±2.27	77.46±2.25
	第1週	例数	380	372	378
		LS Mean±SE	64.50±1.29	64.65±1.31	61.40±1.29
	プラセボとの差		—	0.16	-3.10
			—	p=0.9315	p=0.0905
観察期 sSL の 変動が±30 分 以内	観察期	例数	267	265	258
		LS Mean±SE	69.53±1.94	73.79±1.95	65.10±1.97
	第1週	例数	267	265	258
		LS Mean±SE	60.53±1.26	58.00±1.27	54.85±1.29
	プラセボとの差		—	-2.53	-5.68**
			—	p=0.1592	p=0.0017
罹病期間が 3 年未満	観察期	例数	196	204	200
		LS Mean±SE	76.08±2.62	77.10±2.57	74.19±2.59
	第1週	例数	196	204	200
		LS Mean±SE	63.07±1.68	61.33±1.65	57.88±1.67
	プラセボとの差		—	-1.74	-5.19*
			—	p=0.4600	p=0.0289
ベンゾジアゼピン系睡眠薬の 前治療なし	観察期	例数	270	255	261
		LS Mean±SE	77.12±2.28	80.67±2.35	73.12±2.32
	第1週	例数	270	255	261
		LS Mean±SE	63.77±1.46	62.02±1.51	58.54±1.49
	プラセボとの差		-	-1.74	-5.23*
			-	p=0.4066	p=0.0124
	4 mg との差	LS Mean	—	—	-3.45
		p 値	—	—	p=0.1424
		LS Mean	-	-	-3.49
		p 値	-	-	p=0.1006

**： p<0.01、*： p<0.05 （共分散分析によるプラセボとの対比較）

CCT002 では二重盲検期の最初の 2 週間にプラセボ、4 mg、8 mg を投与したのち、3 週目に各々 4 mg、8 mg、16 mg に強制漸増し、増量時の効果を検討した。

増量時の効果の検討にあたっては、増量前（2 週時）から増量後（3 週時）の sSL 変化量を指標とした。増量前後の sSL の変化について表 1.8-5 に示す。

表 1.8-5 増量前後における sSL の変化

		プラセボ	4 mg	8 mg
第 2 週 (増量前)	例数	378	364	368
	LS Mean±SE	57.9±1.33	57.9±1.35	57.5±1.35
		4 mg	8 mg	16 mg
第 3 週 (増量後)	例数	370	361	362
	LS Mean±SE	51.5±1.39	53.9±1.41	52.4±1.40
第 3 週－第 2 週	LS Mean±SE	-5.99±1.22	-3.79±1.23	-4.79±1.23

増量前後の sSL の平均変化量は、プラセボ→ 4 mg で-6.0 分、4 mg→ 8 mg で-3.8 分、8

mg→ 16 mg で-4.8 分であり、用量を漸増した 4 mg→ 8 mg 及び 8 mg→ 16 mg の変化量は、プラセボ投与後に 4 mg の投与を開始した際の変化量を上回るものではなかった。すなわち、8 mg から 16 mg へ増量した際に十分な効果があるとは言い難いと考えられた。

以上の結果より、TAK-375 の臨床用量として 8 mg が適切であると考えられた。

さらに、TAK-375 8 mg の有効性を検証する目的で、プラセボを対照とした CCT003（第三相試験）を実施した。その結果、「(1)効能効果（案）及びその設定根拠」に示したように、プラセボに比べて有意に睡眠を改善する効果が認められ、8 mg が有効性を示すことが検証された。

②安全性の評価

CCT001、CCT002、CCT003 における有害事象の併合解析結果より、TAK-375 投与時とプラセボ投与時の発現頻度との差が 0.5%以上の有害事象は、鼻咽頭炎、傾眠、頭痛、上気道の炎症、血中トリグリセリド増加、下痢等であった（表 1.8-6）。

これらの有害事象について、用量別の発現頻度の比較を行った。なお、CCT001（クロスオーバー試験）、CCT002（強制漸増試験）及び CCT003（並行群間試験）は各々試験デザインが大きく異なるため、用量別の有害事象発現頻度の比較は各試験ごとに評価した。

表 1.8-6 有害事象発現頻度の比較〔併合解析において TAK-375 投与時の発現頻度がプラセボ投与時よりも 0.5%以上高いもの〕（CCT001、CCT002、CCT003）

Preferred Term	併合		CCT001 (2日間投与)					CCT002 (28日間投与)			CCT003 (14日間投与)	
	プラセボ (n=923)	TAK-375 (n=1674)	プラセボ (n=61)	4 mg (n=62)	8 mg (n=61)	16 mg (n=63)	32 mg (n=63)	プラセボ →4 mg (n=380)	4 mg →8 mg (n=372)	8 mg →16 mg (n=378)	プラセボ (n=482)	8 mg (n=489)
有害事象発現例数	217(23.5)	580(34.6)	11(18.0)	8(12.9)	11(18.0)	18(28.6)	17(27.0)	160(42.1)	158(42.5)	158(41.8)	99(20.5)	129(26.4)
有害事象発現件数	265	812	15	12	16	21	24	258	220	231	116	164
鼻咽頭炎	57 (6.2)	128 (7.6)	3 (4.9)	1 (1.6)	0	1 (1.6)	3 (4.8)	43 (11.3)	29 (7.8)	35 (9.3)	29 (6.0)	39 (8.0)
傾眠	12 (1.3)	60 (3.6)	2 (3.3)	2 (3.2)	3 (4.9)	6 (9.5)	8 (12.7)	12 (3.2)	12 (3.2)	14 (3.7)	4 (0.8)	15 (3.1)
頭痛	17 (1.8)	39 (2.3)	1 (1.6)	0	3 (4.9)	4 (6.3)	0	14 (3.7)	8 (2.2)	13 (3.4)	7 (1.5)	6 (1.2)
上気道の炎症	6 (0.7)	25 (1.5)	0	0	0	1 (1.6)	0	10 (2.6)	6 (1.6)	9 (2.4)	1 (0.2)	3 (0.6)
血中トリグリセリド増加	7 (0.8)	23 (1.4)	0	0	0	2 (3.2)	0	14 (3.7)	7 (1.9)	6 (1.6)	0	0
下痢	1 (0.1)	23 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.6)	2 (0.5)	7 (1.9)	8 (2.1)	1 (0.2)	5 (1.0)
倦怠感	3 (0.3)	14 (0.8)	1 (1.6)	0	1 (1.6)	4 (6.3)	1 (1.6)	3 (0.8)	3 (0.8)	3 (0.8)	0	3 (0.6)
浮動性めまい	1 (0.1)	13 (0.8)	0	1 (1.6)	1 (1.6)	0	2 (3.2)	4 (1.1)	1 (0.3)	4 (1.1)	0	3 (0.6)
背部痛	2 (0.2)	12 (0.7)	0	0	0	0	0	2 (0.5)	7 (1.9)	1 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.6)
便秘	1 (0.1)	12 (0.7)	0	0	0	0	0	3 (0.8)	3 (0.8)	4 (1.1)	0	3 (0.6)
上腹部痛	2 (0.2)	11 (0.7)	0	0	0	0	0	2 (0.5)	4 (1.1)	5 (1.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
悪心	2 (0.2)	11 (0.7)	1 (1.6)	0	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)	0	2 (0.4)
気管支炎	0	11 (0.7)	0	0	0	0	0	2 (0.5)	1 (0.3)	7 (1.9)	0	1 (0.2)

数値は例数、() は発現頻度 (%)

CCT001 においては傾眠で用量依存的な発現頻度の上昇がみられたが、CCT002 ではみられなかった。また、CCT003 において、プラセボ投与時に比べて TAK-375 8 mg 投与時に鼻咽頭炎、傾眠、下痢、倦怠感、浮動性めまい、便秘の発現頻度が高くなったが、中等度の便秘（1 例）を除きいずれも軽度であった。

臨床検査値、バイタルサインの検討において、投与前後の比較でその変動は小さく、用量依存的な変動はみられなかった。

以上の結果より、安全性の観点からも TAK-375 の臨床用量は 8 mg が妥当であると判断した。

③投与方法

有効性及び安全性を検討した国内臨床試験（CCT001、CCT002、CCT003、OCT002）では、いずれも就寝 30 分前に経口投与することとし、自宅での評価を行った CCT002、CCT003、OCT002 においては、おおむね就寝 0～60 分前の範囲内で服用されていた。

また、脱力・ふらつきや記憶機能障害（直後再生）を検討した外国試験（EC301、TL060 等）において、本剤投与後の $T_{\max}$ 付近においても脱力・ふらつきや記憶障害を示さないことが確認された。以上のことから、投与方法は「就寝前に経口投与」と設定した。

以上の臨床試験成績より、TAK-375 の用法・用量として、「1 回 8 mg を就寝前に経口投与する」とした。

(3) 使用上の注意（案）及びその設定根拠

本剤の使用上の注意（案）は「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成 9 年 4 月 25 日薬発第 606 号、平成 9 年 4 月 25 日薬安第 59 号）及び「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（平成 9 年 4 月 25 日薬発第 607 号）に準拠して設定した。

使用上の注意（案）の記載内容	設定根拠
【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）	(1) 一般的留意事項として、このような患者では過敏症が発現する可能性が高いと考えられるので、本剤投与を避けるよう注意喚起するため設定した。 (2) 本剤は主に肝臓で代謝されるため（【薬物動態】の項参照）、蓄積するおそれがある。高度な肝機能障害のある患者では薬物動態を評価した臨床試験を実施しておらず安全性を検討していないため、高度な肝機能障害のある患者には投与しないよう注意喚起するため設定した。 (3) 強力なCYP1A2阻害剤であるフルボキサミンとの併用について、フルボキサミン 200 mg 1 日 1 回または本剤 8mg 1 日 1 回を 6 日間投与後、本剤 8mg とフルボキサミンを単回併用投与すると、本剤のみを投与したのに比べて本剤未変化体の AUC_{0-inf}（薬物濃度曲線下面積：体循環血液中に入った薬物量）はおおよそ 83 倍増加し、C_{max}（最高血中濃度：薬物投与後の血中濃度の極大値）はおおよそ 28 倍増加した。 したがって、フルボキサミン投与中の患者に本剤を投与すると、本剤の血中濃度が著しく上昇する可能性があるため、本剤はフルボキサミンと併用で用いないよう（相互作用の項を参照）注意喚起するため設定した。
＜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）。	他の不眠症治療薬による前治療歴のある患者での有効性は確立していないこと、精神疾患（統合失調症、うつ病等）の既往又は合併症のある患者は臨床試験から除外されており、有効性及び安全性が確立していないことから、適正使用の観点より実地医療下ではこれらの患者への使用の際は、リスク・ベネフィットを十分考慮するよう設定した。

使用上の注意（案）の記載内容	設定根拠
＜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）。〕	(1) 本剤による治療効果が得られない患者に、漫然と継続投与されることのないように設定した。 (2) ベンゾジアゼピン系薬剤、その他の睡眠薬と同様、一般的な注意喚起として設定した。 (2) 食後投与により T_{max} はわずかに延長することから、食後投与下では本剤の効果発現が遅延し、効果が現れにくくなる可能性があると考えられたため設定した。
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。〕	(1) 本剤の曝露量（AUC）は、正常の肝機能を有する対照群に比べ Child-Pugh 分類による軽度の肝機能障害を有する被験者において 16mg/日投与の 7 日後に 3.6 倍、中等度の肝機能障害を有する被験者においては 10.7 倍の増加が認められた。M-II の曝露量は軽度並びに中等度の肝機能障害の被験者において正常の肝機能を有する対照群に比べてごくわずかな増加した。この結果より、軽度または中等度の肝機能障害を有する患者に本剤を投与する場合には、蓄積する可能性があるため、十分な観察を行い、慎重に使用するよう注意喚起するため設定した。 (2) 高齢者特有の副作用発現などは認められていないが、生理機能が低下している高齢者への投与が予想されるため、一般的な注意喚起として慎重投与に設定した。 (3) 高度の睡眠時無呼吸症候群患者を対象とした臨床試験は実施されておらず、また米国添付文書において、これらの患者への投与を推奨しない旨の記載があるため、慎重投与として設定した。 (4) ベンゾジアゼピン系睡眠薬ではこれらの患者に投与すると作用が強くなりあらわれることが知られており、本剤ではこれらの患者は臨床試験から除外されており安全性が確立していないことから、ベンゾジアゼピン系睡眠薬に準じて慎重投与として設定した。

使用上の注意（案）の記載内容	設定根拠						
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＞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。	(1)本剤服用後にわずかな残遺効果を示す可能性があることから設定した。 (2)本剤は睡眠治療の初期段階の治療薬として位置付けられると考えている。実施医療下では睡眠治療の非専門医にも処方されることを想定し、本剤が適切な患者に使用されること、また本剤による治療効果が得られない患者に、漫然と継続投与され、より適切な治療法が受けられないことのないよう、本剤の有効性及び安全性を定期的に評価することを設定した。 (3)外国臨床試験および CCDS（企業中核データシート）でプロラクチン上昇が報告されていることから、関連する臨床所見が認められた場合には、投与中止も含め適切な処置が行われるよう本項を設定した。						
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） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>フルボキサミンマレイン酸塩</td><td>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なるおそれがある。</td><td>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。</td></tr></table>	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	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。	(1) 【禁忌】の項の(3)に準じて設定した。
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	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。					

1.8 添付文書（案）

使用上の注意（案）の記載内容			設定根拠
(2)併用注意（併用に注意すること）			(2) 薬物相互作用試験の結果により設定した。
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 フルコナゾール等（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 誘導体 リファンピシン（結核菌治療薬）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。	
4. 副作用			国内臨床試験、外国市販後データおよびCCDS（企業中核データシート）に基づき設定した。
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。 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市販後データ等に基づくものである。			

1.8 添付文書（案）

使用上の注意（案）の記載内容	設定根拠																		
(1)重大な副作用 1)アナフィラキシー様症状（蕁麻疹、血管浮腫等） （頻度不明^{注1)}）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1) 外国での市販後の報告による (2)その他の副作用 <table><tr><th></th><th>0.1～5%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>1) 精神神経系</td><td>めまい、頭痛、眠気</td><td></td></tr><tr><td>2) 皮膚</td><td>発疹</td><td></td></tr><tr><td>3) 消化器</td><td>便秘、悪心</td><td></td></tr><tr><td>4) 内分泌</td><td></td><td>プロラクチン上昇^{注2)}</td></tr><tr><td>5) その他</td><td>倦怠感</td><td></td></tr></table> 注2) 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。		0.1～5%未満	頻度不明	1) 精神神経系	めまい、頭痛、眠気		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2)}	5) その他	倦怠感		米国市販後において、アナフィラキシー反応が自発報告されていること及び CCDS（企業中核データシート）に基づき設定した。 国内外臨床試験結果およびCCDS（企業中核データシート）に基づき設定した。
	0.1～5%未満	頻度不明																	
1) 精神神経系	めまい、頭痛、眠気																		
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2)}																	
5) その他	倦怠感																		
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）。	高齢者特有の副作用発現などは認められていないが、一般的な高齢者への投与の注意喚起として設定した。																		
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。]	妊婦、産婦、授乳婦に対する臨床試験は実施しておらず、安全性は確立されていない。一般的な妊婦、産婦、授乳婦への投与の注意喚起として設定し、非臨床試験において発現しているラットにおける催奇形性および乳汁中移行について記載した。																		
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）。	小児等に対する臨床試験は実施しておらず、安全性は確立されていない。一般的な小児等への投与の注意喚起として設定した。																		

使用上の注意（案）の記載内容	設定根拠
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 160 mg 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ないと考えられる（【薬物動態】の項参照）。	(1) 本剤の過量投与の症例は、臨床開発中には報告されていない。海外の薬物依存性試験（TL014 及び TL015）では、TL014 では 128 mg まで、TL015 では 160mg まで単回投与され、本剤投与時に傾眠、疲労、めまい、腹痛、頭痛等の有害事象を認めたため設定した。これらの有害事象は臨床使用用量で発現した有害事象と頻度及び程度ともに同程度であり、発現率に用量依存的な上昇は見られず、また、重篤な有害事象の報告はなかった。 (2) (1)に記載したとおり、臨床試験では、過量投与による重大な安全性の懸念は報告されていないが、一般的な薬物の過量投与において必要とされる処置について記載した。 血液透析については、腎機能障害の影響を検討した外国臨床試験（TL030）において、健常者と血液透析患者の曝露量に統計的有意差が認められず、血液透析による本剤の除去作用は限定的と考えられたため記載した。
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。]	PTP シートの一般的な注意喚起として、日本製薬団体連合会の自主申し合わせ事項（平成 8 年 3 月 27 日付 日薬連発第 240 号）に準じて設定した。
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。	動物試験で 2 年間強制経口投与によりマウスおよびラットに腫瘍の発現増加が認められた。

ロゼレム錠 8 mg

1.9 一般的名称に係る文書

武田薬品工業株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

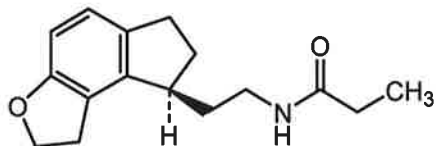
(1) JAN

平成 年 月 日の医薬品名称専門協議で以下のように決定され、平成 18 年 7 月 12 日薬食審査発第 0712001 号により通知された。

JAN :

(日本名) ラメルテオン

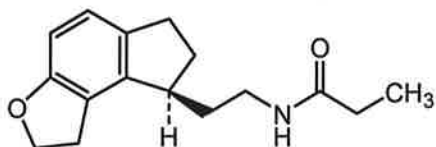
(英名) Ramelteon



(2) INN

INN : ramelteon

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



(Recommended INN: List 52, WHO Drug Information, Vol.18, No.3, 2004)



薬食審査発第 0712001 号
平成 18 年 7 月 12 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

医薬品の一般的名称について（通知）

今般、医薬品の一般的名称命名の申請又は届出のありました物質につきまして、新たに一般的名称を別表 1 及び別表 2 のとおり定めましたので、御了知の上、関係方面に周知方よろしく御配慮願いたい。

別表 1：医薬品名称専門協議において結論を得た JAN
（ただし、今後、INN との整合が図られる可能性のある物質）

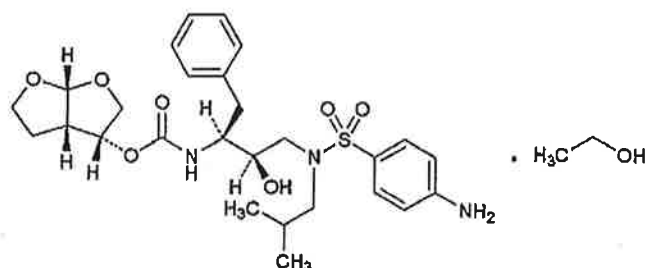
別表 2：本体若しくは遊離体について r-INN 又は ISO 規格として採択されたものであって、医薬品名称専門協議において JAN に収載するべきとされたもの

(別表 2)

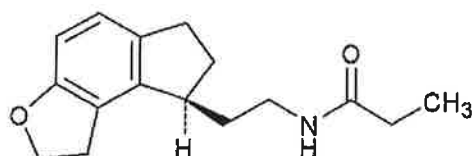
登録番号 : 16-3-B9
JAN (日本名) : サルグラモスチム (遺伝子組換え)
JAN (英 名) : Sargramostim (Genetical Recombination)

登録番号 : 16-3-B10
JAN (日本名) : イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え)
JAN (英 名) : Ibritumomab Tiuxetan (Genetical Recombination)

登録番号 : 17-4-B1
JAN (日本名) : ダルナビル エタノール付加物
JAN (英 名) : Darunavir Ethanolate



登録番号 : 17-4-B2
JAN (日本名) : ラメルテオン
JAN (英 名) : Ramelteon



International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 52

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wild Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1–85) and Recommended (1–45) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 10, 2002* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 52

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

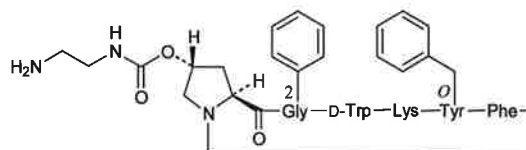
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–85) et recommandées (1–45) dans la *Liste récapitulative No. 10, 2002* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 52

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salu d*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–85) y Recomendadas (1–45) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 10, 2002* (disponible sólo en CD-ROM).

C₅₈H₆₆N₁₀O₉

pelitrexolum
pelitrexol

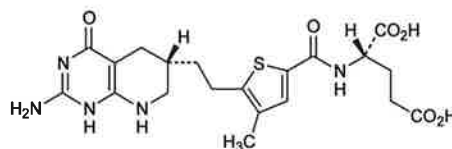
(2*S*)-2-{5-[2-[(6*S*)-2-amino-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydropyrido=[2,3-*d*]pyrimidin-6-yl]ethyl]-4-methylthiophene-2-carboxamido}=pentanedioic acid

pélitrexol

acide (2*S*)-2-[[[5-[2-[(6*S*)-2-amino-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-6-yl]éthyl]-4-méthylthiophén-2-yl]carbonyl]amino]pentanedioïque

pelitrexol

ácido (2*S*)-2-[[[5-[2-[(6*S*)-2-amino-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-*d*]pirimidin-6-il]etil]-4-metiltiofen-2-il]carbonil]amino]pentanodioico

C₂₀H₂₅N₆O₆S

pruvanserinum
pruvanserine

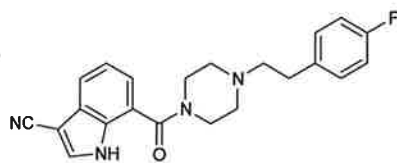
7-[4-[2-(4-fluorophenyl)ethyl]piperazine-1-carbonyl]-1*H*-indole-3-carbonitrile

pruvansérine

1-[(3-cyano-1*H*-indol-7-yl)carbonyl]-4-[2-(4-fluorophényl)éthyl]pipérazine

pruvanserina

1-[(3-ciano-1*H*-indol-7-il)carbonil]-4-[2-(4-fluorofenil)etil]piperazina

C₂₂H₂₁FN₄O

ramelteonum
ramelteon

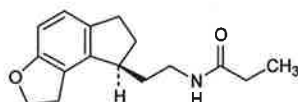
N-[2-[(8*S*)-1,6,7,8-tetrahydro-2*H*-indeno[5,4-*b*]furan-8-yl]=éthyl]propanamide

rameltéon

(-)-*N*-[2-[(8*S*)-1,6,7,8-tétrahydro-2*H*-indéno[5,4-*b*]furan-8-yl]=éthyl]propanamide

ramelteòn

N-[2-[(8*S*)-1,6,7,8-tetrahydro-2*H*-indeno[5,4-*b*]furan-8-il]=etil]propanamida

$C_{16}H_{21}NO_2$ 

ranibizumabum
ranibizumab

immunoglobulin G1, anti-(human vascular endothelial growth factor)
Fab fragment (human-mouse monoclonal rhuFAB V2 γ 1-chain),
disulfide with human-mouse monoclonal rhuFAB V2 κ -chain

ranibizumab

immunoglobuline G1, anti-(facteur de croissance endothelial
vasculaire humain) ; disulfure entre le fragment Fab de la chaîne γ 1
et la chaîne κ de l'anticorps monoclonal de souris rhuFAB V2
humanisé

ranibizumab

immunoglobulina G1, anti-(factor de crecimiento endotelial vascular
humano) fragmento Fab (cadena γ 1 del anticuerpo monoclonal
humanizado de ratón rhuFAB V2), disulfuro con la cadena κ del
anticuerpo monoclonal humanizado de ratón rhuFAB V2

 $C_{2156}H_{3262}N_{562}O_{681}S_{12}$

razaxabanum
razaxaban

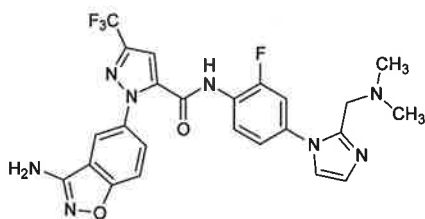
1-(3-amino-1,2-benzisoxazol-5-yl)-N-[4-[2-(dimethylaminomethyl)-
1H-imidazol-1-yl]-2-fluorophenyl]-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-
5-carboxamide

razaxaban

1-(3-amino-1,2-benzisoxazol-5-yl)-N-[4-[2-[(diméthylamino)méthyl]-
1H-imidazol-1-yl]-2-fluorophényl]-3-(trifluorométhyl)-1H-pyrazole-
5-carboxamide

razaxabán

1-(3-amino-1,2-bencisoxazol-5-il)-N-[4-[2-[(dimetilamino)metil]-
1H-imidazol-1-il]-2-fluorofenil]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-
5-carboxamida

 $C_{24}H_{20}F_4N_6O_2$ 

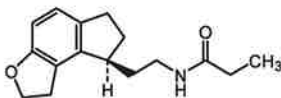
ロゼレム錠 8 mg

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

武田薬品工業株式会社

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

平成10年3月18日医薬審第268号医薬安全局審査管理課長通知「新医薬品の毒薬及び劇薬の指定に関する資料の提出について」に従い、作成した。

化学名・別名	N-{2-[(8S)-1,6,7,8-Tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl]ethyl}propanamide (別名ラメルテオン)					
構 造 式						
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。					
劇薬等の指定	－					
市販名及び有効成分・分量	原体：ラメルテオン 製剤：ロゼレム錠 8mg (1錠中ラメルテオンとして 8mg 含有)					
毒 性	急性		概略致死量 (mg/kg)			
			経 口	静 注		
	ラット	♂	>2000	20-60		
		♀	600-2000	>60		
	亜急性・慢性		投与期間 (週)	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日) 主な所見
	ラット	4	経口	10,40,150,600	10	40 mg/kg 以上で副腎皮質細胞空胞化、150 mg/kg 以上で卵巣間質細胞空胞化
	ラット	4※	経口	600	NA	いずれの変化も回復性あり
	ラット	26	経口	2.5,10,40,150	10	40 mg/kg 以上の雌で副腎皮質細胞空胞化、150 mg/kg で軽度貧血、卵巣間質細胞空胞化、甲状腺濾胞細胞肥大
	サル	4	経口	3,12,50,200	12	50 mg/kg 以上で嘔吐、200 mg/kg で ALT(GPT)高値
	サル	39	経口	3,12,50,200	12	50 mg/kg 以上で嘔吐、200 mg/kg で ALT(GPT)高値、肝細胞肥大
※投薬期間が終了した後、13 週間の休薬後に回復性を検討した。						
副 作 用	副作用の発現頻度		194/1864＝10.4%		臨床検査値異常の発現頻度 84/1864＝4.5%	
	副作用の種類		例数	臨床検査異常の種類		例数
	傾 眠	63	血中トリグリセリド増加		9	
	頭 痛	18	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		9	
	浮動性めまい	10	血中ビリルビン増加		8	
	倦 怠 感	9	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加		7	
	悪 心	6	尿 中 血 陽 性		5	
	肝機能異常	6				
						等
	会 社	武田薬品工業株式会社 原体：製造 製剤：製造				

化学名の命名に関する資料は「一般的名称に係る文書」に添付した。

ロゼレム錠 8 mg

1.12 添付資料一覧

武田薬品工業株式会社

1.12 添付資料一覧

第3部 添付資料一覧

資料番号	表題・[施設名]・[著者名]・[ドキュメント番号]	公表雑誌名
3.2.S.1.1-1 (評価)	TAK-375 原薬の名称 [施設名] 武田薬品工業株式会社 [著者名] XXXXXXXXXX [ドキュメント番号] M-11-01007	社内資料
3.2.S.1.2-1 (評価)	TAK-375 原薬の構造 [施設名] 武田薬品工業株式会社 [著者名] XXXXXXXXXX [ドキュメント番号] M-11-01008	社内資料
3.2.S.1.3-1 (評価)	TAK-375 の一般特性 [施設名] 武田薬品工業株式会社 [著者名] XXXXXXXXXX 、 XXXXXXXXXX 、 XXXXXXXXXX [ドキュメント番号] M-11-01071	社内資料
3.2.S.2.1-1 (評価)	TAK-375 原薬の製造業者 [施設名] 武田薬品工業株式会社 [著者名] XXXXXXXXXX [ドキュメント番号] M-11-01009	社内資料
3.2.S.2.2-1 (評価)	TAK-375 原薬の製造方法及びプロセス・コントロール [施設名] 武田薬品工業株式会社 [著者名] XXXXXXXXXX [ドキュメント番号] M-11-01010	社内資料
3.2.S.2.3-1 (評価)	TAK-375 原薬の原材料の管理 [施設名] 武田薬品工業株式会社 [著者名] XXXXXXXXXX [ドキュメント番号] M-11-01011	社内資料
3.2.S.2.3-2 (評価)	Specifications and Testing Methods for Propionyl Chloride [施設名] 武田薬品工業株式会社 [著者名] XXXXXXXXXX [ドキュメント番号] M-11-00935	社内資料
3.2.S.2.3-3 (評価)	(S)-AMI・HCl の製造に使用する出発原料及びその他の原料の管理値及び試験法 [施設名] 武田薬品工業株式会社 [著者名] XXXXXXXXXX [ドキュメント番号] M-11-00921	社内資料
3.2.S.2.3-4 (評価)	Specifications and Testing Methods for ICN [施設名] 武田薬品工業株式会社 [著者名] XXXXXXXXXX [ドキュメント番号] M-11-00937	社内資料
3.2.S.2.3-5 (評価)	Physical and Chemical Characteristics of ICN [施設名] 武田薬品工業株式会社 [著者名] XXXXXXXXXX [ドキュメント番号] M-11-00938	社内資料
3.2.S.2.3-6 (評価)	TAK-375 の製造に使用する出発原料及びその他の原料の管理値及び試験法 [施設名] 武田薬品工業株式会社 [著者名] XXXXXXXXXX [ドキュメント番号] M-11-01096	社内資料

1.12 添付資料一覧

資料番号	表題・[施設名]・[著者名]・[ドキュメント番号]	公表雑誌名
3.2.S.2.3-7 (評価)	ICN のロット分析 [施設名] 武田薬品工業株式会社 [著者名] XXXXXXXXXX [ドキュメント番号] M-11-01012	社内資料
3.2.S.2.4-1 (評価)	TAK-375 原薬の重要工程及び重要中間体の管理 [施設名] 武田薬品工業株式会社 [著者名] XXXXXXXXXX [ドキュメント番号] M-11-01013	社内資料
3.2.S.2.4-2 (評価)	Specifications and Testing Methods for (S)-AMI-HCl [施設名] 武田薬品工業株式会社 [著者名] XXXXXXXXXX [ドキュメント番号] M-11-00940	社内資料
3.2.S.2.4-3 (評価)	(S)-AMI-HCl の工程内の管理値及び試験法 [施設名] 武田薬品工業株式会社 [著者名] XXXXXXXXXX [ドキュメント番号] M-11-01097	社内資料
3.2.S.2.4-4 (評価)	Specifications and Testing Methods for Crude Ramelteon Dried Crystals (In-process) [施設名] 武田薬品工業株式会社 [著者名] XXXXXXXXXX [ドキュメント番号] M-11-00942	社内資料
3.2.S.2.4-5 (評価)	In-Process Testing Methods for Ramelteon Drug Substance [施設名] 武田薬品工業株式会社 [著者名] XXXXXXXXXX [ドキュメント番号] M-11-00943	社内資料
3.2.S.2.5-1 (評価)	TAK-375 原薬のプロセスバリデーション/プロセス評価 [施設名] 武田薬品工業株式会社 [著者名] XXXXXXXXXX [ドキュメント番号] M-11-01014	社内資料
3.2.S.2.6-1 (評価)	TAK-375 原薬製造工程の開発の経緯 [施設名] 武田薬品工業株式会社 [著者名] XXXXXXXXXX [ドキュメント番号] M-11-01015	社内資料
3.2.S.3.1-1 (評価)	Physical and Chemical Characteristics of (S)-AMI-HCl [施設名] 武田薬品工業株式会社 [著者名] XXXXXXXXXX [ドキュメント番号] M-11-00944	社内資料
3.2.S.3.1-2 (評価)	TAK-375 の構造その他の特性の解明 [施設名] 武田薬品工業株式会社 [著者名] XXXXXXXXXX 、 XXXXXXXXXX 、 XXXXXXXXXX [ドキュメント番号] M-11-01072	社内資料
3.2.S.3.2-1 (評価)	TAK-375 原薬の不純物 [施設名] 武田薬品工業株式会社 [著者名] XXXXXXXXXX [ドキュメント番号] M-11-01016	社内資料
3.2.S.3.2-2 (評価)	Testing Methods for Potential Impurities in (S)-AMI-HCl and Crude Ramelteon [施設名] 武田薬品工業株式会社 [著者名] XXXXXXXXXX [ドキュメント番号] M-11-00945	社内資料

1.12 添付資料一覧

資料番号	表題・[施設名]・[著者名]・[ドキュメント番号]	公表雑誌名
3.2.S.3.2-3 (評価)	TAK-375 原薬の不純物（分解生成物） [施設名] 武田薬品工業株式会社 [著者名] ■■■■■、■■■■■、■■■■■ [ドキュメント番号] M-11-01073	社内資料
3.2.S.4.1-1 (評価)	TAK-375 原薬の規格及び試験方法（一覧表） [施設名] 武田薬品工業株式会社 [著者名] ■■■■■、■■■■■、■■■■■ [ドキュメント番号] M-11-01074	社内資料
3.2.S.4.2-1 (評価)	TAK-375 原薬の試験方法（分析方法） [施設名] 武田薬品工業株式会社 [著者名] ■■■■■、■■■■■、■■■■■、■■■■■ [ドキュメント番号] M-11-01075	社内資料
3.2.S.4.3-1 (評価)	TAK-375 原薬の試験方法（分析方法）のバリデーション [施設名] 武田薬品工業株式会社 [著者名] ■■■■■、■■■■■、■■■■■、■■■■■ [ドキュメント番号] M-11-01076	社内資料
3.2.S.4.4-1 (評価)	TAK-375 原薬のロット分析 [施設名] 武田薬品工業株式会社 [著者名] ■■■■■ [ドキュメント番号] M-11-01017	社内資料
3.2.S.4.5-1 (評価)	TAK-375 原薬の規格及び試験方法の妥当性 [施設名] 武田薬品工業株式会社 [著者名] ■■■■■、■■■■■、■■■■■、■■■■■ [ドキュメント番号] M-11-01077	社内資料
3.2.S.5-1 (評価)	TAK-375 原薬の標準品又は標準物質 [施設名] 武田薬品工業株式会社 [著者名] ■■■■■、■■■■■、■■■■■ [ドキュメント番号] M-11-01078	社内資料
3.2.S.6-1 (評価)	TAK-375 原薬の容器及び施栓系 [施設名] 武田薬品工業株式会社 [著者名] ■■■■■ [ドキュメント番号] M-11-01018	社内資料
3.2.S.7.1-1 (評価)	TAK-375 原薬の安定性のまとめ及び結論 [施設名] 武田薬品工業株式会社 [著者名] ■■■■■、■■■■■、■■■■■ [ドキュメント番号] M-11-01079	社内資料

1.12 添付資料一覧

資料番号	表題・[施設名]・[著者名]・[ドキュメント番号]	公表雑誌名
3.2.S.7.2-1 (評価)	TAK-375 原薬の承認後の安定性試験計画の作成及び実施 [施設名] 武田薬品工業株式会社 [著者名] ■■■■■、■■■■■、■■■■■ [ドキュメント番号] M-11-01080	社内資料
3.2.S.7.3-1 (評価)	TAK-375 原薬の長期保存試験 [施設名] 武田薬品工業株式会社 [著者名] ■■■■■、■■■■■、■■■■■ [ドキュメント番号] M-11-01081	社内資料
3.2.S.7.3-2 (評価)	TAK-375 原薬の加速試験 [施設名] 武田薬品工業株式会社 [著者名] ■■■■■、■■■■■、■■■■■ [ドキュメント番号] M-11-01082	社内資料
3.2.S.7.3-3 (評価)	TAK-375 原薬の苛酷試験 [施設名] 武田薬品工業株式会社 [著者名] ■■■■■、■■■■■、■■■■■ [ドキュメント番号] M-11-01083	社内資料
3.2.S.7.3-4 (評価)	TAK-375 の強制分解試験 [施設名] 武田薬品工業株式会社 [著者名] ■■■■■ [ドキュメント番号] M-11-01084	社内資料
3.2.P.1-1 (評価)	TAK-375 錠の製剤及び処方 [施設名] 武田薬品工業株式会社 [著者名] ■■■ ■■、■■■■■、■■■■■、■■■■■、■■■■■、■■■■■、 ■■■■■ [ドキュメント番号] M-11-01020	社内資料
3.2.P.2.1.1-1 (評価)	TAK-375 錠の原薬 TAK-375 と添加剤との配合性試験 [施設名] 武田薬品工業株式会社 [著者名] ■■■■■、■■■■■、■■■■■ [ドキュメント番号] M-11-01021	社内資料
3.2.P.2.1.2-1 (評価)	TAK-375 錠の添加剤 [施設名] 武田薬品工業株式会社 [著者名] ■■■ ■■、■■■■■、■■■■■、■■■■■ [ドキュメント番号] M-11-01022	社内資料
3.2.P.2.2.1-1 (評価)	TAK-375 錠の製剤設計 [施設名] 武田薬品工業株式会社 [著者名] ■■■ ■■、■■■■■、■■■■■、■■■■■ [ドキュメント番号] M-11-01023	社内資料

1.12 添付資料一覧

資料番号	表題・[施設名]・[著者名]・[ドキュメント番号]	公表雑誌名
3.2.P.2.3-1 (評価)	TAK-375 錠の製造工程の開発の経緯 [施設名] 武田薬品工業株式会社 [著者名] ■■■、■■■、■■■、■■■ [ドキュメント番号] M-11-01024	社内資料
3.2.P.2.4-1 (評価)	TAK-375 錠の容器及び施栓系 PTP 包装及びガラス容器包装 [施設名] 武田薬品工業株式会社 [著者名] ■■■、■■■、■■■ [ドキュメント番号] M-11-01025	社内資料
3.2.P.2.5-1 (評価)	TAK-375 錠の微生物学的観点からみた特徴 [施設名] 武田薬品工業株式会社 [著者名] ■■■、■■■、■■■ [ドキュメント番号] M-11-01026	社内資料
3.2.P.3.1-1 (評価)	TAK-375 錠の製造業者 [施設名] 武田薬品工業株式会社 [著者名] ■■■、■■■、■■■、■■■、■■■、 ■■■ [ドキュメント番号] M-11-01027	社内資料
3.2.P.3.2-1 (評価)	TAK-375 錠の製造処方 [施設名] 武田薬品工業株式会社 [著者名] ■■■、■■■、■■■ [ドキュメント番号] M-11-01028	社内資料
3.2.P.3.3-1 (評価)	TAK-375 錠の製造工程及びプロセス・コントロール [施設名] 武田薬品工業株式会社 [著者名] ■■■、■■■、■■■、■■■、■■■ [ドキュメント番号] M-11-01029	社内資料
3.2.P.3.4-1 (評価)	TAK-375 錠の重要工程及び重要中間体の管理 [施設名] 武田薬品工業株式会社 [著者名] ■■■、■■■、■■■ [ドキュメント番号] M-11-01030	社内資料
3.2.P.3.5-1 (評価)	TAK-375 錠のプロセス・バリデーション/プロセス評価 [施設名] 武田薬品工業株式会社 [著者名] ■■■、■■■、■■■、■■■、■■■ [ドキュメント番号] M-11-01031	社内資料
3.2.P.4.1-1 (評価)	TAK-375 錠の添加剤の規格及び試験方法 [施設名] 武田薬品工業株式会社 [著者名] ■■■、■■■、■■■ [ドキュメント番号] M-11-01032	社内資料

1.12 添付資料一覧

資料番号	表題・[施設名]・[著者名]・[ドキュメント番号]	公表雑誌名
3.2.P.4.5-1 (評価)	TAK-375 錠のヒ又は動物起源の添加剤 [施設名] 武田薬品工業株式会社 [著者名] ■■■■■、■■■■■、■■■■■ [ドキュメント番号] M-11-01033	社内資料
3.2.P.5.1-1 (評価)	TAK-375 錠 (8mg) の規格及び試験方法 (一覧表) [施設名] 武田薬品工業株式会社 [著者名] ■■■■■、■■■■■、■■■■■ [ドキュメント番号] M-11-01085	社内資料
3.2.P.5.2-1 (評価)	TAK-375 錠 (8mg) の試験方法 (分析方法) [施設名] 武田薬品工業株式会社 [著者名] ■■■■■、■■■■■、■■■■■、■■■■■ [ドキュメント番号] M-11-01086	社内資料
3.2.P.5.3-1 (評価)	TAK-375 錠 (8mg) の試験方法 (分析方法) のバリデーション [施設名] 武田薬品工業株式会社 [著者名] ■■■■■、■■■■■、■■■■■、■■■■■ [ドキュメント番号] M-11-01087	社内資料
3.2.P.5.4-1 (評価)	TAK-375 錠のロット分析 [施設名] 武田薬品工業株式会社 [著者名] ■■■■■、■■■■■、■■■■■、■■■■■、■■■■■、 ■■■■■ [ドキュメント番号] M-11-01034	社内資料
3.2.P.5.5-1 (評価)	TAK-375 錠 (8mg) の不純物の特性 [施設名] 武田薬品工業株式会社 [著者名] ■■■■■、■■■■■、■■■■■、■■■■■、■■■■■、 ■■■■■ [ドキュメント番号] M-11-01088	社内資料
3.2.P.5.6-1 (評価)	TAK-375 錠 (8mg) の規格及び試験方法の妥当性 [施設名] 武田薬品工業株式会社 [著者名] ■■■■■、■■■■■、■■■■■、■■■■■ [ドキュメント番号] M-11-01089	社内資料
3.2.P.6-1 (評価)	TAK-375 錠 (8mg) の標準品又は標準物質 [施設名] 武田薬品工業株式会社 [著者名] ■■■■■、■■■■■、■■■■■ [ドキュメント番号] M-11-01090	社内資料

1.12 添付資料一覧

資料番号	表題・[施設名]・[著者名]・[ドキュメント番号]	公表雑誌名
3.2.P.7-1 (評価)	TAK-375 錠の容器及び施栓系 [施設名] 武田薬品工業株式会社 [著者名] ■■■■■、■■■■■、■■■■■ [ドキュメント番号] M-11-01035	社内資料
3.2.P.8.1-1 (評価)	TAK-375 錠 (8mg) の安定性のまとめ及び結論 [施設名] 武田薬品工業株式会社 [著者名] ■■■■■、■■■■■、■■■■■ [ドキュメント番号] M-11-01091	社内資料
3.2.P.8.2-1 (評価)	TAK-375 錠 (8mg) の承認後の安定性試験計画の作成及び実施 [施設名] 武田薬品工業株式会社 [著者名] ■■■■■、■■■■■、■■■■■ [ドキュメント番号] M-11-01092	社内資料
3.2.P.8.3-1 (評価)	TAK-375 錠 (8mg) の長期保存試験 [施設名] 武田薬品工業株式会社 [著者名] ■■■■■、■■■■■、■■■■■ [ドキュメント番号] M-11-01093	社内資料
3.2.P.8.3-2 (評価)	TAK-375 錠 (8mg) の加速試験 [施設名] 武田薬品工業株式会社 [著者名] ■■■■■、■■■■■、■■■■■ [ドキュメント番号] M-11-01094	社内資料
3.2.P.8.3-3 (評価)	TAK-375 錠 (8mg) の苛酷試験 [施設名] 武田薬品工業株式会社 [著者名] ■■■■■、■■■■■、■■■■■ [ドキュメント番号] M-11-01095	社内資料

第4部 添付資料一覧

4.2 試験報告書及び関連情報

資料番号	表題・[施設名]・[著者名]・[ドキュメント番号]	公表雑誌名
4.2.1.1-1 (参考)	Effects of TAK-375 on melatonin receptors [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] XXXXXXXXXX [ドキュメント番号] M-11-00617	社内資料
4.2.1.1-2 (評価)	Effects of TAK-375 and metabolite M-II on human MT ₂ receptor [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] XXXXXXXXXX [ドキュメント番号] M-11-00616.001R	社内資料
4.2.1.1-3 (評価)	Effects of metabolites of TAK-375 on various melatonin receptors Receptor binding assay and cAMP production [施設名] Takeda pharmaceutical Company Limited [著者名] XXXXXXXXXX [ドキュメント番号] M-11-00388.001R	社内資料
4.2.1.1-4 (参考)	Effects of TAK-375 on cAMP production in the rat pituitary [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] XXXXXXXXXX [ドキュメント番号] M-11-00619	社内資料
4.2.1.1-5 (評価)	Effects of TAK-375 and melatonin on various receptors and enzymes [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] XXXXXXXXXX [ドキュメント番号] M-11-00618	社内資料
4.2.1.1-6 (評価)	Sleep-promoting action of TAK-375 in monkeys [施設名] Takeda pharmaceutical Company Limited [著者名] XXXXXXXXXX [ドキュメント番号] M-11-00572.001R	社内資料
4.2.1.1-7 (評価)	The sleep-promoting action of TAK-375 in freely moving cats [施設名] Takeda pharmaceutical Company Limited [著者名] XXXXXXXXXX [ドキュメント番号] M-11-00613.001R	社内資料
4.2.1.1-8 (参考)	Re-entrainment-accelerating effect of TAK-375 on rat circadian rhythm [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] XXXXXXXXXX [ドキュメント番号] M-11-00323.001R	社内資料
4.2.1.1-9 (評価)	Effects of M-II(2S,8S), a metabolite of TAK-375, on various receptors and enzymes [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] XXXXXXXXXX [ドキュメント番号] M-11-00389	社内資料
4.2.1.1-10 (評価)	The sleep-promoting action of M-II (2S, 8S), a metabolite of TAK-375, in freely moving cats [施設名] Takeda pharmaceutical Company Limited [著者名] XXXXXXXXXX [ドキュメント番号] M-11-00624.002R	社内資料

1.12 添付資料一覧

資料番号	表題・[施設名]・[著者名]・[ドキュメント番号]	公表雑誌名
4.2.1.1-11 (参考)	Sleep-promoting action of M-II (2S, 8S), the main human active metabolite of TAK-375, in monkeys [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-00736	社内資料
4.2.1.2-1 (参考)	Effects of TAK-375 on learning and memory in rats [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-00620	社内資料
4.2.1.2-2 (参考)	Effects of TAK-375 on Nocturnal Plasma Melatonin Levels in Rats [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-00623	社内資料
4.2.1.2-3 (参考)	Effects of TAK-375 on rota-rod performance in mice [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-00622	社内資料
4.2.1.3-1 (評価)	Safety Pharmacology Studies of TAK-375: Effects on the Central Nervous System in Rats [施設名] [REDACTED] [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-00892	社内資料
4.2.1.3-2 (評価)	Safety Pharmacology Studies of TAK-375: Effects on the Respiratory System in Rats [施設名] [REDACTED] [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-00893	社内資料
4.2.1.3-3 (評価)	Safety Pharmacology Studies of TAK-375 -Effects on hERG current- [施設名] [REDACTED] [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-00557	社内資料
4.2.1.3-4 (評価)	Safety Pharmacology Studies of TAK-375 - Effects of M-II(2S, 8S) on hERG current - [施設名] [REDACTED] [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-00562	社内資料
4.2.1.3-5 (評価)	Safety Pharmacology Studies of TAK-375: Effects on the Cardiovascular System in Conscious Monkeys [施設名] [REDACTED] [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-00894	社内資料

1.12 添付資料一覧

資料番号	表題・[施設名]・[著者名]・[ドキュメント番号]	公表雑誌名
4.2.1.3-6 (参考)	General Pharmacological Studies on TAK-375 [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-00106、M-11-00106.001A	社内資料
4.2.1.3-7 (参考)	Effect of TAK-375 on Action Potential Parameters in Sheep Isolated Cardiac Purkinje Fibres [施設名] [REDACTED] [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-00102	社内資料
4.2.1.3-8 (参考)	Effects of TAK-375 on Body Temperature, Heart Rate, Mean Blood Pressure and Activity in Monkeys [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-00095	社内資料
4.2.1.3-9 (参考)	Comparison of Emetic Potentials between TAK-375 and Melatonin in Monkeys [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-00708	社内資料
4.2.2.1-1 (評価)	Validation of a Method for the Determination of TAK-375 and Its Metabolite M-II in Rat Plasma and Brain Homogenate Using HPLC with MS/MS Detection [施設名] [REDACTED] [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-00776	社内資料
4.2.2.1-2 (評価)	Validation of a Method for the Determination of TAK-375 and Its Metabolite M-II in Monkey Plasma Using HPLC with MS/MS Detection [施設名] [REDACTED] [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-00777	社内資料
4.2.2.2-1 (評価)	Pharmacokinetic Study of TAK-375: Plasma concentration of radioactivity after a single administration of [¹⁴ C] TAK-375 in rats [施設名] [REDACTED] [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-00778	社内資料
4.2.2.2-2 (評価)	Pharmacokinetic Study of TAK-375: Plasma concentration and urinary and fecal excretion after a single administration of [¹⁴ C] TAK-375 in monkeys [施設名] [REDACTED] [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-00779	社内資料
4.2.2.2-3 (評価)	Pharmacokinetic Study of TAK-375: Plasma concentrations of TAK-375 and its metabolite M-II after a single oral or intravenous administration of TAK-375 in rats [施設名] [REDACTED] [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-00781	社内資料

1.12 添付資料一覧

資料番号	表題・[施設名]・[著者名]・[ドキュメント番号]	公表雑誌名
4.2.2.2-4 (評価)	Pharmacokinetic Study of TAK-375: Plasma concentration of TAK-375 and its metabolite M-II after a single oral or intravenous administration of TAK-375 in monkeys [施設名] [著者名] [ドキュメント番号] M-11-00782	社内資料
4.2.2.2-5 (評価)	Concentrations of TAK-375 and its metabolites M-I, M-II, M-III and M-IV in plasma after oral administration to dogs [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] [ドキュメント番号] M-11-00642	社内資料
4.2.2.2-6 (評価)	Concentration of TAK-375 in Plasma after Oral Administration at Low Doses in Monkeys [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] [ドキュメント番号] M-11-00386	社内資料
4.2.2.2-7 (評価)	Pharmacokinetic Study of TAK-375: Plasma concentration of radioactivity during and after repeated oral administration of [¹⁴ C] TAK-375 in rats [施設名] [著者名] [ドキュメント番号] M-11-00780	社内資料
4.2.2.2-8 (評価)	Permeability Study of TAK-375 using Caco-2 Cell Monolayers [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] [ドキュメント番号] M-11-00750	社内資料
4.2.2.2-9 (評価)	Pharmacokinetic Study of TAK-375 Absorption site of [¹⁴ C] TAK-375 in rats [施設名] [著者名] [ドキュメント番号] M-11-00748	社内資料
4.2.2.2-10 (評価)	Pharmacokinetic Study of TAK-375 Portal absorption of [¹⁴ C] TAK-375 in rat [施設名] [著者名] [ドキュメント番号] M-11-00749	社内資料
4.2.2.2-11 (評価)	Metabolite Profile of TAK-375 in Portal Vein Plasma after Administration of [¹⁴ C] TAK-375 into the Jejunal Loop of a Rat [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] [ドキュメント番号] M-11-00753	社内資料
4.2.2.2-12 (参考)	Pharmacokinetics of TAK-375 in Animals [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] [ドキュメント番号] M-11-00049、M-11-00049.001A	社内資料

1.12 添付資料一覧

資料番号	表題・[施設名]・[著者名]・[ドキュメント番号]	公表雑誌名
4.2.2.3-1 (評価)	Concentration of radioactivity in the tissues of rats after a single oral administration of [¹⁴ C] TAK-375 [施設名] [著者名] [ドキュメント番号] M-11-00903	社内資料
4.2.2.3-2 (評価)	Concentration of radioactivity in the tissues of rats during and after repeated oral administration of [¹⁴ C] TAK-375 [施設名] [著者名] [ドキュメント番号] M-11-00904	社内資料
4.2.2.3-3 (評価)	Pharmacokinetic Study of TAK-375 Whole body autoradiography after a single oral administration of [¹⁴ C] TAK-375 in male and female rats [施設名] [著者名] [ドキュメント番号] M-11-00747	社内資料
4.2.2.3-4 (評価)	Level of radioactivity in the eyeball after a single oral administration of [¹⁴ C] TAK-375 to male albino and pigmented rats [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] [ドキュメント番号] M-11-00641	社内資料
4.2.2.3-5 (評価)	Concentrations of M-II and M-IV in Plasma and Brain after Oral Administration of TAK-375 to Rats [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] [ドキュメント番号] M-11-00640	社内資料
4.2.2.3-6 (評価)	Pharmacokinetic Study of TAK-375: Plasma and brain concentrations of TAK-375 and its metabolite M-II after a single oral administration of TAK-375 in rats [施設名] [著者名] [ドキュメント番号] M-11-00783	社内資料
4.2.2.3-7 (評価)	Pharmacokinetic Study of TAK-375 Placental transfer of [¹⁴ C] TAK-375 in rat [施設名] [著者名] [ドキュメント番号] M-11-00643	社内資料
4.2.2.3-8 (評価)	Metabolite Profiles of Maternal and Fetal Plasma after Oral Administration of [¹⁴ C] TAK-375 to Pregnant Rats [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] [ドキュメント番号] M-11-00755	社内資料
4.2.2.3-9 (評価)	<i>In vitro</i> distribution into the blood cells of [¹⁴ C] TAK-375 [施設名] [著者名] [ドキュメント番号] M-11-00905	社内資料

1.12 添付資料一覧

資料番号	表題・[施設名]・[著者名]・[ドキュメント番号]	公表雑誌名
4.2.2.3-10 (評価)	<i>In vitro</i> plasma protein binding of [¹⁴ C] TAK-375 [施設名] [redacted] [著者名] [redacted] [ドキュメント番号] M-11-00906	社内資料
4.2.2.3-11 (評価)	Protein Binding of TAK-375 M-II (2S,8S) in Human Serum [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] [redacted] [ドキュメント番号] M-11-00536	社内資料
4.2.2.4-1 (評価)	<i>In Vitro</i> Metabolism of TAK-375 by Hepatic Microsomes of Human and Animals [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] [redacted] [ドキュメント番号] M-11-00751	社内資料
4.2.2.4-2 (評価)	Pharmacokinetic Study of TAK-375: The metabolite profiles in the plasma and brain after a single oral administration of [¹⁴ C] TAK-375 in rats [施設名] [redacted] [著者名] [redacted] [ドキュメント番号] M-11-00784	社内資料
4.2.2.4-3 (評価)	Pharmacokinetic Study of TAK-375: The metabolite profiles in the plasma after a single oral administration of [¹⁴ C] TAK-375 in monkeys [施設名] [redacted] [著者名] [redacted] [ドキュメント番号] M-11-00787	社内資料
4.2.2.4-4 (評価)	Pharmacokinetic Study of TAK-375: The metabolite profiles in the urine and feces after a single oral administration of [¹⁴ C] TAK-375 in rats [施設名] [redacted] [著者名] [redacted] [ドキュメント番号] M-11-00785	社内資料
4.2.2.4-5 (評価)	Pharmacokinetic Study of TAK-375: The metabolite profiles in the bile after a single intraduodenal administration of [¹⁴ C] TAK-375 in rats [施設名] [redacted] [著者名] [redacted] [ドキュメント番号] M-11-00786	社内資料
4.2.2.4-6 (評価)	Pharmacokinetic Study of TAK-375: The metabolite profiles in the urine and feces after a single oral administration of [¹⁴ C] TAK-375 in monkeys [施設名] [redacted] [著者名] [redacted] [ドキュメント番号] M-11-00788	社内資料
4.2.2.4-7 (評価)	Characterization of TAK-375 Metabolites [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] [redacted] [ドキュメント番号] M-11-00752	社内資料
4.2.2.4-8 (評価)	Diastereomeric Analysis of TAK-375 Metabolite, M-II, in Human Serum [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] [redacted] [ドキュメント番号] M-11-00368	社内資料

1.12 添付資料一覧

資料番号	表題・[施設名]・[著者名]・[ドキュメント番号]	公表雑誌名
4.2.2.4-9 (評価)	Enantiomeric Analysis of TAK-375 in Rat Plasma after Oral Administration of TAK-375 [施設名] Takeda Pharmaceutical Company Limited. [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-01064	社内資料
4.2.2.4-10 (評価)	Chiral analysis of TAK-375 in human serum following a single oral administration of TAK-375 to human volunteers [施設名] Takeda Pharmaceutical Company Limited. [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-01070	社内資料
4.2.2.4-11 (評価)	Identification of Cytochrome P450 Isoforms Involved in the Metabolism of TAK-375 [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-00650	社内資料
4.2.2.4-12 (評価)	Identification of CYP Isoforms Involved in the Metabolism of TAK-375 M-II (2S, 8S) [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-00648.001R	社内資料
4.2.2.4-13 (評価)	<i>In Vitro</i> Inhibitory Effects of TAK-375, M-II and Zolpidem on Cytochrome P450 [施設名] Takeda Pharmaceutical Company Limited. [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-00295.001R	社内資料
4.2.2.4-14 (評価)	Evaluation of CYP3A induction by TAK-375 and M-II in human hepatocytes [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-00563	社内資料
4.2.2.5-1 (評価)	Pharmacokinetic Study of TAK-375: Urinary, fecal and expiratory excretion after a single administration of [¹⁴ C] TAK-375 in rats [施設名] [REDACTED] [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-00789	社内資料
4.2.2.5-2 (評価)	Pharmacokinetic Study of TAK-375: Biliary excretion and enterohepatic circulation after a single administration of [¹⁴ C] TAK-375 in rats [施設名] [REDACTED] [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-00790	社内資料
4.2.2.5-3 (評価)	Pharmacokinetic Study of TAK-375 Lacteal secretion of [¹⁴ C] TAK-375 in rats [施設名] [REDACTED] [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-00644	社内資料

1.12 添付資料一覧

資料番号	表題・[施設名]・[著者名]・[ドキュメント番号]	公表雑誌名
4.2.2.5-4 (評価)	Metabolite Profiles of Milk and Plasma after Oral Administration of [¹⁴ C] TAK-375 to Lactating Rats [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] XXXXXXXXXX [ドキュメント番号] M-11-00754	社内資料
4.2.2.6-1 (評価)	Effect of CYP1A2 Inhibitors on the <i>in vitro</i> Metabolism of TAK-375 [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] XXXXXXXXXX [ドキュメント番号] M-11-00647	社内資料
4.2.2.6-2 (評価)	Effects of Inhibitors on the <i>In Vitro</i> Metabolism of [¹⁴ C] TAK-375 by Human Hepatic Microsomes [施設名] XXXXXXXXXX [著者名] XXXXXXXXXX [ドキュメント番号] M-11-00895	社内資料
4.2.2.6-3 (評価)	Determination of the Inhibitory Constants of Fluvoxamine on the Metabolism of [¹⁴ C] TAK-375 [施設名] XXXXXXXXXX [著者名] XXXXXXXXXX [ドキュメント番号] M-11-00896	社内資料
4.2.2.6-4 (評価)	Determination of the Inhibitory Constants of Fluvoxamine on the Metabolism of TAK-375 [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] XXXXXXXXXX [ドキュメント番号] M-11-00645	社内資料
4.2.2.6-5 (評価)	Metabolic Correlation Analysis of TAK-375 in the Presence and Absence of Fluvoxamine [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] XXXXXXXXXX [ドキュメント番号] M-11-00646	社内資料
4.2.3.1-1 (評価)	Oral Single Dose Toxicity Study of TAK-375 in Rats [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] XXXXXXXXXX [ドキュメント番号] M-11-00016	社内資料
4.2.3.1-2 (評価)	Intravenous Single Dose Toxicity Study of TAK-375 in Rats [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] XXXXXXXXXX [ドキュメント番号] M-11-00078	社内資料
4.2.3.1-3 (評価)	Intravenous Single Dose Toxicity Study of TAK-375 in Rats (Supplemental Study) [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] XXXXXXXXXX [ドキュメント番号] M-11-00347	社内資料
4.2.3.1-4 (評価)	Oral Gavage Escalating Dose Acute Toxicity Study of TAK-375 in Monkeys [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] XXXXXXXXXX [ドキュメント番号] M-11-00011	社内資料

1.12 添付資料一覧

資料番号	表題・[施設名]・[著者名]・[ドキュメント番号]	公表雑誌名
4.2.3.2-1 (参考)	Preliminary Two-Week Oral Gavage Toxicity Study of TAK-375 in Rats [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-00610	社内資料
4.2.3.2-2 (参考)	Preliminary Two-Week Oral Gavage Toxicity Study of TAK-375 in Rats (Supplemental Study) [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-00611	社内資料
4.2.3.2-3 (評価)	Four-Week Oral Gavage Toxicity Study of TAK-375 in Rats [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-00027	社内資料
4.2.3.2-4 (評価)	Four-Week Oral Gavage Toxicity Study of TAK-375 in Rats with 13-Week Recovery Period [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-00110	社内資料
4.2.3.2-5 (評価)	Twenty-Six-Week Oral Gavage Toxicity Study of TAK-375 in Rats [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-00176	社内資料
4.2.3.2-6 (参考)	Preliminary Two-Week Oral Gavage Toxicity Study of TAK-375 in Monkeys [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-00606	社内資料
4.2.3.2-7 (参考)	Preliminary Two-Week Oral Gavage Toxicity Study of TAK-375 in Monkeys(Supplemental study) [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-00607	社内資料
4.2.3.2-8 (評価)	Four-week Oral Gavage Toxicity Study of TAK-375 in Monkeys [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-00026、M-11-00026.001	社内資料
4.2.3.2-9 (評価)	A 39-WEEK ORAL GAVAGE TOXICITY STUDY OF TAK-375 IN MONKEYS [施設名] [REDACTED] [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-00232	社内資料
4.2.3.3.1-1 (評価)	REVERSE MUTATION ASSAY OF TAK-375 [施設名] [REDACTED] [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-00013、M-11-00013.002A、M-11-00013.003A	社内資料

1.12 添付資料一覧

資料番号	表題・[施設名]・[著者名]・[ドキュメント番号]	公表雑誌名
4.2.3.3.1-2 (参考)	Concentrations of Metabolites M-I, M-II, M-III and M-IV of TAK-375 in the Reaction Mixture for the Bacterial Reversion Assay after Incubating TAK-375 with S9 mix [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-00189	社内資料
4.2.3.3.1-3 (評価)	Chromosomal Aberration Test on CHL Cells Treated with TAK-375 [施設名] [REDACTED] [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-00017、M-11-00017.001、M-11-00017.002A	社内資料
4.2.3.3.1-4 (参考)	Concentrations of Metabolites M-I, M-II, M-III and M-IV of TAK-375 in the Reaction Mixture for the <i>In Vitro</i> Cytogenetic Assay after Incubating TAK-375 with S9 mix [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-00185	社内資料
4.2.3.3.1-5 (評価)	<i>In vitro</i> Mammalian Cell Gene Mutation Test [施設名] [REDACTED] [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-00019、M-11-00019.001	社内資料
4.2.3.3.1-6 (参考)	Concentrations of Metabolites M-I, M-II, M-III and M-IV of TAK-375 in the Reaction Mixture for the Mouse Lymphoma Assay after Incubating TAK-375 with S9 mix [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-00186	社内資料
4.2.3.3.2-1 (評価)	Micronucleus Test on TAK-375 in Mice [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-00020	社内資料
4.2.3.3.2-2 (評価)	MICRONUCLEUS TEST IN RATS TREATED WITH TAK-375 [施設名] [REDACTED] [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-00018、M-11-00018.001A	社内資料
4.2.3.3.2-3 (評価)	<i>IN VIVO/IN VITRO</i> UNSCHEDULED DNA SYNTHESIS(UDS) ASSAY WITH TAK-375 IN RAT HEPATOCYTES [施設名] [REDACTED] [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-00022	社内資料

1.12 添付資料一覧

資料番号	表題・[施設名]・[著者名]・[ドキュメント番号]	公表雑誌名
4.2.3.4.1-1 (参考)	Four-Week Oral Gavage Range-Finding Toxicity Study of TAK-375 in Mice [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-00609	社内資料
4.2.3.4.1-2 (評価)	THIRTEEN-WEEK ORAL GAVAGE RANGE-FINDING TOXICITY STUDY OF TAK-375 IN MICE [施設名] [REDACTED] [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-00178	社内資料
4.2.3.4.1-3 (評価)	TWENTY-FOUR-MONTH ORAL GAVAGE CARCINOGENICITY STUDY OF TAK-375 IN MICE [施設名] [REDACTED] [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-00560、M-11-00560.001A、M-11-00560.002A	社内資料
4.2.3.4.1-4 (参考)	Four-Week Oral Gavage Range-Finding Toxicity Study of TAK-375 in Rats [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-00608	社内資料
4.2.3.4.1-5 (評価)	Thirteen-Week Oral Gavage Range-Finding Toxicity Study of TAK-375 in Rats [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-00171、M-11-00171.001A	社内資料
4.2.3.4.1-6 (評価)	TWENTY-FOUR-MONTH ORAL GAVAGE CARCINOGENICITY STUDY OF TAK-375 IN RATS [施設名] [REDACTED] [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-00561、M-11-00561.001A、M-11-00561.002A	社内資料
4.2.3.4.3-1 (参考)	The Mutagenic, DNA-reactive and Carcinogenic Potentials of TAK-375 and its Metabolites [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-00398	社内資料
4.2.3.4.3-2 (参考)	EFFECTS OF TAK-375 ON HEPATIC DRUG-METABOLIZING ENZYMES IN MICE [施設名] [REDACTED] [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-00594	社内資料
4.2.3.4.3-3 (参考)	Effects of TAK-375 on Melatonin and Thyroid Hormone Levels and on Histology of the Harderian Glands in Aged Mice [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-00709	社内資料

1.12 添付資料一覧

資料番号	表題・[施設名]・[著者名]・[ドキュメント番号]	公表雑誌名
4.2.3.4.3-4 (参考)	EFFECTS OF TAK-375 ON HEPATIC DRUG-METABOLIZING ENZYMES IN RATS [施設名] [著者名] [ドキュメント番号] M-11-00593	社内資料
4.2.3.4.3-5 (参考)	Effects of Orally Administered TAK-375 on Plasma Hormone Levels in Rats [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] [ドキュメント番号] M-11-00073	社内資料
4.2.3.4.3-6 (参考)	Effects of TAK-375 on Plasma Estradiol and Prolactin Levels in Female Rats [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] [ドキュメント番号] M-11-00565	社内資料
4.2.3.4.3-7 (参考)	Effects of TAK-375 on plasma melatonin and dehydroepiandrosterone (DHEA) levels and on the histology of hepatocytes in male rats [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] [ドキュメント番号] M-11-00599	社内資料
4.2.3.4.3-8 (参考)	Effects of 7-day Treatment with TAK-375 on Plasma Testosterone and Luteinizing Hormone Levels in Male Rats [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] [ドキュメント番号] M-11-00689	社内資料
4.2.3.4.3-9 (参考)	Effects of 7-day Treatment with TAK-375 on Plasma Testosterone and Luteinizing Hormone Levels in Male Rats - Supplemental Study - [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] [ドキュメント番号] M-11-00690	社内資料
4.2.3.4.3-10 (参考)	Effects of 4-week Treatment with TAK-375 on Plasma Testosterone and Luteinizing Hormone Levels in Male Rats [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] [ドキュメント番号] M-11-00691	社内資料
4.2.3.4.3-11 (参考)	Effect of TAK-375 and Its Metabolites on the <i>in vitro</i> Metabolism of Melatonin in Rats [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] [ドキュメント番号] M-11-00649	社内資料
4.2.3.5.1-1 (評価)	Effects of TAK-375 on Fertility and Early Embryonic Development to Implantation in Rats [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] [ドキュメント番号] M-11-00037	社内資料

1.12 添付資料一覧

資料番号	表題・[施設名]・[著者名]・[ドキュメント番号]	公表雑誌名
4.2.3.5.1-2 (評価)	Effects of TAK-375 on Fertility and Early Embryonic Development to Implantation in Rats - Supplemental Study (Plasma Concentration) - [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-00038、M-11-00038.001A	社内資料
4.2.3.5.1-3 (評価)	Effects of TAK-375 on Fertility and Early Embryonic Development to Implantation in Rats - Supplemental Study II - [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-00074	社内資料
4.2.3.5.2-1 (参考)	A Dose-Finding Study for the Effects of TAK-375 on Embryo-Fetal Development in Rats [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-00012、M-11-00012.001	社内資料
4.2.3.5.2-2 (評価)	Effects of TAK-375 on Embryo-Fetal Development in Rats [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-00036	社内資料
4.2.3.5.2-3 (評価)	Plasma Concentrations of TAK-375 and Its Metabolites, M-II(2S,8S) and M-II(2R,8S), in Pregnant Rats Treated Orally with TAK-375 [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-00173	社内資料
4.2.3.5.2-4 (参考)	Range-Finding Study for the Effects of TAK-375 on Embryo-Fetal Development in Rabbits [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-00612	社内資料
4.2.3.5.2-5 (評価)	Effects of TAK-375 on Embryo-Fetal Development in Rabbits [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-00103.001	社内資料
4.2.3.5.2-6 (評価)	Plasma Concentrations of TAK-375 and its Metabolites in Pregnant Rabbits [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-00188	社内資料
4.2.3.5.3-1 (参考)	Range-Finding Study for Effects of Orally Administered TAK-375 on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function in Rats [施設名] [REDACTED] [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-00294	社内資料

1.12 添付資料一覧

資料番号	表題・[施設名]・[著者名]・[ドキュメント番号]	公表雑誌名
4.2.3.5.3-2 (評価)	Effects of Orally Administered TAK-375 on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function, in Rats [施設名] [著者名] [ドキュメント番号] M-11-00271.001	社内資料
4.2.3.6-1 (評価)	<i>In Vitro</i> Hemocompatibility Study of TAK-375 Using Human Blood [施設名] [著者名] [ドキュメント番号] M-11-00340	社内資料
4.2.3.6-2 (評価)	Intravenous Tolerance Study of TAK-375 in Rabbits [施設名] [著者名] [ドキュメント番号] M-11-00348	社内資料
4.2.3.6-3 (評価)	Paravenous Tolerance Study of TAK-375 in Rabbits [施設名] [著者名] [ドキュメント番号] M-11-00349	社内資料
4.2.3.7.4-1 (評価)	Physical Dependency Study of TAK-375 in Rats with a 4-Week Dietary Treatment and a 1-Week Withdrawal Period [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] [ドキュメント番号] M-11-00268.001	社内資料
4.2.3.7.4-2 (参考)	The Primary Physical Dependence Effects of TAK-375 in Rhesus Monkeys [施設名] The University of Texas Health Science Center at San Antonio [著者名] Charles P France [ドキュメント番号] 01-02-TL-375-013	社内資料
4.2.3.7.4-3 (参考)	Effect of TAK-375 on place preference in rats [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] [ドキュメント番号] M-11-00621.001R	社内資料
4.2.3.7.4-4 (参考)	The Reinforcing and Observed Behavioral Effects of TAK-375 in Rhesus Monkeys [施設名] [著者名] [ドキュメント番号] 01-02-TL-375-010	社内資料
4.2.3.7.4-5 (評価)	A Dependence Study of TAK-375 on Acute CNS Effects by Gross Behavioral Observations and Reinforcing Effects by Intravenous Self-administration Experiment in Rhesus Monkeys [施設名] Ina Research Inc. [著者名] Mikio Sasaki [ドキュメント番号] M-11-00626、M-11-00626.001A	社内資料

1.12 添付資料一覧

資料番号	表題・[施設名]・[著者名]・[ドキュメント番号]	公表雑誌名
4.2.3.7.4-6 (参考)	The Discriminative Stimulus Effects of TAK-375 in Rhesus Monkeys: Possible Benzodiazepine Agonist-like Effects [施設名] University of Texas Health Science Center at San Antonio [著者名] Charles P France [ドキュメント番号] 01-02-TL-375-011	社内資料
4.2.3.7.4-7 (参考)	The Discriminative Stimulus Effects of TAK-375 in Rhesus Monkeys: Possible Benzodiazepine Agonist-like Effects in the Context of Precipitated and Drug Withdrawal Signs [施設名] University of Texas Health Science Center at San Antonio [著者名] Charles P France [ドキュメント番号] 01-02-TL-375-012	社内資料
4.2.3.7.5-1 (参考)	Preliminary One-Week Intravenous Toxicity Study of Metabolite of TAK-375, M-II (2S,8S) (T-163302), in Monkeys [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] XXXXXXXXXX [ドキュメント番号] M-11-00156	社内資料
4.2.3.7.5-2 (評価)	Four-Week Intravenous Toxicity Study of M-II(2S, 8S)(T-163302), a Metabolite of TAK-375, in Monkeys [施設名] XXXXXXXXXX [著者名] XXXXXXXXXX [ドキュメント番号] M-11-00192、M-11-00192.001	社内資料
4.2.3.7.5-3 (参考)	Range-Finding Study for Effects of Intravenously Injected TAK-375 M-II (2S,8S)(T-163302), a Metabolite of TAK-375, on Embryo-Fetal Development in Rats [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] XXXXXXXXXX [ドキュメント番号] M-11-00168	社内資料
4.2.3.7.5-4 (評価)	Effects of Intravenously Injected TAK-375 M-II (2S,8S) on Embryo-Fetal Development in Rats [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] XXXXXXXXXX [ドキュメント番号] M-11-00187	社内資料
4.2.3.7.6-1 (評価)	Oral Single Dose Toxicity Study of TAK-375 Containing New Related Substance (U-5) in Rats [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] XXXXXXXXXX [ドキュメント番号] M-11-00098	社内資料
4.2.3.7.6-2 (評価)	Four-Week Oral Gavage Toxicity Study of TAK-375 (Lot No. M375-017) in Rats [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] XXXXXXXXXX [ドキュメント番号] M-11-00356、M-11-00356.001、M-11-00356.002A	社内資料

1.12 添付資料一覧

資料番号	表題・[施設名]・[著者名]・[ドキュメント番号]	公表雑誌名
4.2.3.7.6-3 (評価)	Bacterial Reversion Assay with TAK-375 (Lot No. M375-010) [施設名] Takeda Chemical Industries, Ltd. [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-00052	社内資料
4.2.3.7.6-4 (評価)	BACTERIAL REVERSION ASSAY WITH TAK-375(Lot No. M375-017) [施設名] [REDACTED] [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-00353	社内資料
4.2.3.7.6-5 (評価)	CYTOGENETIC ASSAY WITH TAK-375 (Lot No. M375-017) IN CHINESE HAMSTER LUNG (CHL) CELLS [施設名] [REDACTED] [著者名] [REDACTED] [ドキュメント番号] M-11-00354、M-11-00354.001A	社内資料

4.3 参考文献

資料番号	資料名（著者名、公表雑誌名）
4.3-1	Reppert SM, Weaver DR, Cassone VM, Godson C, Kolakowski LF, Jr. Melatonin Receptors Are for the Birds: Molecular Analysis of Two Receptor Subtypes Differentially Expressed in Chick Brain. <i>Neuron</i> 1995; 15(5):1003-15.
4.3-2	Reppert SM, Weaver DR, Godson C. Melatonin receptors step into the light: cloning and classification of subtypes. <i>Trends Pharmacol Sci.</i> 1996; 17(3):100-2.
4.3-3	Reppert SM. Melatonin Receptors: Molecular Biology of a New Family of G Protein-Coupled Receptors. <i>J Biol Rhythms.</i> 1997; 12(6):528-31.
4.3-4	Hunt AE, Al-Ghoul WM, Gillette MU, Dubocovich ML. Activation of MT ₂ melatonin receptors in rat suprachiasmatic nucleus phase advances the circadian clock. <i>Am J Physiol Cell Physiol.</i> 2001; 280(1):C110-8.
4.3-5	Liu C, Weaver DR, Jin X, Shearman LP, Pieschl RL, Gribkoff VK et al. Molecular Dissection of Two Distinct Actions of Melatonin on the Suprachiasmatic Circadian Clock. <i>Neuron.</i> 1997; 19(1):91-102.
4.3-6	Dubocovich ML, Rivera-Bermudez MA, Gerdin MJ, Masana MI. MOLECULAR PHARMACOLOGY, REGULATION AND FUNCTION OF MAMMALIAN MELATONIN RECEPTORS. <i>Front Biosci.</i> 2003; 8:d1093-108.
4.3-7	Nosjean O, Ferro M, Coge F, Beauverger P, Henlin JM, Lefoulon F et al. Identification of the Melatonin-binding Site MT ₃ as the Quinone Reductase 2. <i>J Biol Chem.</i> 2000; 275(40):31311-17.
4.3-8	Nosjean O, Nicolas JP, Klupsch F, Delagrangé P, Canet E, Boutin JA. Comparative pharmacological studies of melatonin receptors: MT ₁ , MT ₂ and MT ₃ /QR2. Tissue distribution of MT ₃ /QR2. <i>Biochem Pharmacol.</i> 2001; 61(11):1369-79.
4.3-9	Sack RL, Hughes RJ, Edgar DM, Lewy AJ. Sleep-Promoting Effects of Melatonin: At What Dose, in Whom, Under What Conditions, and by What Mechanisms? <i>Sleep.</i> 1997; 20(10):908-15.
4.3-10	Zhdanova IV, Geiger DA, Schwagerl AL, Leclair OU, Killiany R, Taylor JA et al. Melatonin promotes sleep in three species of diurnal nonhuman primates. <i>Physiol Behav.</i> 2002; 75(4):523-9.
4.3-11	Rogers NL, Kennaway DJ, Dawson D. Neurobehavioural performance effects of daytime melatonin and temazepam administration. <i>J Sleep Res.</i> 2003; 12(3):207-12.

1.12 添付資料一覧

資料番号	資料名（著者名、公表雑誌名）
4.3-12	Huether G. The contribution of extrapineal sites of melatonin synthesis to circulating melatonin levels in higher vertebrates. <i>Experientia</i> . 1993; 49(8):665-70.
4.3-13	Preslock JP. The Pineal Gland: Basic Implications and Clinical Correlations. <i>Endocr Rev</i> 1984; 5(2): 282-308.
4.3-14	Capen CC. TOXIC RESPONSES OF THE ENDOCRINE SYSTEM. In: Casarett LJ, Doull J, Klaassen CD, editors. <i>Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons</i> . New York: McGraw-Hill Medical Pub. Division; 2001. P. 711-759.
4.3-15	Cook JC, Klinefelter GR, Hardisty JF, Sharpe RM, Foster PM. Rodent Leydig Cell Tumorigenesis: A Review of the Physiology, Pathology, Mechanisms, and Relevance to Humans. <i>Crit Rev Toxicol</i> 1999; 29(2): 169-261.
4.3-16	Audiot V, Mailliet F, Lahaye-Brasseur C, Bonnaud A, Le Gall A, Amosse C et al. New selective ligands of human cloned melatonin MT ₁ and MT ₂ receptors. <i>Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol</i> 2003; 367(6):553-61.
4.3-17	Brosen K. Drug Interactions and the Cytochrome P450 System. <i>Clin Pharmacokinet</i> 1995; 29(Suppl. 1): 20-25.
4.3-18	Sugden D. Psychopharmacological Effects of Melatonin in Mouse and Rat. <i>J Pharmacol Exp Ther</i> 1983; 227(3): 587-591.
4.3-19	Ashby J. The unique role of rodents in the detection of possible human carcinogens and mutagens. <i>Mutat Res</i> 1983; 115(2): 177-213.
4.3-20	Turusov VS, Torii M, Sills RC, Willson GA, Herbert RA, Hailey JR et al. Hepatoblastomas in Mice in the US National Toxicology Program (NTP) Studies. <i>Toxicol Pathol</i> 2002; 30(5): 580-591.
4.3-21	Whysner J, Ross PM, Williams GM. Phenobarbital Mechanistic Data and Risk Assessment: Enzyme Induction, Enhanced Cell Proliferation, and Tumor Promotion. <i>Pharmacol Ther</i> 1996; 71(1-2): 153-191.
4.3-22	Williams GM. Chemicals with carcinogenic activity in the rodent liver; mechanistic evaluation of human risk. <i>Cancer Lett</i> 1997; 117(2): 175-188.
4.3-23	McClain RM. PHENOBARBITAL MOUSE LIVER TUMORS:IMPLICATIONS OF HEPATIC TUMOR PROMOTION FOR CANCER RISK ASSESSMENT. In: <i>Growth Factors and Tumor Promotion: Implications for Risk Assessment</i> . New York: Wiley-Liss, Inc.; 1995; p.325-336.
4.3-24	Iwata H, Kakamu S, Sugiyama Y, Mukai D, Iida M, Yamakawa S et al. A Control Data of the Mortality, Body Weight, Food Consumption, Hematological Data and Neoplastic Lesions in Long-term Examination in Crj:CD(SD)IGS Rats – Comparison with Data in Crj:CD(SD) Rats -. In <i>Biological Reference Data on CD(SD)IGS Rats-1999</i> . Tokyo. Best Printing Co. Ltd., 1998; p243-251.
4.3-25	McMartin DN, Sahota PS, Gunson DE, Han Hsu H, Spaet RH. Neoplasms and Related Proliferative Lesions in Control Sprague-Dawley Rats from Carcinogenicity Studies. Historical Data and Diagnostic Considerations. <i>Toxicol Pathol</i> 1992; 20(2): 212-225.
4.3-26	Rakitsky VN, Koblyakov VA, Turusov VS. Nongenotoxic (Epigenetic) Carcinogens: Pesticides as an Example. A Critical Review. <i>Teratogenesis Carcinog Mutagen</i> 2000; 20(4): 229-240.
4.3-27	Denda A, Sai K, Tang Q, Tsujiuchi T, Tsutsumi M, Amanuma T et al. Induction of 8-hydroxydeoxyguanosine but not initiation of carcinogenesis by redox enzyme modulations with or without menadione in rat liver. <i>Carcinogenesis</i> 1991; 12(4): 719-726.
4.3-28	Kinoshita A, Wanibuchi H, Imaoka S, Ogawa M, Masuda C, Morimura K et al. Formation of 8-hydroxydeoxyguanosine and cell-cycle arrest in the rat liver via generation of oxidative stress by phenobarbital: association with expression profiles of p21 ^{WAF1/Cip1} , cyclin D1 and Ogg1. <i>Carcinogenesis</i> 2002; 23(2): 341-349.

1.12 添付資料一覧

資料番号	資料名（著者名、公表雑誌名）
4.3-29	Mayer D, Forstner K, Kopplow K. Induction and Modulation of Hepatic Preneoplasia and Neoplasia in the Rat by Dehydroepiandrosterone. <i>Toxicol Pathol</i> 2003; 31(1): 103-112.
4.3-30	Yamada J, Sakuma M, Ikeda T, Fukuda K, Suga T. Characteristics of dehydroepiandrosterone as a peroxisome proliferator. <i>Biochim Biophys Acta</i> 1991; 1092(2): 233-243.
4.3-31	Erllich SS, Apuzzo MJL. The pineal gland: anatomy, physiology, and clinical significance. <i>J Neurosurg</i> 1985; 63(3): 321-341.
4.3-32	Williams GM, Whysner J. Epigenetic carcinogens: Evaluation and risk assessment. <i>Exp Toxic Pathol</i> 1996; 48(2-3): 189-195.
4.3-33	Monro A. Are lifespan rodent carcinogenicity studies defensible for pharmaceutical agents? <i>Exp Toxic Pathol</i> 1996; 48(2-3): 155-166.
4.3-34	Coto-Montes AM, Roriguez-Colunga MJ, Menendez-Pelaez A, Hoover P, Vaughan MK, Reiter RJ. CHRONIC N-METHYL-D-ASPARTATE ADMINISTRATION PREVENTS MELATONIN-ASSOCIATED CHANGES IN CELL DIFFERENTIATION IN THE HARDERIAN GLANDS OF MALE HAMSTERS. <i>Endocrine Research</i> 1993; 19 (2-3): 101-111.
4.3-35	Djeridane Y, Pitrosky B, Vivien-Roels B, Simonneaux V, Kirsch R, Pévert P. Long-term daily melatonin infusion induces a large increase in <i>N</i> -acetyltransferase activity, hydroxyindole- <i>O</i> -methyltransferase activity, and melatonin content in the Harderian gland and eye of pinealectomized male Siberian hamsters (<i>Phodopus sungorus</i>). <i>J Pineal Res</i> 2000; 29(2): 65-73.
4.3-36	Prentice DE, Meikle AW. A review of drug-induced Leydig cell hyperplasia and neoplasia in the rat and some comparisons with man. <i>Human & Exp Toxicol</i> 1995; 14(7): 562-572.
4.3-37	Lavie P. SLEEP-WAKE AS A BIOLOGICAL RHYTHM. <i>Annu Rev Psychol.</i> 2001; 52: 277-303.
4.3-38	Saper CB, Chou TC, Scammell TE. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. <i>Trends Neurosci.</i> 2001; 24(12): 726-31.
4.3-39	Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. <i>Nature</i> 2005; 437(7063): 1257-63.
4.3-40	Sieghart W, Sperk G. Subunit Composition, Distribution and Function of GABA _A Receptor Subtypes. <i>Curr Top Med Chem.</i> 2002; 2(8): 795-816.
4.3-41	Krauchi K, Cajoché C, Mori D, Graw P, Wirz-Jeanner A. Early evening melatonin and S-20098 advance circadian phase and nocturnal regulation of core body temperature. <i>Am. J. Physiol</i> 1997; 272: 1178-1188.

第5部 添付資料一覧

5.3 試験報告書及び関連情報

資料番号	試験番号 (略称)	表題・[施設名]・[著者名]	公表雑誌名
5.3.1.1-1 (参考)	EC003 (EC003)	TAK-375-A Phase I, Open-label, Randomised, Balanced, Two-Period Crossover Study to Investigate the Absolute Bioavailability of a Single Oral Dose in Healthy Male Subjects [施設名] [] 計1施設 [著者名] TAKEDA Europe Research and Development Centre	社内資料
5.3.1.1-2 (評価)	CPH-007 (CPH007)	A phase III, single dose study of TAK-375 in healthy adult male subjects - To determine the pharmacokinetic profiles of a finished formulation [施設名] [] 計1施設 [著者名] Takeda Pharmaceutical Company, Ltd(TPC)	社内資料
5.3.1.1-3 (参考)	01-01-TL -375-004 (TL004)	Effect of Food on the Pharmacokinetics of TAK-375 in Healthy Male and Female Subjects [施設名] [] 計1施設 [著者名] Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.	社内資料
5.3.1.2-1 (評価)	—	TAK-375 錠 (4mg, 8mg) の生物学的同等性 (BE) に関連した溶出試験 [施設名] [] [] [著者名] [] []	社内資料
5.3.1.4-1 (評価)	—	TAK-375 錠 (4mg 及び 8mg) の生物学的同等性 (BE) に関連した溶出試験における分析法バリデーション [施設名] [] [] [著者名] [] []	社内資料
5.3.2.3-1 (評価)	138/AD	TAK-375 及びその代謝物 M-I～M-IV のヒト血清中濃度の LC/MS/MS 法による測定法 [施設名] [] [著者名] [] []、[] []	社内資料
5.3.2.3-2 (評価)	138/AD	TAK-375 及びその代謝物 M-I～M-IV のヒト尿中濃度の LC/MS/MS 法による測定法 [施設名] [] [著者名] [] []、[] []	社内資料
5.3.2.3-3 (評価)	ABDA	<i>Determination of TAK-375, TAK-375-M-I, TAK-375-M-II, TAK-375-M-III, and TAK-375-M-IV in Human Serum by LC/MS/MS</i> [施設名] [] [著者名] [] []	社内資料
5.3.2.3-4 (評価)	ABDB	<i>Determination of TAK-375, TAK-375-M-I, TAK-375-M-II, TAK-375-M-III, and TAK-375-M-IV in Human Urine by LC/MS/MS</i> [施設名] [] [著者名] [] []	社内資料

1.12 添付資料一覧

資料番号	試験番号 (略称)	表題・[施設名]・[著者名]	公表雑誌名
5.3.3.1-1 (評価)	CPH-001 (CPH001)	Clinical Phase I Study of TAK-375 (Single dose study) [施設名] ██████████ 計 1 施設 [著者名] Takeda Chemical Industries, Ltd.	社内資料
5.3.3.1-2 (評価)	CPH-002 (CPH002)	TAK-375 Clinical Phase I Study (Multiple-Dose Study) [施設名] ██████████ 計 1 施設 [著者名] Takeda Chemical Industries, Ltd.	社内資料
5.3.3.1-3 (評価)	CPH-006 (CPH006)	TAK-375 Clinical Phase I Study in Healthy Adult Male Volunteers (Single- and multiple-dose studies of 32mg) [施設名] ██████████ 計 1 施設 [著者名] Takeda Chemical Industries, Ltd.	社内資料
5.3.3.1-4 (参考)	EC004 (EC004)	(¹⁴ C)-TAK-375 -A Phase I, Open-label Study of the Absorption, Metabolism and Excretion following a Single Oral Dose to Healthy Male Subjects [施設名] ██████████ 計 1 施設 [著者名] TAKEDA Europe Research & Development Centre Ltd.	社内資料
5.3.3.1-5 (参考)	PNFP-001 (PNFP001)	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Ascending Single- Dose, Safety, Tolerance and Pharmacokinetic Study of Five Doses of TAK-375 in Healthy Adult Volunteers [施設名] ██████████ 計 1 施設 [著者名] Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.	社内資料
5.3.3.1-6 (参考)	EC002 (EC002)	A Phase I, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Ascending, Multiple Oral Dose Pharmacokinetic, Safety, Tolerability and Pharmacodynamic Study of TAK-375 in Healthy Adult Volunteers [施設名] ██████████ 計 1 施設 [著者名] TAKEDA Europe Research & Development Centre Ltd.	社内資料
5.3.3.3-1 (評価)	CPH-005 (CPH005)	Effect of Age on the Pharmacokinetics of a Single Dose of TAK-375 in Healthy Adult Subjects [施設名] ██████████ 計 1 施設 [著者名] Takeda Chemical Industries, Ltd.	社内資料
5.3.3.3-2 (参考)	01-01-TL -375-003 (TL003)	Effect of Age and Gender on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of TAK-375 in Healthy Adult Subjects [施設名] ██████████ 計 1 施設 [著者名] Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.	社内資料
5.3.3.3-3 (参考)	01-02-TL -375-029 (TL029)	CLINICAL PROTOCOL FOR A TAK-375 SINGLE AND MULTIPLE DOSE PHARMACOKINETIC EVALUATION IN SUBJECTS WITH AND WITHOUT HEPATIC IMPAIRMENT [施設名] ██████████ 計 1 施設 [著者名] Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.	社内資料

1.12 添付資料一覧

資料番号	試験番号 (略称)	表題・[施設名]・[著者名]	公表雑誌名
5.3.3.3-4 (参考)	01-02-TL -375-030 (TL030)	EVALUATION OF THE SINGLE AND MULTIPLE DOSE PHARMACOKINETICS OF TAK-375 IN SUBJECTS WITH AND WITHOUT RENAL IMPAIRMENT [施設名] [REDACTED] 計 1 施設 [著者名] Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.	社内資料
5.3.3.4-1 (参考)	01-01-TL -375-007 (TL007)	An Open-Label, Crossover, Drug Interaction Study of the Effects of Ketoconazole on the Pharmacokinetics of TAK-375 in Normal Healthy Male and Female Subjects [施設名] [REDACTED] 計 1 施設 [著者名] Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.	社内資料
5.3.3.4-2 (参考)	01-02-TL -375-009 (TL009)	An Open-Label, Crossover, Drug-Interaction Study of the Effects of Fluconazole on the Single-Dose Pharmacokinetics of TAK-375 in Normal Healthy Male and Female Subjects [施設名] [REDACTED] 計 1 施設 [著者名] Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.	社内資料
5.3.3.4-3 (参考)	01-04-TL -375-049 (TL049)	An Open-Label Study to Assess the Drug-Drug Interaction Between Ramelteon and Fluvoxamine in Normal Healthy Male and Female Subjects [施設名] [REDACTED] 計 1 施設 [著者名] Takeda Global Research & Development Center, Inc	社内資料
5.3.3.4-4 (参考)	01-03-TL -375-034 (TL034)	AN OPEN-LABEL, MULTIPLE DOSE, DRUG INTERACTION STUDY OF THE EFFECTS OF FLUOXETINE ON THE PHARMACOKINETICS OF TAK-375 IN NORMAL HEALTHY MALE AND FEMALE ADULT SUBJECTS [施設名] [REDACTED] 計 1 施設 [著者名] Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.	社内資料
5.3.3.4-5 (参考)	01-03-TL -375-036 (TL036)	AN OPEN-LABEL, RANDOMIZED, MULTIPLE DOSE, CROSSOVER STUDY TO ASSESS THE STEADY STATE DRUG- DRUG INTERACTION OF OMEPRAZOLE WITH TAK-375 [施設名] [REDACTED] 計 1 施設 [著者名] Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.	社内資料
5.3.3.4-6 (参考)	01-03-TL -375-035 (TL-035)	PHASE I, MULTIPLE DOSE, OPEN-LABEL, SINGLE-CENTER STUDY TO EVALUATE THE EFFECT OF RIFAMPIN ON THE PHARMACOKINETICS OF TAK-375 [施設名] [REDACTED] 計 1 施設 [著者名] Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.	社内資料
5.3.3.4-7 (参考)	01-02-TL -375-026 (TL026)	An Open Label, Randomized, Three Period Crossover Study to Assess the Drug-Drug Interaction Between TAK-375 and Dextromethorphan in Healthy Female and Male Adult Subjects [施設名] [REDACTED] 計 1 施設 [著者名] Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.	社内資料

1.12 添付資料一覧

資料番号	試験番号 (略称)	表題・[施設名]・[著者名]	公表雑誌名
5.3.3.4-8 (参考)	01-02-TL -375-027 (TL027)	An Open Label, Multiple Dose, Randomized, Two Period Crossover Study to Assess the Drug-Drug Interaction Between TAK-375 and Theophylline in Healthy Female and Male Adult Subjects [施設名] [REDACTED] 計 1 施設 [著者名] Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.	社内資料
5.3.3.4-9 (参考)	01-02-TL -375-024 (TL024)	A CLINICAL STUDY TO INVESTIGATE THE EFFECT OF MULTIPLE DOSES OF TAK-375 ON THE SINGLE-DOSE PHARMACOKINETIC PROFILE OF MIDAZOLAM IN HEALTHY ADULT SUBJECTS [施設名] [REDACTED] 計 1 施設 [著者名] Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.	社内資料
5.3.3.4-10 (参考)	01-02-TL -375-033 (TL033)	AN OPEN-LABEL ASSESSMENT OF THE PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF WARFARIN IN THE PRESENCE OF MULTIPLE DOSES OF TAK-375 IN HEALTHY FEMALE AND MALE ADULT SUBJECTS [施設名] [REDACTED] 計 1 施設 [著者名] Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.	社内資料
5.3.3.4-11 (参考)	01-03-TL -375-037 (TL037)	PHASE I, OPEN LABEL, RANDOMIZED, MULTIPLE-DOSE, TWO PERIOD CROSS-OVER, SINGLE-CENTER STUDY TO ASSESS THE EFFECT OF TAK-375 ON THE PHARMACOKINETICS OF DIGOXIN IN HEALTHY SUBJECTS [施設名] [REDACTED] 計 1 施設 [著者名] Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.	社内資料
5.3.3.4-12 (参考)	01-02-TL -375-028 (TL028)	A Double-Blind, Randomized, Four-Period Crossover Study to Assess the Pharmacodynamic Drug-Drug Interaction Between TAK-375 and Ethanol in Healthy Adult Subjects [施設名] [REDACTED] 計 1 施設 [著者名] Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.	社内資料
5.3.3.4-13 (参考)	01-04-TL -375-043 (TL043)	A Double-Blind, Randomized, 4-Period Crossover Study to Assess the Pharmacodynamic Interaction Between Ramelteon (TAK-375) 32mg and Ethanol 0.6g/kg in Healthy Adult Subjects [施設名] [REDACTED] 計 1 施設 [著者名] Takeda Global Research and Development Center, Inc	社内資料
5.3.3.4-14 (参考)	01-04-TL -375-050 (TL050)	An Open-Label Study to Assess the Drug-Drug Interaction Between Ramelteon and Sertraline (Zoloft®) in Normal Healthy Male and Female Subjects [施設名] [REDACTED] 計 1 施設 [著者名] Takeda Global Research & Development Center, Inc	社内資料
5.3.3.4-15 (参考)	01-05-TL -375-054 (TL054)	An Open-Label Study to Assess the Drug-Drug Interaction Between Ramelteon and Gabapentin in Normal Healthy Male and Female Subjects [施設名] [REDACTED] 計 1 施設 [著者名] Takeda Global Research & Development Center, Inc	社内資料

1.12 添付資料一覧

資料番号	試験番号 (略称)	表題・[施設名]・[著者名]	公表雑誌名
5.3.3.4-16 (参考)	01-05-TL -375-056 (TL056)	An Open-Label Study to Assess the Drug-Drug Interaction Between Ramelteon and Donepezil in Normal Healthy Male and Female Subjects [施設名] ██████████ 計 1 施設 [著者名] Takeda Global Research & Development Center, Inc	社内資料
5.3.3.4-17 (参考)	01-06-TL -375-070 (TL070)	An Open-Label Study to Assess the Drug-Drug Interaction Between Ramelteon 8 mg and Zolpidem 10 mg in Healthy Male and Female Subjects [施設名] ██████████ 計 1 施設 [著者名] Takeda Global Research & Development Center, Inc.	社内資料
5.3.5.1-1 (評価)	CCT-001 (CCT001)	A Double-Blind, Dose-Response Cross-Over Study of TAK-375 with Chronic Insomnia (Phase II Study) -Polysomnographic evaluation- [施設名] ██████████ 他、計 23 施設 [著者名] Takeda Pharmaceutical Company, Ltd.	社内資料
5.3.5.1-2 (評価)	CCT-002 (CCT002)	A phase III, randomized, double-blind placebo-controlled, outpatient, safety and efficacy study of TAK-375 in adults with chronic insomnia [施設名] ██████████ 他、計 141 施設 [著者名] Takeda Pharmaceutical Company, Limited.	社内資料
5.3.5.1-2.1 (評価)	CCT-002 (CCT002)	A phase III, randomized, double-blind placebo-controlled, outpatient, safety and efficacy study of TAK-375 in adults with chronic insomnia (改訂版) [施設名] ██████████ 他、計 141 施設 [著者名] Takeda Pharmaceutical Company, Limited.	社内資料
5.3.5.1-3 (評価)	CCT-003 (CCT003)	A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, outpatient, safety and efficacy study of TAK-375 in patients with chronic insomnia [施設名] ██████████ 他、計 60 施設 [著者名] Takeda Pharmaceutical Company, Ltd.	社内資料
5.3.5.1-3.1 (評価)	CCT-003 (CCT003)	A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, outpatient, safety and efficacy study of TAK-375 in patients with chronic insomnia (改訂版) [施設名] ██████████ 他、計 60 施設 [著者名] Takeda Pharmaceutical Company, Ltd.	社内資料
5.3.5.1-4 (評価)	EC302 (EC302)	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Determine the Long-Term Efficacy and Safety of Ramelteon in Adults With Chronic Insomnia [施設名] ██████████ 他、計 46 施設 [著者名] Takeda Global Research & Development Centre(Europe) Ltd.	社内資料
5.3.5.1-5 (評価)	PNFP-002 (PNFP002)	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single-Dose First Night Effect Sleep Laboratory Study of Two Doses of TAK-375 in Healthy Adult Volunteers [施設名] ██████████ 他、計 14 施設 [著者名] Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.	社内資料

1.12 添付資料一覧

資料番号	試験番号 (略称)	表題・[施設名]・[著者名]	公表雑誌名
5.3.5.1-6 (評価)	01-02-TL -375-023 (TL023)	A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Single-Dose Study of TAK-375 in Healthy Adult Volunteers in a Sleep Lab Model of Transient Insomnia [施設名] 他、計 15 施設 [著者名] Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.	社内資料
5.3.5.1-7 (参考)	01-01-TL -375-005 (TL005)	An Efficacy, Safety, and Dose Response Study of TAK-375 in Subjects with Primary Chronic Insomnia [施設名] 他、計 13 施設 [著者名] Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.	社内資料
5.3.5.1-8 (参考)	01-02-TL -375-017 (TL017)	A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study to Determine the Safety and Efficacy of TAK-375 in Elderly Subjects With Chronic Insomnia [施設名] 他、計 17 施設 [著者名] Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.	社内資料
5.3.5.1-9 (参考)	01-02-TL -375-021 (TL021)	A Phase III, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled, PSG Plus Outpatient Study to Determine the Safety and Efficacy of TAK-375 in Adults With Chronic Insomnia [施設名] 他、計 29 施設 [著者名] Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.	社内資料
5.3.5.1-10 (参考)	01-02-TL -375-020 (TL020)	A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Outpatient, Safety and Efficacy Study of TAK-375 in Adults With Chronic Insomnia [施設名] 他、計 79 施設 [著者名] Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.	社内資料
5.3.5.1-11 (参考)	01-02-TL -375-025 (TL025)	A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Outpatient, Safety and Efficacy Study of TAK-375 in Elderly Subjects With Chronic Insomnia [施設名] 他、計 136 施設 [著者名] Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.	社内資料
5.3.5.1-12 (参考)	01-05-TL -375-069 (TL069)	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Demonstrate the Subjective Treatment Effects of Ramelteon on Sleep Using a Post Sleep Questionnaire-Interactive Voice Response System (PSQ-IVRS) in an “At-Home Setting” in an Adult Population with Chronic Insomnia [施設名] 他、計 95 施設 [著者名] Takeda Global Research and Development Center, Inc.	社内資料

1.12 添付資料一覧

資料番号	試験番号 (略称)	表題・[施設名]・[著者名]	公表雑誌名
5.3.5.2-1 (評価)	OCT-002 (OCT002)	A Phase III, Single-blind, Flexible Titration Study to Determine the Safety of Long-Term Administration of TAK-375 in Subjects with Chronic Insomnia [施設名] 他、 計 47 施設 [著者名] Takeda Pharmaceutical Company, Ltd.	社内資料
5.3.5.2-1.1 (評価)	OCT-002 (OCT002)	A Phase III, Single-blind, Flexible Titration Study to Determine the Safety of Long-Term Administration of TAK-375 in Subjects with Chronic Insomnia (改訂版) [施設名] 他、 計 47 施設 [著者名] Takeda Pharmaceutical Company, Ltd.	社内資料
5.3.5.2-2 (評価)	01-02-TL -375-022 (TL022)	A Phase 3, Open-label, Fixed-dose Study to Determine the Safety of Long-term Administration of TAK-375 in Subjects With Chronic Insomnia [施設名] 他、計 123 施設 [著者名] Takeda Global Reseach and Development Center, Inc	社内資料
5.3.5.3-1 (評価)	—	Integrated Analysis of Safety (JPN)	社内資料
5.3.5.3-2 (参考)	—	Integrated Analysis of Safety (US)	社内資料
5.3.5.4-1 (参考)	01-02-TL -375-014 (TL014)	A Phase I, Randomized, Single Center, Double-blind, Pilot Dose Finding Study of the Acute Effects of TAK-375 On Subjective Ratings and Performance In a Well-Characterized Group of Substance Abusers [施設名] 計 1 施設 [著者名] Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.	社内資料
5.3.5.4-2 (評価)	01-02-TL -375-015 (TL015)	A Phase II, Randomized, Single Center, Double-Blind Study of the Acute Behavioral and Subjective Effects of TAK-375 [施設名] 計 1 施設 [著者名] Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.	社内資料
5.3.5.4-3 (評価)	01-03-TL-3 75-039 (TL039)	A Phase II Safety Study of TAK-375 in Subjects with Mild to Moderate Obstructive Sleep Apnea [施設名] 計 5 施設 [著者名] Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.	社内資料
5.3.5.4-4 (評価)	01-03-TL -375-038 (TL038)	A Phase II Safety Study of TAK-375 in Subjects With Mild to Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease [施設名] 計 6 施設 [著者名] Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.	社内資料

1.12 添付資料一覧

資料番号	試験番号 (略称)	表題・[施設名]・[著者名]	公表雑誌名
5.3.5.4-5 (評価)	01-05-TL -375-068 (TL068)	A Study of the Safety of Ramelteon in Subjects with Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease [施設名] 他、計 8 施設 [著者名] Takeda Global Research & Development Center, Inc.	社内資料
5.3.5.4-6 (評価)	EC103 (EC103)	A Single-Center, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy Placebo Controlled, Crossover Study to Investigate the Morning Residual Effects of Ramelteon (8 mg), Zopiclone (7.5 mg), and Placebo on Actual Driving Performance, Memory Functioning, Psychomotor Performance and Mood in Healthy Adult Subjects [施設名] 計 1 施設 [著者名] Takeda Global R & D Centre(Europe)	社内資料
5.3.5.4-7 (評価)	EC301 (EC301)	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ramelteon Compared to Placebo with Zopiclone as a Reference Arm in Adults with Chronic Insomnia [施設名] 他、計 47 施設 [著者名] Takeda Global R & D Centre(Europe)	社内資料
5.3.5.4-8 (評価)	01-05-TL -375-060 (TL060)	A Study of the Safety of Ramelteon in Elderly Subjects [施設名] 他、計 5 施設 [著者名] Takeda Global Research and Development Center, Inc.	社内資料
5.3.5.4-9 (参考)	01-02-TL -375-031 (TL031)	A Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel, Multi-Center, Safety Study to Evaluate the Short-Term Effects of TAK-375 on Endocrine Function in Healthy Adult Subjects [施設名] 他、計 3 施設 [著者名] Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.	社内資料
5.3.5.4-10 (評価)	01-02-TL -375-032 (TL032)	A Phase III Safety Study to Evaluate the Long-term Effects of TAK-375 on Endocrine Function in Adult Subjects With Chronic Insomnia [施設名] 他、計 23 施設 [著者名] Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.	社内資料
5.3.5.4-11 (参考)	01-01-TL -375-006 (TL006)	A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled, Four-Period Crossover, Evaluation of the Circadian Phase-Shifting Effects of TAK-375 in Normal Subjects [施設名] 他、計 2 施設 [著者名] Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.	社内資料
5.3.5.4-12 (参考)	01-03-TL -375-040 (TL040)	A RANDOMIZED, SINGLE-BLIND, CROSSOVER, PHASE I EVALUATION OF THE EFFECT OF TAK-375 ON THE QT INTERVAL IN HEALTHY ADULT SUBJECTS [施設名] 計 1 施設 [著者名] Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.	社内資料

1.12 添付資料一覧

資料番号	試験番号 (略称)	表題・[施設名]・[著者名]	公表雑誌名
5.3.5.4-13 (評価)	CPH-003 (CPH003)	Placebo-controlled double blind 3-way crossover study on TAK-375 in healthy middle-aged male volunteers [施設名] ██████████ 計 1 施設 [著者名] Takeda Chemical Industries, Ltd.	社内資料
5.3.6-1 (評価)	—	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT for RAMELTEON (Fourth report)	社内資料
5.3.7-1 (評価)	CCT-001	症例一覧表	社内資料
5.3.7-1.1 (評価)	CCT-001	症例一覧表 (改訂版)	社内資料
5.3.7-2 (評価)	CCT-002	症例一覧表	社内資料
5.3.7-2.1 (評価)	CCT-002	症例一覧表 (改訂版)	社内資料
5.3.7-3 (評価)	CCT-003	症例一覧表	社内資料
5.3.7-3.1 (評価)	CCT-003	症例一覧表 (改訂版)	社内資料
5.3.7-4 (評価)	OCT-002	症例一覧表	社内資料
5.3.7-4.1 (評価)	OCT-002	症例一覧表 (改訂版)	社内資料
5.3.7-5 (評価)	CCT-002 CCT-003 OCT-002	重篤な有害事象発現症例一覧表	社内資料
5.3.7-6 (評価)	CCT-001	臨床検査値	社内資料
5.3.7-7 (評価)	CCT-002	臨床検査値	社内資料
5.3.7-7.1 (評価)	CCT-002	臨床検査値 (改訂版)	社内資料
5.3.7-8 (評価)	CCT-003	臨床検査値	社内資料
5.3.7-9 (評価)	OCT-002	臨床検査値	社内資料
5.3.7-9.1 (評価)	OCT-002	臨床検査値 (改訂版)	社内資料
5.3.7-10 (評価)	CCT-002	重篤な有害事象発現症例の症例記録	社内資料
5.3.7-11 (評価)	CCT-003	重篤な有害事象発現症例の症例記録	社内資料
5.3.7-12 (評価)	OCT-002	重篤な有害事象発現症例の症例記録	社内資料

5.4 参考文献

資料番号	資料名（著者名、公表雑誌名）
5.4-1	独立行政法人医薬品医療機器総合機構による治験相談（██████████相談）記録 （医機治発第██号、平成██年██月██日）（対面相談日：平成██年██月██日）
5.4-2	独立行政法人医薬品医療機器総合機構による治験相談（██████████相談）記録 （医機治発第██号、平成██年██月██日）（対面相談日：平成██年██月██日）
5.4-3	独立行政法人医薬品医療機器総合機構による治験相談（██████████相談）記録 （医機治発第██号、平成██年██月██日）（対面相談日：平成██年██月██日）
5.4-4	独立行政法人医薬品医療機器総合機構による治験相談（██████████相談）記録 （薬機審長発第██号、平成██年██月██日）（対面相談日：平成██年██月██日）
5.4-5	独立行政法人医薬品医療機器総合機構による治験相談（██████████相談）記録 （薬機審長発第██号、平成██年██月██日）（対面相談日：平成██年██月██日）
5.4-6	財団法人 健康・体力づくり事業財団 監修. 小島卓也, 荻原隆二 編集. すやすやねむるー快 適な睡眠のとりかたと睡眠障害への対処法 指導者用マニュアルー. ー 第I章 睡眠のメカニ ズムと健康への影響. 亀井雄一. 4 社会的影響. ぎょうせい 2000;24-29.
5.4-7	Liu X, Uchiyama M, Kim K, Okawa M, Shibui K, Kudo Y, et al. Sleep loss and daytime sleepiness in the general adult population of Japan. Psychiatry Research. 2000;93:1-11.
5.4-8	内村直尚, 小島居湛. 第1部 不眠症の適切な治療 不眠の疫学的調査から. 「臨床精神薬理」編 集委員会. 不眠症の適切な治療と期待される睡眠薬. 臨床精神薬理. 2001;(4):25-30.
5.4-9	Doi Y, Minowa M, Okawa M, Uchiyama M. Prevalence of sleep disturbance and hypnotic medication use in relation to sociodemographic factors in the general Japanese adult population. Journal of Epidemiology. 2000 Mar;10(2):79-86.
5.4-10	Walsh JK, Schweitzer PK. Ten-year trends in the pharmacological treatment of insomnia. Sleep. 1999;22(3):371-5.
5.4-11	Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. Sleep Medicine Reviews. 2002;6(2):97-111.
5.4-12	Balter MB, Uhlenhuth EH. New epidemiologic findings about insomnia and its treatment. J Clin Psychiatry. 1992 Dec;53(12 Suppl):34-9.
5.4-13	Léger D, Guilleminault C, Bader G, Lévy E, Paillard M. Medical and socio-professional impact of insomnia. Sleep. 2002;25(6):625-9.
5.4-14	渡辺剛, 高橋清久. メラトニンと睡眠障害. 脳神経 1999;51(10):841-849.
5.4-15	内村直尚 (久留米大学医学部精神神経科). 睡眠薬の中断法ガイドラインに関する研究. 睡眠障害 の診断・治療ガイドライン作成とその実証的研究 平成11年度～平成13年度 総括研究報告書. 厚生労働省 精神・神経疾患研究委託費.
5.4-16	内村直尚, 松山誠一郎. 睡眠薬服用の現状とその対応. こころの臨床 à la carte 2003;22(3):345-350.
5.4-17	Sorock GS, Shimkin EE. Benzodiazepine sedatives and the risk of falling in a community-dwelling elderly cohort. Arch Intern Med. 1988 Nov;148:2441-2444.
5.4-18	Herings RM, Stricker BH, de Boer A, Bakker A, Sturmans F. Benzodiazepines and the risk of falling leading to femur fractures. Dosage more important than elimination half-life. Arch Intern Med. 1995 Sep 11;155(16):1801-1807.
5.4-19	Bartholini G. Growing aspects of hypnotic drugs. In: Sauvanet JP, Langer SZ, Morselli PL, editoes. Imidazopyridines in sleep disorders: A Novel Experimental and therapeutic approach. New York: Raven Press; 1988. p. 1-9. 一部改変
5.4-20	Roth T, Roehrs TA, Vogel GW, Dement WC. 22. Evaluation of Hypnotic Medications. In: Prien RF, Robinson DS, editors. Clinical Evaluation of Psychotropic Drugs –Principles and Guidelines- In association with the NIMH and the ACNP. New York: Raven Press; 1994. p. 579-592.
5.4-21	Kryger MH, Steljes D, Pouliot Z, Neufeld H, Odynski T. Subjective versus objective evaluation of hypnotic efficacy: experience with zolpidem. Sleep. 1991;14(5):399-407.

1.12 添付資料一覧

資料番号	資料名（著者名、公表雑誌名）
5.4-22	Carskadon MA, Rechtschaffen A. Monitoring and staging human sleep. In: Krynger MH, Roth T, Dement WC, editors. Principles and practice of sleep medicine. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; p.1197-1215.
5.4-23	Parrino L, Farillo F, Smerieri A, Spaggiari MC, Palomba V, Rossi M, et al. Is insomnia a neurophysiological disorder? The role of sleep EEG microstructure. Brain Research Bulletin 2004;63(5):377-383.
5.4-24	Roth T, Roehrs T, Vogel G. Zolpidem in the Treatment of Transient Insomnia: A Double-Blind, Randomized Comparison with Placebo. Sleep. 1995;18(4):246-251.
5.4-25	Walsh JK, Schweitzer PK, Sugerman JL, Muehlbach MJ. Transient Insomnia Associated with a 3-Hour Phase Advance of Sleep Time and Treatment with Zolpidem. Journal of Clinical Psychopharmacology. 1990;10(3):184-189.
5.4-26	Scharf MB, Mayleben DW, Kaffeman M, Krall R, Ochs R. Dose response effects of zolpidem in normal geriatric subjects. J Clin Psychiatry. 1991 Feb;52(2):77-83.
5.4-27	有吉範高. 薬物代謝における遺伝多型と薬物療法:各論 1.CYP1A2 医薬ジャーナル 2001;37(10):79-85.
5.4-28	中島美紀. CYP の遺伝子多型とその解析. 臨床検査 2002;46(1): 31-37.
5.4-29	有吉範高, 鎌滝哲也. 肝胆系における薬物代謝と肝障害 —薬物代謝関連酵素の遺伝的多型. 医学のあゆみ 1999 Suppl Jun: 19-23.
5.4-30	福田一彦, 小林重雄. 自己評価式抑うつ性尺度の研究. 精神神経学雑誌 1973;75(10); 673-679
5.4-31	Kim K, Uchiyama M, Okawa M, Liu X, Ogihara R. An epidemiological study of insomnia among the Japanese general population. Sleep. 2000;23(1):41-47.
5.4-32	内山 真. 睡眠障害の診断・治療ガイドライン研究会編. 睡眠障害の対応と治療ガイドライン. じほう 2002 (平成 11-13 年度厚生労働省 精神・神経疾患研究委託費 睡眠障害の診断・治療ガイドライン作成とその実証的研究班)
5.4-33	星和書店 精神治療薬大系 改訂新版 2001 中巻 第 4 部 抗不安薬睡眠薬
5.4-34	睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン 1988 年 7 月 18 日 薬審 I 第 18 号
5.4-35	Guidelines for the Clinical Evaluation of Hypnotic Drugs U.S. Department of health, education and welfare, Public Health Service, Food and Drug Administration, 1977
5.4-36	Ambien: Summary Basis of Approval (NDA 19-908)
5.4-37	Guidance for Industry. In Vivo Drug Metabolism/Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, and Recommendations for Dosing and Labeling. U.S. Department of Health and Human Service Food and Drug Administration, 1999