

## 再審査報告書

平成 31 年 4 月 22 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ロゼレム錠 8 mg
有 効 成 分 名	ラメルテオン
申 請 者 名	武田薬品工業株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	不眠症における入眠困難の改善
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人にはラメルテオンとして 1 回 8 mg を就寝前に経口投与する。
承 認 年 月 日	平成 22 年 4 月 16 日
再 審 査 期 間	8 年
承 認 条 件	なし
備 考	

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ロゼレム錠 8mg（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査、表 2 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

入眠困難を伴う不眠症に関する調査	
目的	日常診療の使用実態下での入眠困難を伴う不眠症患者に対する本剤の安全性及び有効性を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	入眠困難を伴う不眠症
実施期間	平成 22 年 7 月 30 日～平成 25 年 4 月 30 日
目標症例数	3,000 例
観察期間	本剤の投与開始日から 4 週間
実施施設数	516 施設
収集症例数	3,315 例
安全性解析対象症例数	3,223 例
有効性解析対象症例数	2,788 例
備考	

表 2 特定使用成績調査の概要

入眠困難を伴う不眠症に関する調査（長期）－使用成績調査からの移行調査－	
目的	日常診療の使用実態下での入眠困難を伴う不眠症患者に対する本剤の長期使用時の安全性及び有効性を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	入眠困難を伴う不眠症患者 使用成績調査の観察期間4週完了例のうち、本剤の継続投与可能な症例。
実施期間	平成 23 年 3 月 1 日～平成 26 年 6 月 30 日
目標症例数	評価可能例数として 100 例（登録例数として 200 例）
観察期間	使用成績調査時の本剤投与開始日から6カ月間（継続して調査が可能な症例については投与開始から1年まで）
実施施設数	88 施設
収集症例数	236 例
安全性解析対象症例数	232 例
有効性解析対象症例数	207 例
備考	

## 3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

## 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

### 4.1. 使用成績調査

本調査の安全性解析対象症例3,223例における副作用の発現割合は3.4%（109/3,223例、125件）で

あり、承認時までの臨床試験における副作用発現割合10.4%（194/1,864例）を上回るものではなかった。本調査で認められた主な副作用（基本語で10件以上の発現）の事象名と発現症例数・発現割合は、表3のとおりであった。これら主な副作用は非重篤であり、承認時のものと種類及び重篤性（承認時の国内臨床試験では重篤な副作用は認められていない）は同様であることから、本剤の安全性に大きな懸念はみられず、「使用上の注意」の改訂等の対応は不要と考えた。

表3 使用成績調査における主な副作用発現状況

副作用名	発現症例数・件数 <sup>※1</sup> （発現割合%）
神経系障害	70 (2.2)
浮動性めまい	21 (0.7)
傾眠	37 (1.2)

MedDRA/J version 20.1

※1：MedDRA 器官別大分類（SOC）は発現症例数、基本語（PT）は発現件数

#### 4.2. 特定使用成績調査

安全性解析対象症例232例において、投与開始後4週経過以降に新たな副作用はみられなかったこと、及び本剤投与を終了し、以後不眠症治療を行わずに2週間のフォローアップ期間の観察ができた42例では、反跳性不眠などの退薬症候はみられなかったことから、本剤の長期使用時の安全性に大きな懸念はみられず、「使用上の注意」の改訂等の対応は必要ないと考えた。

#### 4.3 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した重篤な副作用は148例245件であり、添付文書の「使用上の注意」から予測できる及び予測できない重篤な副作用はそれぞれ42例47件、137例198件、予測できない非重篤な副作用は1,136例1,506件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、主な副作用（基本語で総数20件以上の発現）は表4のとおりであった。予測できない副作用について、「使用上の注意」の改訂等の対応を検討した結果、いずれの事象についても本剤との関連を強く示唆する症例の集積はないことから、現時点では対応不要と考えるが、今後も同様の報告に十分に留意し、適切に対応する。

表4 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	1,250	1,704	137	198	1,136	1,506
代謝および栄養障害	36	38	5	6	31	32
食欲減退	22	22	1	1	21	21
精神障害	293	331	28	33	266	298
譫妄	24	24	2	2	22	22
不眠症	89	89	0	0	89	89
中期不眠症	54	54	0	0	54	54
神経系障害	186	197	26	30	161	167
感覚鈍麻	21	21	0	0	21	21
心臓障害	37	39	4	4	33	35
動悸	23	23	1	1	22	22
胃腸障害	99	113	11	15	91	98
嘔吐	23	23	3	3	20	20

表4 「使用上の注意」から予測できない主な副作用（続き）

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
肝胆道系障害	47	52	14	16	34	36
肝機能異常	36	36	7	7	29	29
皮膚および皮下組織障害	75	79	5	5	70	74
そう痒症	21	21	0	0	21	21
一般・全身障害および投与部位の状態	271	289	12	12	259	277
無力症	26	26	1	1	25	25
異常感	56	56	0	0	56	56
口渇	29	29	0	0	29	29
薬物相互作用	30	31	0	0	30	31
治療効果減弱	43	43	0	0	43	43
傷害、中毒および処置合併症	60	76	24	29	36	47
転倒	21	26	5	5	16	21
各種物質毒性	27	27	16	16	11	11

MedDRA/J version 20.1

## 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

### 5.1. 使用成績調査

使用成績調査の有効性解析対象症例2,788例における本剤の睡眠の各指標に及ぼす影響は表5のとおりであった。これらは承認時までの臨床試験における有効性（国内第Ⅲ相試験における第2週時の睡眠潜時は投与開始時と比較し、20.2分の短縮、同様に総睡眠時間は0.45時間の延長、中途覚醒回数は0.3回の減少）と類似の結果であった。

表5 睡眠の指標に及ぼす影響

指標	症例数	投与前	4週後（又は投与終了時）	投与後の変化
		平均値±標準偏差	平均値±標準偏差	平均値±標準偏差
睡眠潜時（分）	1,429	89.8±66.7	47.1±46.2	-42.8±60.5（短縮）
総睡眠時間（時間）	1,292	6.5±2.0	7.3±1.7	0.8±1.7（延長）
中途覚醒回数（回）	1,401	2.1±1.6	1.2±1.2	-0.9±1.4（減少）

### 5.2. 特定使用成績調査

特定使用成績調査の有効性解析対象症例207例における本剤の睡眠の各指標に及ぼす影響は表6のとおりであり、これらは承認時までの臨床試験における有効性と同様の結果であった。

表6 睡眠の指標に及ぼす影響

指標	症例数	投与前	4週後（又は投与終了時）	投与後の変化
		平均値±標準偏差	平均値±標準偏差	平均値±標準偏差
睡眠潜時（分）	127	98.7±73.3	38.9±39.4	-60.1±66.3（短縮）
総睡眠時間（時間）	120	6.7±2.1	7.5±1.7	0.7±1.9（延長）
中途覚醒回数（回）	136	2.3±1.5	1.1±1.1	-1.3±1.4（減少）

## 6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の措置は実施していない。再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告はなく、研究報告は2件で表7に示すとおりであった。情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、現時点で対応中の事案はない。

表7 研究報告の概要

研究報告	①転倒・転落の発現リスクに関する研究報告（平成29年4月） ②ICUにおける譫妄を有する患者でのハロペリドール平均累積投与量、人工呼吸器使用期間及び拘束具使用率の増加リスクに関する研究報告（平成30年2月）
備考	

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上