

審議結果報告書

令和7年1月27日
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] ロゼレムS
[一般名] ラメルテオン
[申請者] アリナミン製薬株式会社
[申請年月日] 令和5年10月27日

[審議結果]

令和6年12月20日に開催された要指導・一般用医薬品部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

なお、本品目は要指導医薬品に該当することとされた。

[承認条件]

承認後、少なくとも3年間の安全性等に関する製造販売後調査を実施すること。

審査報告書

令和6年12月6日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名]	ロゼレムS
[一般名]	ラメルテオン
[申請者]	アリナミン製薬株式会社
[申請年月日]	令和5年10月27日
[申請区分]	要指導・一般用医薬品 区分(4)
[特記事項]	なし
[審査担当部]	一般薬等審査部

審査結果

令和6年12月6日作成

[販売名] ロゼレムS
[一般名] ラメルテオン
[申請者] アリナミン製薬株式会社
[申請年月日] 令和5年10月27日
[成分・分量] 1錠中 ラメルテオン 8mg

[審査結果]

医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 一時的な不眠の次の症状の緩和：寝つきが悪い
[用法・用量] 成人（15歳以上）は1回1錠を、1日1回就寝前30分以内に、水またはお湯で、かまずに服用する。
[承認条件] 承認後、少なくとも3年間の安全性等に関する製造販売後調査を実施すること。

審査報告

令和 6 年 12 月 6 日

1. 申請品目

[販 売 名]	ロゼレム S
[一 般 名]	ラメルテオン
[申 請 者]	アリナミン製薬株式会社
[申請年月日]	令和 5 年 10 月 27 日
[成分・分量]	1 錠中 ラメルテオン 8 mg
[申請時の効能・効果]	一時的な不眠の次の症状の緩和：寝つきが悪い、眠りが浅い
[申請時の用法・用量]	成人（15 歳以上）は 1 回 1 錠を、1 日 1 回就寝前 30 分以内に、水またはお湯で、かまずに服用する。

2. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本申請品目については専門協議を実施し、当該専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により指名した。

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本申請品目（以下、「本剤」という。）は、メラトニン受容体作動薬であるラメルテオン（以下、「本薬」という。）を含有する医療用医薬品「ロゼレム錠 8 mg」（以下、「医療用ロゼレム」という。）を要指導又は一般用医薬品（以下、「要指導・一般用医薬品」という。）に転用するものである。本薬は要指導・一般用医薬品として初めての成分であるため、要指導・一般用医薬品 区分（4）として申請された。

本薬は、国内において医療用ロゼレムとして平成 22 年に承認されている。医療用ロゼレムについては、令和元年 6 月に再審査結果として「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」が通知されている。

医療用ロゼレムならびに申請時の本剤の効能・効果等は表 1 のとおりである。

表1 本剤及び医療用ロゼレムの概略

	要指導・一般用医薬品	医療用医薬品
販売名	ロゼレム S	ロゼレム錠 8 mg
成分・分量	1錠中 ラメルテオン 8 mg	1錠中 ラメルテオン 8 mg
効能・効果 (本剤は申請時の効能・効果)	一時的な不眠の次の症状の緩和：寝つきが悪い、眠りが浅い	不眠症における入眠困難の改善
用法・用量	成人（15歳以上）は1回1錠を、1日1回就寝前30分以内に、水またはお湯で、かまずに服用する。	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。

申請者は、本剤を要指導・一般用医薬品として開発する意義について、以下のように述べている。

- ・ 「睡眠障害の対応と治療ガイドライン第3版」(じほう;2019)によると、不眠症は一過性不眠、短期不眠、長期不眠という3つのタイプに分けられており、このうち本品の対象は一時的な不眠である一過性不眠である。一過性不眠では、入眠困難が主症状であることが多く、医療現場では超短時間作用型の睡眠薬が適応となっており、本薬も超短時間作用型に分類されている。
- ・ 一般用医薬品における睡眠に関する医薬品には睡眠改善薬と催眠鎮静薬がある。睡眠改善薬は主にジフェンヒドラミン単味製剤である。催眠鎮静薬には、ジフェンヒドラミン塩酸塩にプロモバレリル尿素及びア rilイソプロピルアセチル尿素を配合した製剤等、そして抑肝散に代表される生薬漢方製剤がある。
- ・ ヒスタミン H₁ 受容体阻害薬は抗コリン作用をもつため、緑内障患者及び前立腺肥大患者等には使用できず、また高齢者におけるふらつきやせん妄などの副作用が起こることが報告されている。加えて、ジフェンヒドラミン塩酸塩は半減期が長く、持ち越し効果による眠気や精神運動機能の低下に加え、抗コリン作用による排尿困難など副作用にも注意が必要である。
- ・ 以上のような背景から、セルフメディケーションの新たな選択肢として、体内時計機構に働きかけ、鎮静作用によらない本薬のスイッチ OTC 化は社会的に意義のあるものと考えられ、本薬を一般用医薬品として転用することによりセルフメディケーションの促進に貢献することができるものとする。

外国での使用状況について、本薬を含有する医療用医薬品は、米国、台湾、ブラジル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が、本薬を含有する一般用医薬品が承認されている国はないと申請者は述べている（令和6年11月時点）。

本薬の要指導・一般用医薬品への転用に関しては、第18回（令和4年1月14日開催）及び第21回（令和4年9月12日開催）医療用から要指導・一般用への転用に関する評価検討会議（以下、「評価検討会議」という。）において検討され、要指導・一般用医薬品へ

転用する上での課題点等として、以下の意見が示されている。

- ・ 本薬は、医療用医薬品で承認されている用法・用量及び効能・効果とは別に、より低用量で長期間使用することにより睡眠リズムの改善が期待される。その観点から、本来、本薬は入眠障害等に用いるものではないと考える。本薬の性質や医療用医薬品の開発の経緯も踏まえて OTC としての使い方を検討することが重要である。効果に個人差があり、短期間で効果が認められない場合も多い。
- ・ 適応範囲は、既承認の睡眠改善薬と同様の一時的な不眠であり、不眠症の診断を受けた人は使用しないことが原則である。
- ・ フルボキサミンマレイン酸塩とは併用禁忌である他、併用注意薬等、相互作用が非常に多い薬である。
- ・ 「不眠、寝つきが悪い」が主訴であっても、うつ病、精神疾患等、様々な疾患を背景とすることが多く、可能な限り早く正確な診断の下に生活指導や治療を行うことが重要であるが、受診が遅れる可能性がある。また、漫然とした使用やセルフメディケーションにより、基礎疾患の増悪、精神症状の悪化の危惧がある。
- ・ メラトニンと混同されることに起因する過剰服用に伴う副作用の発現、乱用、レイドラッグとしての使用等、不適切使用が懸念される。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

本剤は医療用ロゼレムと同一の製剤である。物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料について、医療用ロゼレムの承認時に評価済みであり、新たな試験成績は提出されていない。

ハ. 安定性に関する資料

安定性に関する資料について、医療用ロゼレムの承認時に評価済みであり、新たな試験成績は提出されていない。

ニ. 薬理作用に関する資料

薬理作用に関する資料について、医療用ロゼレムの承認時に評価済みであり、新たな試験成績は提出されていない。

ホ. 吸収・分布・代謝・排泄に関する資料

吸収・分布・代謝・排泄に関する資料について、医療用ロゼレムの承認時に評価済みであり、新たな試験成績は提出されていない。

ヘ. 毒性に関する資料

毒性に関する資料について、医療用ロゼレムの承認時に評価済みであり、新たな試験成績

は提出されていない。

ト. 臨床試験に関する資料

臨床試験に関する資料について、医療用医薬品の承認時に評価済みであり、新たな試験成績は提出されていない。また、再審査結果通知以降に取られた措置はない。

その他. 添付文書理解度調査について

「要指導医薬品の添付文書理解度調査ガイダンスについて」（平成 28 年 5 月 20 日付け薬生審査発 0520 第 1 号）に基づき実施された調査結果が参考資料として提出され、当該ガイダンスに示された合格基準を満たすことが確認された。

< 審査の概略 >

本審査では、本剤を要指導・一般用医薬品として使用する際に留意すべき事項として以下の検討を行った。

(1) 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、規格及び試験方法は医療用ロゼレムに準じて設定されており、特段の問題はないと判断した。また、安定性についても特段の問題はないと判断した。

(2) 効能・効果について

申請時において、本剤の効能・効果は、既承認の睡眠改善薬と同様に「一時的な不眠の次の症状の緩和：寝つきが悪い、眠りが浅い」とされていた。

機構は、申請時の効能・効果は、医療用ロゼレムの効能・効果の範囲を超える記載と考えたことから、医療用ロゼレムの効能・効果である「不眠症における入眠困難の改善」に基づき本剤の効能・効果を設定するよう求めた。これを受け、申請者は、本剤の効能・効果を「一時的な不眠の次の症状の緩和：寝つきが悪い」に変更した。

機構は、変更後の本剤の効能・効果について、特段の問題はないと判断した。

(3) 用法・用量について

本剤の用法・用量は、医療用ロゼレムの用法・用量に基づき設定されている。

評価検討会議において、「本薬は、医療用医薬品で承認されている用法・用量及び効能・効果とは別に、より低用量で長期間使用することにより睡眠リズムの改善が期待される。」との指摘がなされた経緯がある。しかしながら、今回の申請は、医療用医薬品を要指導・一般用医薬品へと転用するものであり、本剤は、医療用ロゼレムとして有効性及び安全性が確認された用法・用量にて設定されるべきところである。今般、申請された用法・用量は医療用ロゼレムに基づいて設定されていることから、機構は、申請された本剤の用法・用量につ

いて、特段の問題はないと判断した。

(4) 使用上の注意について

本剤の使用上の注意は、医療用ロゼレムの添付文書、一般用の睡眠改善薬であるジフェンヒドラミン製剤の添付文書、「一般用医薬品の添付文書記載要領について」（平成 23 年 10 月 14 日付け薬食発 1014 第 6 号）及び「かぜ薬等の添付文書等に記載する使用上の注意の一部改正について」（令和 6 年 10 月 8 日付け医薬薬審発 1008 第 4 号・医薬安発 1008 第 2 号）を参考に設定したとされている。

評価検討会議において、「適応範囲は、既承認 OTC の睡眠改善薬と同様の一時的な不眠であり、不眠症の診断を受けた人は使用しないことが原則である。」と指摘されたことから、申請者は、申請時に「してはいけないこと」の「次の人は服用しないこと」に「不眠症」を記載した添付文書（案）を提出した。

この点に関し、機構は以下のように考える。

医療用ロゼレムの効能・効果は「不眠症における入眠困難の改善」である。本申請は、当該効能・効果に対して確認された有効性及び安全性に基づき、本剤を要指導・一般用医薬品として転用するものであることから、「してはいけないこと」の「次の人は服用しないこと」に「不眠症」を記載することは適切ではない。

また、本剤の使用に際しては、漫然とした使用やそれに伴う必要な受診機会の逸失を防ぐため、「してはいけないこと」に、2 週間を超えて使用しないこと、2 週間を超えた使用が必要な場合は医師又は薬剤師に相談することを記載させることとした。2 週間を超えて本剤の使用が必要となる場合には、医師による診断及び治療を要する可能性があり、受診勧奨が適時適切に行われるようにすることが重要である。なお、最大使用期間を 2 週間とすることを適切と判断した根拠は以下のとおりである。

- ・ 医療用ロゼレムの添付文書において、「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。」との記載があること
- ・ 米国食品医薬品局（U.S.FDA）による OTC の睡眠補助剤の承認基準（monograph）¹⁾ では、不眠が 2 週間を超えて続く場合は、深刻な疾患に起因する不眠である可能性があるため医師に相談することを添付文書で注意喚起することが求められていること

以上の状況から、機構は、申請者に使用上の注意について記載の変更を求めた。これに対し、申請者は、「してはいけないこと」の「次の人は服用しないこと」から「不眠症」を削除した上で、「してはいけないこと」に「2 週間を超えて服用しないこと（2 週間を超えた服用が必要な場合には、医師または薬剤師に相談すること。）」と記載すると回答した。

¹⁾ Over-the-Counter Monograph M010: Nighttime Sleep-Aid Drug Products for Over-the-Counter Human Use
(https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/omuf/OTCMonograph_M010-NighttimeSleepAidDrugProductsforOTCHumanUse_09202021.pdf、最終確認日：2024 年 12 月 4 日)

機構は、上記の点に加え、添付文書の「相談すること」の「次の人は服用前に医師または薬剤師に相談すること」に「医師の治療を受けている人」が、チェックシートにも既に他の睡眠改善薬又は催眠鎮静薬を服用している人に受診を促す旨が記載され、医師による診断及び治療を要する可能性がある人への受診勧奨が行われることとされていることから、評価検討会議での上記指摘事項に対する申請者の対応は適切であると判断した。

さらに、評価検討会議で示された「不眠、寝つきが悪いが主訴であっても、うつ病、精神疾患等、様々な疾患を背景とすることが多く、可能な限り早く正確な診断の下に生活指導や治療を行うことが重要であるが、受診が遅れる可能性がある。また、漫然とした使用やセルフメディケーションにより、基礎疾患の増悪、精神症状の悪化の危惧がある。」との点について、申請者は以下のように説明している。

添付文書の「してはいけないこと」の「次の人は服用しないこと」に「医療機関で睡眠時無呼吸症候群等の睡眠障害、不眠を伴う精神疾患（うつ病、躁病、統合失調症、神経症、認知症等）の治療を受けている人」を設定する。また、過去にこれらの疾患に罹患したことのある人についても、添付文書の「相談すること」において、服用前に医師又は薬剤師に相談するよう注意喚起を行う他、チェックシートを用いてこれらの疾患の有無や既往歴を確認する。

機構は、上記に記載された疾患にて治療中もしくは既往歴がある人のみならず、これらの疾患の罹患が疑わしい人も服用前に医師又は薬剤師に相談することを記載し、適切に受診勧奨が行われることが必要と考え、申請者に対応を指示した。申請者は、「相談すること」の「次の人は服用前に医師または薬剤師に相談すること」に「寝つきが悪いことに加え、次の症状のある人。日中の強い眠気、眠りが浅く夜中に目が覚める、気分がゆううつになる、悲観的になる、疲れや眠気を感じにくい、興奮しやすくなる、幻覚・幻聴（幻声）、妄想、記憶力の低下、時間や場所がわからなくなる」と記載すると回答した。

機構は、上記の申請者が予定している対応により、うつ病や精神疾患等による不眠への投与を回避するための一定の方策は講じられていると考える。また、添付文書の「相談すること」に「定められた用法・用量（1日1回1錠）を厳守した上で2～3回服用しても症状がよくなる場合は服用を中止し、この文書（添付文書）を持って医師または薬剤師に相談すること」と記載されていること、また、販売店向け情報提供資料において、相談を受けた薬剤師は受診勧奨を行うよう記載されていることから、現時点では、申請者の対応で差し支えないと考えるが、製造販売後の状況を観察しつつ、必要に応じ、対策の変更を検討していくことが重要であると考えます。

さらに、評価検討会議において、「フルボキサミンマレイン酸塩とは併用禁忌である他、併用注意薬等、相互作用が非常に多い薬である。」との指摘がなされたことを踏まえ、添付文書の「してはいけないこと」の「次の人は服用しないこと」に「フルボキサミンマレイン

酸塩（デプロメール、ルボックス等）で治療を受けている人」が設定されている。申請者は、さらに、チェックシートにおいて、これらの医薬品の服用の有無を確認すること、さらに、併用注意薬についても、お薬手帳に貼るシールを配布し、使用者のお薬手帳にシールを貼付することで、併用注意薬の処方時に医師及び薬剤師の確認が可能となることを説明している。

機構は、上記の対策の他、添付文書の「相談すること」に「医師の治療を受けている人」は「服用前に医師または薬剤師に相談すること」と注意喚起されていることから、併用禁忌薬及び併用注意薬について適切な注意喚起がなされていると判断した。

機構は、以上の検討より、設定された使用上の注意について、本剤の使用に際し、必要とされる注意喚起等が適切に記載されていると判断した。

(5) 適正使用及び情報提供資料について

本剤の適正使用の方策として添付文書の他、購入前に適正な使用者であることを確認するチェックシート、販売店向け及び使用者向け情報提供資料、並びにお薬手帳に貼るシールが提出された。

申請者は、本薬の乱用等に関する情報として以下の点を示した上で、本薬の乱用、不適正使用の可能性は低いと考える旨を説明している。

- ・ 非臨床試験において、精神・身体依存形成能はないことが示唆されていること
- ・ 臨床試験では、薬物乱用の既往者 14 例（年齢：19～50 歳）を対象に薬物嗜好性試験を行った結果、本薬は臨床用量の 20 倍である 160 mg においてもプラセボ投与群と比較して嗜好性は認められなかったこと
- ・ 本剤は鎮静作用及び筋弛緩作用を持たないため、乱用等の不適正使用の可能性は極めて低いと考えられること

その上で、申請者は具体的方策として、下記を提案している。

1) 乱用対策及び適正使用のための方策

① 販売店に対する情報提供及び適正販売指導

- ・ 販売時に、薬剤師が使用者の症状等について、チェックシートにて本剤使用対象者として適格であることを確認した場合のみ販売することとし、本人以外への販売を行わないこと
- ・ 販売に際して、薬剤師が以下の項目等を記載した使用者向け情報提供資料を用いて服薬指導を徹底すること
 - 用法・用量「成人（15歳以上）、1日1回1錠を就寝前30分以内に服用すること」を厳守すること

- 一時的な不眠が発現した場合のみ服用し、連用をしないこと
- 他の医療用睡眠薬やOTCの睡眠改善薬と併用をしないこと
- ・ 販売時の厳守事項として以下の事項を徹底する。
 - 購入前後に医療用医薬品の睡眠薬を処方されていないことの確認及び OTC の睡眠改善薬を同時に販売しないこと
 - 販売個数は本剤の使用対象者として適格な購入者本人に対し 1 個のみとすること
 - 短期間の再購入についてチェックシートを用いて確認し、短期間に再購入がある場合は、当該購入者への販売を行わないようにすること

② 製品に対する対策

- ・ 製剤の外箱に、本剤の購入に際しては必ず薬剤師に相談すること、服用しても効果が認められない場合は漫然と連用をしないことについて、目立つように記載する。
- ・ PTP シートに、本剤の用法・用量を表示する。
- ・ 添付文書の「相談すること」に、「2～3 回服用しても症状がよくなる場合は服用を中止し、この文書（添付文書）を持って医師または薬剤師に相談すること」と記載し、漫然と連用せず、結果次第では医療機関への受診勧奨を行うよう要請する。
- ・ 医療用ロゼレムで規定されている用法及び用量に関する使用上の注意を踏まえ、製品の最大包装容量を 14 日分までとする。

機構は、上記の申請者の説明について、以下の検討を行った。

i) 「一時的な不眠が発現した場合のみ服用し、連用をしないこと」について

申請者が提案する「一時的な不眠が発現した場合のみ服用し、連用をしないこと」との注意喚起について、本剤は、一時的な不眠が発現している場合は 2 週間までは使用可であること、効能・効果を踏まえ、「寝つきが悪い時のみの服用にとどめること」と注意喚起することが適切と考えた。この点について、申請者に変更を求めたところ、申請者はこの記載に変更すると回答した。

ii) 「他の医療用睡眠薬や OTC の睡眠改善薬と併用をしないこと」について

「他の医療用睡眠薬や OTC の睡眠改善薬と併用をしないこと」との注意喚起をすることについて、申請者が申請時に提出した添付文書（案）では、「してはいけないこと」の「本剤を服用している間は、次のいずれの医薬品も使用しないこと」に「他の催眠鎮静薬」と記載されていた。機構は、この点に関し、一般用医薬品における睡眠に関する薬剤には睡眠改善薬と催眠鎮静薬があるとされていることを踏まえ、「他の睡眠改善薬または催眠鎮静薬」とすることが適切と考える。この点について、申請者に変更を求めたところ、申請者は添付文書の記載を変更すると回答した。

iii) 短期間の再購入について

機構は、短期間の再購入の防止に関し、どのように確認し、再購入の可否をどのよう

に判断するののかについて、申請者に説明を求めた。申請者は、確認方法としては、チェックシートに前回購入日を記入する欄を設け、購入時に前回購入日を確認する他、お薬手帳又はデジタル媒体を用いて購入履歴を確認の上、2週間以内の再購入にあたる場合は、医師又は薬剤師に相談することを推奨し、販売を行わないようにすると回答した。機構は、申請者が提案した再購入の確認方法では再購入を完全に排除することは不可能であると考えたものの、実現可能な方策にも限界があることから、製造販売後の状況を鑑みつつ更なる方策を検討することが必要であると考えた。

機構は、上記の乱用対策及び適正使用の方策について、現段階においては、申請者の提案で差し支えないと考えるが、製造販売後の状況を観察しつつ、必要に応じ、対策を変更していくことが重要であると考えた。

2) メラトニンとの混同回避

メラトニンと混同されることを回避する対策として、①使用者向け情報提供資料に、本剤にメラトニンは含まれていないことが、また、②メラトニンと誤認されることによる過量服用を避けるため、販売店向け情報提供資料に、情報提供と用法・用量の厳守による適正使用に努めることが、各々記載されていることから、機構は、現時点においてこれらに加えた追加の対応は不要と判断した。

機構は、以上の検討から、本剤の適正使用及び情報提供資料について、現時点で必要な情報提供等の方策は講じられていると判断する。ただし、本剤は、初めて要指導・一般用医薬品として一般使用者に使われるものであるため、販売にあたっては、これらの対策にて適切に使用されることを確認していくことが必要であると考えた。したがって、製造販売後調査において、安全性情報の収集に加え、適正使用状況も含めて十分に確認し、必要に応じて適切な対応を検討する必要があると考えた。

3. 総合評価

以上の検討を行った結果、機構は、本剤購入前のチェックシートによる確認等による適正使用推進策を取ることで、要指導医薬品として本剤を適正に使用することは可能と考える。よって、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果、用法・用量において本剤を承認して差し支えないと判断する。

- [効能・効果] 一時的な不眠の次の症状の緩和：寝つきが悪い
- [用法・用量] 成人（15歳以上）は1回1錠を、1日1回就寝前30分以内に、水またはお湯で、かまずに服用する。
- [承認条件] 承認後、少なくとも3年間の安全性等に関する製造販売後調査を実施す

ること。