

安佐学術講演会のご案内

謹啓

早春の候、ますます御健勝のこととお慶び申し上げます。
さて、この度下記の要領にて学術講演会を開催させていただき運びとなりました。
ご多用かとは存じますが、万障お繰り合わせの上、ご出席賜りますようお願い申し上げます。
謹白

—記—

日時：平成23年 **4月 20日(水)** 18:45 より

場所：安佐医師会館 講堂

広島市安佐南区八木5-35-2 TEL：082-873-1840

製品紹介：メラトニン受容体アゴニスト **ロゼレム錠**について

武田薬品工業株式会社 森田 友裕

<< 学術講演 >>

座長：中山心療クリニック 院長 中山純維 先生

『不眠のマネジメント』

講師 広島睡眠クリニック 院長
愛媛大学睡眠医学講座 准教授

岡 靖哲 先生

*当日はお弁当をご用意しております。

*本講演会は日本医師会生涯教育(1単位)及び、日本生涯教育カリキュラムコード20(不眠)、82(生活習慣)の認定を申請中です。

共催：安佐医師会生涯教育委員会
安佐医師会
武田薬品工業株式会社

在平-37200000
→0°V-12せしん
→有印. " フタル酸

使
い
や
す
い
[ロゼレム
マイグ
アスリン]
睡眠時 昼寝 可
に 可 (使用)

7744
(-)
1225内
は
也

中高年女性 における 不眠症治療*



※本剤の承認効能・効果は不眠症における入眠困難の改善です。

メラトニン受容体アゴニスト

薬価基準収載

処方せん医薬品^(*)



ロゼレム[®]錠 8mg

ラメルテオン錠

注)注意—医師等の処方せんにより使用すること

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
3. フルボキサミンマレイン酸塩を投与中の患者

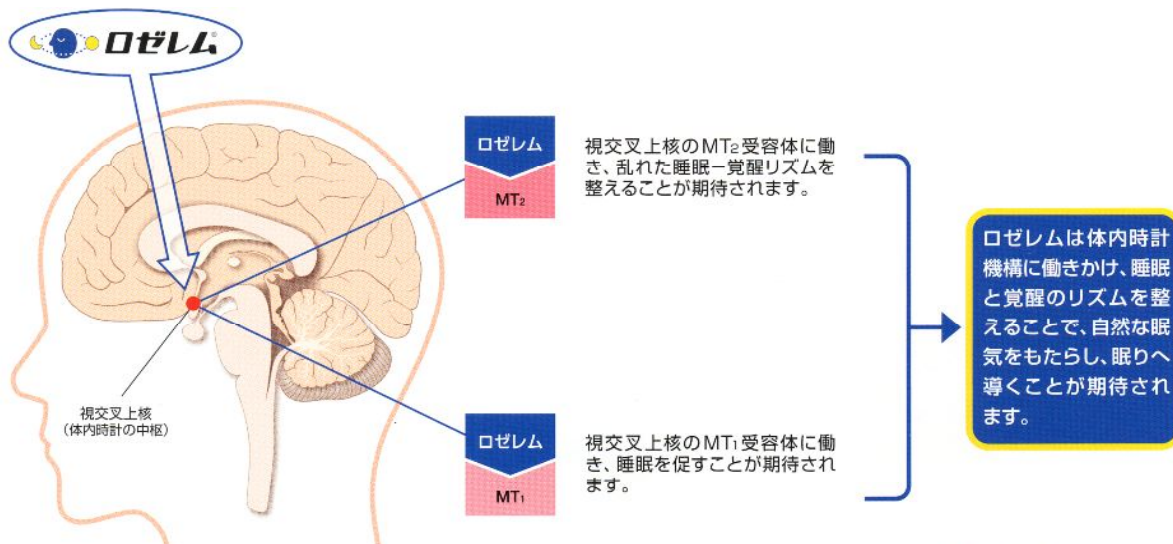
本剤の効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意及び取扱上の注意等については、「概要」をご参照ください。

▲ 武田薬品工業株式会社

2011年1月作成

ロゼレムの作用機序

ロゼレムは、体内時計機構(睡眠-覚醒リズム)に密接に関与する視交叉上核(SCN)のメラトニン(MT₁、MT₂)受容体に選択的に作用し、SCN機能を調節することで、覚醒シグナルの抑制、体内時計(概日リズム)の昼夜への同調、リズムの位相前進を強力に惹起し、これらの作用を総合して抗不安作用や鎮静作用によらない睡眠を誘導することが期待されます。



監修：日本大学医学部精神医学系 教授 内山 真

ロゼレムの効果は、24週後まで維持されました。

ロゼレムは、「自覚的睡眠潜時(sSL)：寝つきの良さ」を観察期と比較して、24週間の全投与期間で改善しました。このことより、長期間投与に伴う耐性を形成しないことが示唆されました。

注意 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週間後を目処に本剤の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、漫然と投与しないでください。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してください。

自覚的睡眠潜時(sSL)：睡眠日誌による寝つきの良さの推移



【長期投与試験】

対象：慢性不眠症患者(21歳以上81歳以下)

方法：単盲検多施設共同試験により、ロゼレム8mgを1日1回就寝前に24週間経口投与し、睡眠日誌による自覚的睡眠潜時(sSL)を測定した(承認用量のみを抜粋)。

有害事象：因果関係が否定できない有害事象は、10.8%(8/74例)に認められた。

承認時資料

中高年女性における不眠症治療

佐賀大学 循環器・腎臓内科 教授 野出 孝一

更年期障害で認められる不定愁訴には「疲れやすい」「肩こりがある」等のほか、「夜眠ってもすぐ目を覚ましやすい」「夜なかなか寝付けけない」など、睡眠に関する訴えも認められることが報告されている¹⁾。このような更年期における不定愁訴の評価方法として、日本では更年期スコアや簡略更年期指数 (SMI: Simplified Menopausal Index) などが、海外では The Greene Climacteric Scale (GCS) (図1) などが使用されている。

メラトニン受容体アゴニストとして働き、体内時計を調整するロゼレムは、更年期女性の不眠に対して、睡眠潜時、全睡眠時間を有意に改善することが明らかとなった。

本来、不眠症の治療には体内時計を整える生活習慣を心がけることが第一である。しかし、不眠によるQOLの低下や他の更年期症状への影響を考えると、生活習慣の改善だけで不眠が解消しない場合には、体内リズムを整え自然な睡眠の実現が期待できるロゼレムのような薬剤を用いた治療も考慮すべきである。

1) 生殖・内分泌委員会報告より 日産婦誌51(12):1193-1204, 1999
 ※本剤の承認効能・効果は不眠症における入眠困難の改善です。

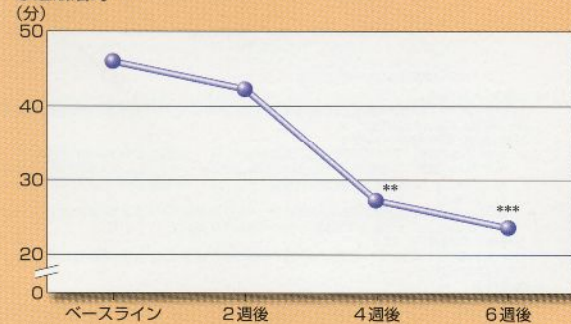
図1 The Greene Climacteric Scale (GCS) : 21項目をそれぞれ4段階で評価する

症 状		
1.胸がどきどきする	8.無関心である	15.頭痛がする
2.緊張する、神経質である	9.くよくよする、ゆううつになる	16.筋肉痛や関節痛がある
3.睡眠困難である	10.突然泣いてしまう	17.手や足の感覚がなくなる
4.興奮しやすい	11.怒りやすい	18.息苦しくなる
5.パニックになる	12.めまいがする	19.顔がほてる (ホットフラッシュ)
6.集中力がない	13.首や体がこる	20.寝汗をかく
7.疲れやすい、活力がわかない	14.体のしびれやうずきを感じる	21.性欲が低下している

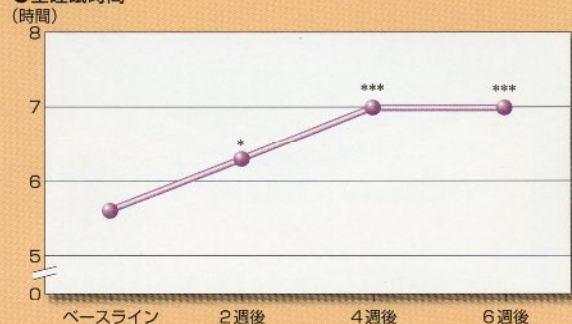
Greene JG.: Maturitas 29(1):25-31,1998一部改変

図2 ロゼレムの臨床効果

●睡眠潜時



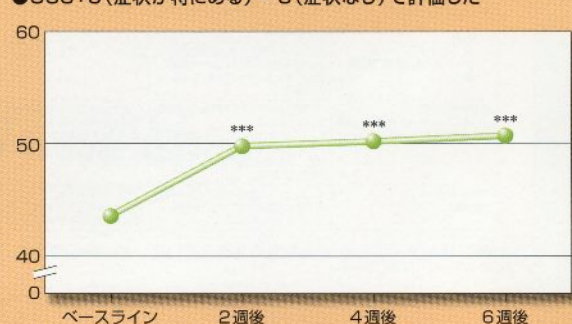
●全睡眠時間



●ホットフラッシュ・寝汗



●GCS: 0 (症状が特にある) ~ 3 (症状なし) で評価した



*: p<0.05 ***: p<0.001 (ベースラインとの比較)
 ボンフェローニ法解析

対 象: 睡眠潜時が30分以上の日が1週間のうち3日以上あり、全睡眠時間が6.5時間/日以下である日が2週間続いている閉経前後の40~65歳の女性20例
 方 法: ロゼレム8mgを6週間、毎日夜に服用したうえで睡眠日誌を記録してもらい、ベースライン時、投与2、4、6週間後にはGCSなどを用いて質問し、各症状について推移を検討した。

有害事象: 8例に認められ、主なものは頭痛(4例)、日中の倦怠・もうろう感(3例)等であった。

Dobkin RD, et al.: Menopause Int. 15(1):13-18,2009より作図

ロゼレム®錠8mgの概要

〔詳細は添付文書等をご参照ください。禁忌・使用上の注意の改訂に十分ご注意ください。〕

承認番号	薬価収載	販売開始
** 22200AMX00295	2010年6月	2010年7月

販売名	和名	ロゼレム®錠8mg	洋名	Rozarem® Tablets 8mg.	日本標準商品分類番号	87119
一般名	和名	ラメルテオン	洋名	Ramelteon [JAN]	薬効分類名	メラトニン受容体アゴニスト

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。〕
- (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）

効果・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物等による不眠症治療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、必要性を十分に判断した上で慎重に行うこと。	

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>
	<ol style="list-style-type: none"> (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、濃然と投与しないこと（「重要な基本的注意」の項参照）。 (2) 本剤は、就寝の直前に服用させること。また、服用して就寝した後、睡眠途中において一時的に起床して仕事等をやる可能性があるときには服用させないこと。 (3) 本剤は食事と同時に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。〕 	

使用上の注意	<ol style="list-style-type: none"> 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） <ol style="list-style-type: none"> (1) 軽度から中等度の肝機能障害のある患者〔本剤は主に肝臓で代謝されるため、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある（【禁忌】の項参照）。〕 (2) 高齢者（高齢者への投与の項参照） (3) 高度の睡眠時無呼吸症候群患者〔これらの患者に対する使用経験がなく、安全性は確立していない。〕 (4) 脳に器質的障害のある患者〔これらの患者に対する使用経験がなく、安全性は確立していない。〕 2. 重要な基本的注意 <ol style="list-style-type: none"> (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、濃然と投与しないこと。またその後も定期的に本剤の有効性及び安全性を評価した上で投与継続の要否を検討すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照） (3) 本剤の投与により、プロラクチン上昇があらわれることがあるので、月経異常、乳汁漏出又は性欲減退等が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 3. 相互作用 <p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 併用禁忌（併用しないこと） 	<ol style="list-style-type: none"> 4. 副作用 <p>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。</p> <p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 重大な副作用 <p>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。</p> <p>注1）外国での市販後の報告による</p> (2) その他の副作用 <table border="1"> <tr> <td></td> <td>0.1～5%未満</td> <td>頻度不明</td> </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²⁾</td> </tr> <tr> <td>5) その他</td> <td>倦怠感</td> <td></td> </tr> </table> 		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	
		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																			

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フルボキサミンマレイン酸塩（ルボックス、デプロメール）	本剤の最高血中濃度、AUCが顕著に上昇するとの報告がある。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。

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。		
CYP1A2阻害剤 キノロン系抗菌薬等	本剤の作用が強くなる可能性がある。	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。
CYP2C9阻害剤 マクロライド系抗菌薬（アズロギン、クラリスロマイシン） 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。		
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	本剤の作用が強くなる可能性がある。	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。
CYP誘導剤 リファンピシン（結核治療薬）等	本剤の作用が減弱する可能性がある。	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。

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。
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、骨格変異等の奇形性が見られている。〕
 - (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。
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シートの破損により、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年間連続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/日以上に於いて肝腫瘍の発現増加がみられた。また、ラットに2年間連続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。

組成・性状	本剤は1錠中ラメルテオン8mgを含有するうすいだいだいの黄色のフィルムコーティング錠である。	<table border="1"> <tr> <th rowspan="2">識別コード</th> <th colspan="3">形状</th> <th rowspan="2">直径 (mm)</th> <th rowspan="2">厚さ (mm)</th> </tr> <tr> <th>上面</th> <th>下面</th> <th>側面</th> </tr> <tr> <td>157</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>7.1</td> <td>3.6</td> </tr> </table>	識別コード	形状			直径 (mm)	厚さ (mm)	上面	下面	側面	157				7.1	3.6
	識別コード			形状					直径 (mm)	厚さ (mm)							
上面		下面	側面														
157				7.1	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																	

取扱の注意	注意：注意—医師等の処方せんにより使用すること 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。）
-------	------------------------------------	---

包装	100錠（10錠×10）、140錠（14錠×10）、500錠（バラ）
----	------------------------------------

ROZ-5 〔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、2011年6月末日までは、1回14日分を限度とした投薬しか認められない。〕 **2010年7月改訂（第4版）、*2010年6月改訂（下線部は最新改訂箇所）

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
http://www.takeda.co.jp/