

睡眠相後退症候群の治療でラメルテオン(ロゼレム®錠 8mg)をご処方される際の参考資料

先生方各位

2017.11.11

睡眠リズム障害患者会 Rhythm and Sleep

日頃、睡眠リズム障害の患者のご加療を賜りましてありがとうございます。

現在日本においては「睡眠リズム障害における入眠困難、覚醒困難」を適応とした承認薬がなく、諸外国で標準的に使用されるメラトニンも国内未承認のため、代替として、メラトニン受容体作動薬のラメルテオン(ロゼレム®)が利用されているのが実情かと存じます。

この際、ロゼレム®錠 8mg は、リズム障害(特に睡眠相後退)の治療に関しては、一般的な用法用量である「1錠眠前投与」として使用すると有意な治療効果が出ない可能性が高いことが知られており、参考として本資料を掲載させていただきます。

## 内容

- ・1錠を投与しないでください。多くとも1/2錠以下の量での投与をご検討ください。
- ・「眠前投与」「不眠時頓用」として処方せず、「20時」などと時刻指定をしてください。

### (1) 用量

1錠を利用すると多すぎて効かない可能性が示唆されています。

多くとも1/2錠で投与すべきであり、可能であればそれ以下の量での投与をご検討ください。既存研究では1mg(1/8錠)でも十分な効果が確認されており、逆に、8mg(1錠)では有意な効果が確認されません(Richardson et al 2006, Neubauer 2008)。

【受容体活性】 リズム調整作用にはメラトニンのML<sub>2</sub>受容体が関与しますが、ラメルオンおよびその活性代謝物は体内において生理的メラトニンに対して、それぞれ17倍と、0.6倍程度の、ML<sub>2</sub>アゴニスト活性を持ちます(2016 西山)。

【血中濃度】 ラメルテオンおよびその活性代謝物は服用後1時間前後で最大血中濃度(C<sub>max</sub>)に達し、それぞれ1,000~1,500pg/mL、50,000pg/mL程度の濃度に達します。

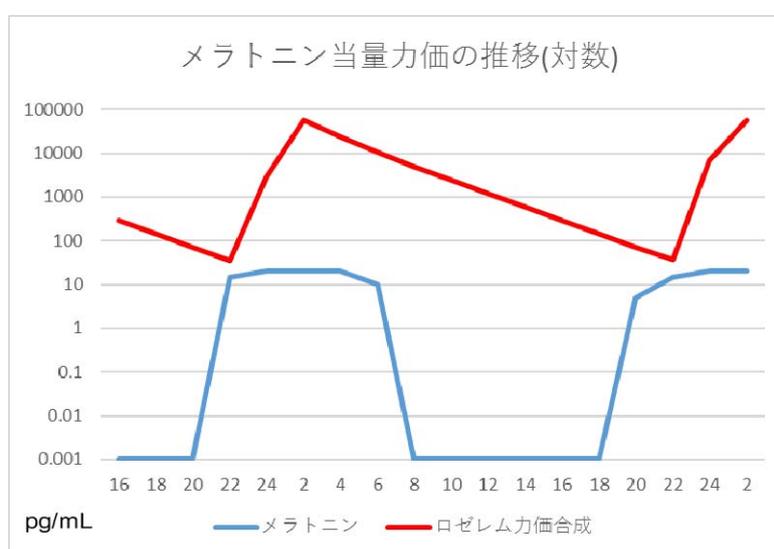
【半減期】 ラメルテオンおよびその代謝物の半減期はそれぞれ約1時間と約2時間であり、12時間経過後にはそれらの血中濃度は1pg/mL以下、800pg/mL程度であると考えられます。24時間後の活性代謝物の血中濃度は10pg/mL程度であると考えられます。

【生理的メラトニンの推移】 生理的メラトニンは日中にはほぼ検出されず、日没後(低照

度環境下)の 20~21 時頃から分泌が開始され、夜明け頃に消失します。この際、ピーク濃度は年齢によって大きく異なるものの、10~100pg/mL 程度の分布を示します。

【何が問題か】 すなわち、たとえば夜の 24 時にロゼレム錠 8mg を 1 錠内服すると、翌日の正午 12 時に、通常の体内での夜間ピークをはるかに上回る ML<sub>2</sub> 受容体刺激作用が起きることになります。トラフ値ですら生理的なメラトニンの ML<sub>2</sub> アゴニスト活性を上回る可能性があります。「暗闇のホルモン」と呼ばれるメラトニンにおいて、受容体が日中にも活性化してしまうことは、リズム作用上望ましくない効果をもたらすリスクがあり、1 錠投与で有意な睡眠相前進効果が現れないことの原因である可能性があります。

図: 1 錠を投与すると全地点で ML<sub>2</sub> の生理的メラトニン活性を上回るリスクがある



## (2) 投与タイミングの問題

生理的にはメラトニンは毎日ほぼ一定の時刻で分泌されており、これが攪乱された状態は内的あるいは外的脱同調を招くリスクがあります。また、DLMO と呼ばれる、体内で生理的にメラトニンが分泌される時刻に対してどのくらいの時間差で外部からメラトニン受容体を刺激するかによって、体内リズムの位相変移作用が変わるため、毎日異なるような時間にロゼレムを投与すると、睡眠覚醒リズムが一定しないリスクや、体調不良を招いてしまう(人為的に時差ボケを作り出してしまう)リスクがあります。「不眠時頓用」という処方をする、相当程度ばらつく時間に患者が薬剤を服用してしまいます。「眠前投与」でもばらつく可能性があります。このため、曖昧な用法指定ではなく、服用においては時刻指定を行うことが望まれます。

一方、何時に服用するべきかについてはコンセンサスが必ずしも得られておりません。DLMO は多くの場合には 20~21 時ですが、個人差があり、特に自閉症スペクトラム障害においては顕著に位相が変移する場合があることが知られています。また、睡眠相後退型

のリズム障害(DSPS)を有していても、必ずしも DLMO が後退していない場合があります (Kruithof 2010, Nagtegaal 1998)。後退していたとしても、睡眠相の後退の時間幅と 1:1 で対応するわけではなく、現在のところ直接測定せずに DLMO を類推できる方法は存在しません。

下図の通り、メラトニンは DLMO の 3 時間前に投与すると、リズムの位相前進作用が最大化されます。おおむね DLMO-0~-6 時間程度であれば前進作用が期待できる一方で、DLMO の 6 時間以降に投与してしまうと逆に位相が後退します。

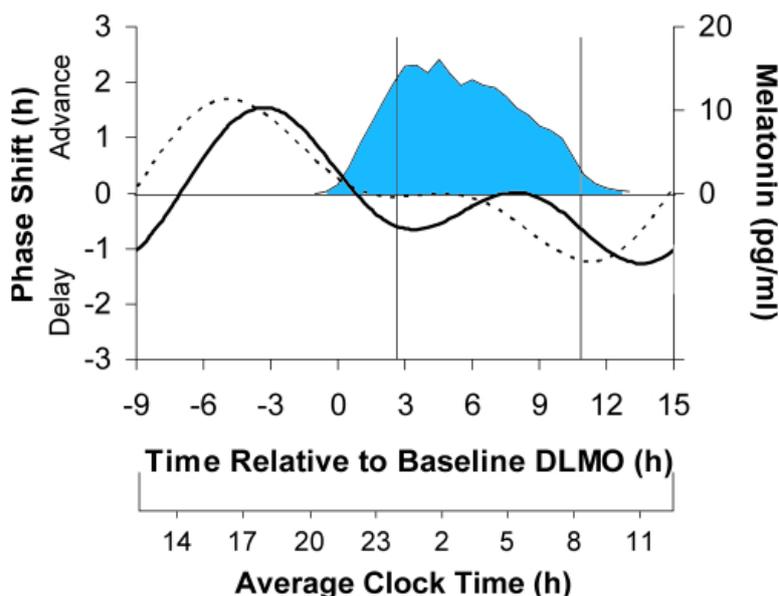


図: メラトニンの投与時刻とリズムの phase response curve (Burgess et al 2010)

「眠前投与」と指定することによる、もう一つの問題がここにあります。重度の DSPS の場合、「眠前」服用が午前 8 時になってしまうような場合があります。仮にこの患者の DLMO 自体は正常で 20 時だった場合には、最も位相後退してしまうタイミングでロゼレムを投与してしまい、より重症化させてしまうリスクがあります。

### (3) 展望

患者会の研究として現在発表準備中のデータではありますが、「1/4 錠以下の少量をまず 20~21 時に投与し、2~4 週間経過後に、効果が不十分であれば、徐々に(1 週間に-1 時間のペースで)投与時刻を前倒ししていく」という投与方法が効果的である可能性があります。本情報を処方方の参考にして頂ければ幸いです。

監修 睡眠リズム障害患者会 Rhythm and Sleep (R&S)  
 理事/医師 志村哲祥  
 A. Shimura M.D., Ph.D.