

◎ロゼレム錠, ○ラメルテオン錠 [内]

【重要度】 【一般製剤名】ラメルテオン (U) Ramelteon 【分類】睡眠導入剤 [メラトニンMT1・MT2受容体作動薬]

【単位】◎8mg/錠

【常用量】1回8mg

【用法】寝る前(空腹時) ■投与開始2週間後を目処に入眠困難に対する有効性を評価

【透析患者への投与方法】Cmax, AUC, Tmax, t1/2のパラメータは健常人と同様であり減量の必要なし(1)

【その他の報告】透析患者での夜間のメラトニンサージが消失する例が多いため睡眠覚醒リズムを改善できない可能性(岩田菜津美, 他: 第58回日本透析医学会 2013)

【保存期CKD患者への投与方法】Cmax, AUC, Tmax, t1/2のパラメータは健常人と同様であり減量の必要なし(1)

【特徴】入眠困難の改善に用いる。メラトニンMT1およびMT2受容体に対する選択的アゴニスト。鎮静作用や抗不安作用によらない睡眠導入剤。服用から1週間後くらいに効果が発現しはじめ, 3か月後くらいに最大効果が得られるので, 有効性判定は2~4週後に行う。

【主な副作用・毒性】傾眠, 頭痛, 悪夢, 倦怠感, 浮動性めまい, アナフィラキシー, 発疹, 便秘, 悪心, プロラクチン上昇など

【安全性に関する情報】自動車運転禁止(1) 自己免疫性肝炎の症例(Fourman LT, et al: J Clin Gastroenterol 2013 PMID: 23632362)

【吸収】食後投与では吸収率が低下するので空腹時に投与する(1) 【ka】未変化体: 2.6±1.6/hr, M-2: 1.8±0.7/hr(1)

【F】未変化体のBAは1.77%(1)であるが, 初回通過効果により主にM-2となり薬効を発揮する(1) 初回通過効果を受け1.8%(U)

【tmax】未変化体: 0.5~0.75hr, M-2: 0.75~1hr(1)

【代謝】消化管吸収後に肝で初回通過効果を受ける(1) 肝で主にCYP1A2で代謝され, 2Cや3A4も一部関与(1) M-2の活性は未変化体の1/17であるが, Cmac, AUCは未変化体の80倍程度高い(1) M-2の生成およびM-2の代謝にはCYP3A4が関与する(1) 酸化により代謝され, 水酸化体とカルボニル体に変換されグルクロン酸抱合を受ける(U) 主代謝物M-2の未変化体に対する活性はM1受容体に対して1/5, M2受容体に対して1/10であるが, AUCは未変化体の20~100倍高い(U) M-2は5-HT2B受容体に弱い親和性を有する(U) M-2以外の代謝物には活性がない(U)

【排泄】尿中に未変化体は排泄されない(1) 尿中回収率84% [96hrまで]でM-2としては0.03%(1) 尿中回収物の分析は十分ではなく, グルクロン酸抱合体の含有率は不明(1) 尿中に84%回収され, 未変化体は1%未満(U) 無尿患者でのグルクロン酸抱合体の腸肝循環の影響は未変化体のデータを見る限り無視できるだろう(5)

【CL】未変化体: 89±49L/min, M-2: 0.73±0.37L/min(1) 健常成人883mL/min/kg, 高齢者384mL/min/kgであるが薬効への影響は認めない(Greenblatt DJ, et al: J Clin Pharmacol 47:485-96, 2007)

【t1/2】未変化体: 約1hr, M-2: 約2hr(1) 未変化体: 1~2.6hr, M-2: 2~5hr(U) 健常成人: 1.3hr, 高齢者: 1.9hrであるが薬効への影響は認めない(Greenblatt DJ, et al: J Clin Pharmacol 47:485-96, 2007) 【ke】未変化体: 0.82±0.25/hr, M-2: 0.36±0.11/hr(1)

【蛋白結合率】85~88%(1) 82%(U) 70% [Alb](U)

【Vd】未変化体: 6445L/man (Vd/F), M-2: 117L/man(1) 73.6L/man(U)

【MW】259.34

【透析性】蛋白結合率が高いため, 除去されにくいと思われる(5) 資料なし(1)

【O/W係数】370 [1-オクタノール/buffer, pH7.0](1)

【相互作用】CYP1A2を阻害するフルボキサミンとの併用禁忌 [2C9, 2C19, 3A4阻害も関与している可能性](1) キノロン系抗菌薬などCYP1A2・2C9・3A4を阻害する薬剤との併用注意(1) フルボキサミンとの強力な相互作用には多量のCYP阻害作用が関与していることが誤解している(Obach RS, and Ryder TF: Drug Metab Dispos 38:1381-91, 2010)

【主な臨床報告】高齢者のせん妄の改善に効果がある可能性(Tsuda A, et al: Int J Psychiatry Med 2014 PMID: 25084796)
データは少ないが高齢者のせん妄に有効である可能性(Chakraborti D, et al: Am J Alzheimers Dis Other Demen 2015 PMID: 24946785)
急性期治療における高齢者入院患者のせん妄が抑制される可能性(のHatta K, et al: JAMA Psychiatry 2014 PMID: 24554232)
せん妄の予防目的投与には推奨できるほどのデータがない(Walker CK, et al: Ann Pharmacother 2017 PMID: 27539735)
譫妄予防効果に関するレビュー(Walker CK, et al: Ann Pharmacother 2016 PMID: 27539735)
せん妄の予防目的投与には推奨できるほどのデータがない(Walker CK, et al: Ann Pharmacother 2017 PMID: 27539735)
せん妄予防効果の結果は一貫していない(Asleson DR, et al: Aging Med (Milton) 2020 PMID: 32666028)
胃癌術前8日前から退院時までの8mg/日投与は術後せん妄予防に有用である可能性(Honda S, et al: Surg Today 2020 PMID: 32642823)
LDL-CおよびHDL-Cを低下(Torii H, et al: Biol Pharm Bull 2018 PMID: 30504680)

【備考】就寝前に強い光に当たらないようにするのが望ましい。欧州では有効性の証明が不十分との理由から申請が取り下げられている[2011.10.7](1)
血清中でメラトニンはAAGと高い親和性で結合する(Morin D, et al: Pharmacology 1997 PMID: 9380773)
透析患者における夜間のメラトニン分泌サージは, 健常人に比べ低下している(Karasek M, et al: Neuro Endocrinol Lett. 2002 PMID: 12019361)
透析患者では, 健常人に比べ, 午前中のメラトニン血中濃度低下が小さく緩徐である(Vaziri ND, et al: Artif Organs 1993 PMID: 8240068)
透析患者にメラトニンを投与すると睡眠パラメータが有意に改善(Koch BC, et al: Br J Clin Pharmacol 2009 PMID: 19076157)

【更新日】20241009

※正確な情報を掲載するように努力していますが、その正確性、完全性、適切性についていかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。本サイトは自己の責任で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当院でいかなる責任も負わないものとします。最新の情報については各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認ください。

※本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。