

薬物相互作用 (38—新規睡眠薬：ラメルテオン、 スボレキサントの相互作用)

久保和子, 江角 悟, 北村佳久, 千堂年昭*

岡山大学病院 薬剤部

Drug interaction

(38. Combination with novel hypnotic drugs : ramelteon and suvorexant)

Kazuko Kubo, Satoru Esumi, Yoshihisa Kitamura, Toshiaki Sendo*

Department of Pharmacy, Okayama University Hospital

はじめに

現在臨床で多くの睡眠薬が不眠症治療に用いられている。これまで、睡眠薬の中心はベンゾジアゼピン系薬物と、構造上ベンゾジアゼピン骨格を有さない非ベンゾジアゼピン系睡眠薬が主流であり現在も広く使用されている。しかしながら、これらの薬物はいずれも A 型 γ -アミノ酪酸受容体 (GABA_A 受容体) のベンゾジアゼピン結合部位に結合し、GABA 神経伝達を増強する点で同質の薬物である。そこで本稿では、ベンゾジアゼピン系睡眠薬および非ベンゾジアゼピン系睡眠薬をベンゾジアゼピン受容体作動薬 (BZ 受容体作動薬) と呼称する。BZ 受容体作動薬は、即効性の睡眠導入作用や広い血中濃度安全域を有し、非専門医でも使用しやすい薬物として広く用いられるようになった。しかしながら、常用量でも耐性や依存性を形成することや奇異反応 (脱抑制) やせん妄、持ち越し効果などの副作用が問題となる¹⁾。

また、日本老年医学会から公表さ

れた高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015では BZ 受容体作動薬を「使用を控えるべき薬剤」の1つに挙げている。高齢者では、BZ 受容体作動薬に対する感受性が高まるとともに代謝・排泄が遅延し、認知機能の低下、転倒・骨折やせん妄などの副作用が現れやすい。BZ 受容体作動薬のうち、 $\alpha 1$ サブタイプ選択性の高い非ベンゾジアゼピン系薬物はサブタイプ選択性の低い薬物と比較して筋弛緩作用が弱く高齢者に用いやすいと考えられているが、実際には転倒、骨折リスクの上昇が報告されており、海外の高齢者薬物療法に関するガイドラインは、非 BZ 系薬剤を高齢者に対して使用を避けるべき薬物に含めている。

このような状況の中、新しい作用機序を持つメラトニン受容体作動薬；ラメルテオン (ロゼレム[®]) やオレキシン受容体拮抗薬；スボレキサント (バルソムラ[®]) が登場した。メラトニン受容体作動薬であるラメルテオンは、これまでの睡眠薬とは全く作用機序が異なり、BZ 受容体作動薬でみられた脱抑制 (奇異反応) やせん妄などの副作用が生じにくい可能性がある。また、高齢者においてはプラセボと比較して睡眠潜時の短縮に有意差を認めないとするメタ解析の報告もある²⁾。さらに、オレ

キシン受容体阻害作用を有するスボレキサントは、海外データでは高齢者の入眠や睡眠持続効果が確認されている³⁾。しかし、ラメルテオンやスボレキサントは開発の段階から気を付けるべき相互作用が報告されている。高齢者では加齢に伴う種々の疾患に対する多剤併用療法が行われている場合があり、相互作用による有害事象の増加には十分注意する必要がある。そこで本稿では、新しい睡眠薬であるメラトニン受容体作動薬およびオレキシン受容体拮抗薬の特徴、特に薬物相互作用について概説する。

メラトニン受容体作動薬；ラメルテオン (ロゼレム[®])

メラトニンは、脳の松果体においてトリプトファンからセロトニンを経て合成されて分泌されるホルモンである。メラトニン受容体には主に 1 型 (MT₁) と 2 型 (MT₂) の 2 種類が存在し、異なる機能を有すると考えられている。MT₁ 受容体は視交叉上核領域を含む視床下部や大脳皮質、海馬、小脳、角膜などに分布し、MT₁ 受容体の刺激により視交叉上核の神経活動を抑制することで催眠作用を示すと考えられている。一方、MT₂ 受容体は網膜、海馬、視交叉上核、小脳などに分布し、概日リ

平成29年1月10日受理

*〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1

電話：086-235-7640

FAX：086-235-7794

E-mail：sendou@md.okayama-u.ac.jp

リズムの調節に関与する⁴⁾。

2010年に上市されたラメルテオン（ロゼレム[®]）は、MT₁ および MT₂ 受容体に対する非特異的メラトニン受容体作動薬であり、睡眠－覚醒リズムを調節する「体内時計（概日リズム）機構」に重要な役割を果たしているメラトニンの催眠作用に着目した不眠治療薬である。ラメルテオンの各受容体に対する親和性は、メラトニンに比べてそれぞれ5倍および3倍以上であると報告されている⁵⁾。「不眠症における入眠困難の改善」に適応を持っている。

ラメルテオンの副作用として、プロラクチン上昇の報告がある。慢性不眠症患者を対象とした海外の臨床試験⁶⁾では、ラメルテオン16mgを投与された女性被験者の血中プロラクチン値が投与前と比較して有意に上昇させることが報告されている。本

報告で用いられてラメルテオンの投与量は国内の承認用量の倍であり、かつプロラクチンの上昇量は $4.9 \pm 1.32 \text{ ng/mL}$ とわずかであるため臨床用量では血中プロラクチンに影響しないかもしれない。しかしながら、抗精神病薬などプロラクチン上昇を招く他の薬剤と併用することで過度にプロラクチンが上昇し、月経異常、乳汁漏出または性欲減退等の症状が認められる可能性がある⁷⁾。

ラメルテオンの主な代謝酵素はCYP1A2であり、CYP2CサブファミリーおよびCYP3A4もわずかに関与している。そのためCYP1A2、CYP2C9、CYP2C19およびCYP3A4を阻害・誘導する薬剤との併用は注意が必要である。特に、CYP1A2を強く阻害するフルボキサミンマレイン酸塩200mgとラメルテオン8mgとの併用により、本剤未変化体の最高

血中濃度（C_{max}）および血中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-inf}）は、本剤単独投与時と比較し、それぞれ約2,700%および約8,200%増加している⁷⁾ため、併用禁忌となっている。うつ病患者では睡眠障害が併存し睡眠薬の処方が必要となるケースが多いことから、注意すべき相互作用といえる。

このほか添付文書には、表1に示すように、CYP1A2阻害作用を有するキノロン系抗菌薬等、CYP2C9阻害作用を有するフルコナゾール（アゾール系抗真菌薬）等、CYP3A4阻害作用のある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）等と併用した場合にラメルテオンの作用が強く現れる可能性があり、併用注意の記載がある。また、リファンピシン（結核治療薬）等のようなCYP誘導剤により作用

表1 ラメルテオンの相互作用

薬剤名等	臨床症状	備考
【併用禁忌】（併用しないこと）		
フルボキサミンマレイン酸塩	ラメルテオンの血中濃度、AUCが顕著に上昇し作用が増強する可能性がある。	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。
【併用注意】（併用に注意すること）		
CYP1A2阻害剤 ニューキノロン系抗菌薬 メキシレチン 等	ラメルテオンの血中濃度上昇が予測される。	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。
CYP2C9阻害剤 フルコナゾール アミオダロン 等	ラメルテオンの血中濃度、AUCが上昇し本剤の作用が強くあらわれる可能性がある。	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 ケトコナゾール（アゾール系抗真菌薬）等	ラメルテオンの血中濃度、AUCが上昇し本剤の作用が強くあらわれる可能性がある。	ケトコナゾール（経口：国内未発売）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。
CYP誘導剤 リファンピシン（結核治療薬） 等	ラメルテオンの最高血中濃度、AUCが低下し作用が減弱する可能性がある。	リファンピシンが肝薬物代謝酵素を誘導することにより、血中濃度を減少させた報告がある。
アルコール（飲酒） 中枢神経抑制剤	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。	アルコールなどの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。

が減弱する可能性についても注意が必要である。添付文書に記載はないが、一般的にグレープフルーツはCYP3A4阻害作用、セイヨウオトギリソウはCYP3A4誘導作用を有し、喫煙はCYP1A2を誘導することが知られている。したがって、ラメルテオン処方時にはこれらの食物摂取や喫煙の有無をあらかじめ確認することが望ましい。吸収過程における薬物動態学的相互作用として、ラメルテオンは食事と同時または食直後に服用した場合、空腹時投与に比べ血中濃度が低下することがあるため、食事と服用との時間を空けるように指導しておくことも大切である。さらに薬力学的な相互作用として、他の睡眠薬同様、アルコールや中枢神経機能を抑制する薬物（抗うつ薬や抗コリン薬等）との併用は注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがあるので、アルコールとの併用は避け、中枢神経に作用する薬物と併用する場合には注意する必要がある。

オレキシン受容体拮抗薬；スボレキサント（ベルソムラ®）

オレキシンは、1998年に2つの研究グループによってほぼ同時に同定された、覚醒/睡眠を調整する重要な神経伝達物質（神経ペプチド）である^{8,9)}。オレキシン神経は視床下部や脳幹にある覚醒系神経（モノアミン神経やアセチルコリン神経）と密接に連絡し、神経終末のオレキシン量が覚醒時に最大になり睡眠時に最低になることから、オレキシンは覚醒の維持に重要な役割を有することが明らかになっている。オレキシン神経は、覚醒すべき時に覚醒系神経を活性化してバランスを覚醒に傾け、覚醒を維持していると考えられる⁵⁾。

オレキシン受容体には、オレキシン1（OX1）受容体とオレキシン2

（OX2）受容体が存在する。覚醒の維持には主にOX2受容体が関与し、マウスを用いた動物実験ではOX2受容体を欠損させるとナルコレプシー様症状を示すことが明らかにされている¹⁰⁾。さらに、OX1およびOX2受容体の同時欠損マウスではOX2受容体単独欠損マウスよりも重度のナルコレプシー様症状を呈することから、OX1受容体およびOX2受容体の双方に作用する薬物が優れた睡眠薬として期待されている。

2014年に上市されたスボレキサント（ベルソムラ®）は、OX1受容体およびOX2受容体の両方に可逆的に結合する選択的拮抗薬であり、オレキシン神経を抑制することにより睡眠を誘導する新規作用機序の薬剤として注目されている。スボレキサントは不眠症に適応を有し、成人にはスボレキサントとして1日1回20mgを、高齢者には1日1回15mgを就寝直前に経口投与する。二次性不眠症に対する本剤の有効性および安全性は確立されていない。ナルコレプシー又はカタプレキシーのある患者への投与は、症状を悪化させるおそれがあるため慎重な対応が必要である¹¹⁾。主な副作用は、傾眠、頭痛、浮動性めまい、疲労・倦怠感や悪夢・異常夢などが報告されている。

スボレキサントの主な代謝酵素はCYP3Aであり、CYP3Aを強く阻害する薬剤（イトラコナゾール、クラリスロマイシン、リトナビル、サキナビル、ネルフィナビル、ビラセプト、クリキシバン、テラプレビル、ボリコナゾール）との併用は、スボレキサントの血漿中濃度を顕著に上昇させるので禁忌である。CYP3Aを強く阻害するケトコナゾールと併用した場合、スボレキサントの血中濃度－時間曲線下面積（AUC）が著しく上昇（179%上昇）することが報告されている¹¹⁾。また、CYP3Aを

阻害する薬剤（ジルチアゼム、ベラパミル、フルコナゾール等）を併用する際には患者の状態を慎重に観察し、必要に応じて1日1回10mgへの減量を考慮する。一方、CYP3Aを強く誘導する薬剤（リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン等）との併用は、スボレキサントの代謝酵素であるCYP3Aを強く誘導し、スボレキサントの血漿中濃度を低下させ作用を減弱するおそれがある。スボレキサント（40mg単回）とリファンピシン（600mg 1日1回反復）を併用した際、スボレキサントのCmaxおよびAUCは64%および88%減少した（MSD社内資料）。さらに、スボレキサントは薬物排出トランスポーターの1つであるP糖蛋白（腸管）への弱い阻害作用を有するため、P糖蛋白基質であるジゴキシンの血漿中濃度を上昇させる。実際にスボレキサント（40mg 1日1回反復）とジゴキシシン（0.5mg単回）を併用した臨床試験の結果では、ジゴキシンのCmaxおよびAUCは21%および27%増加したことが報告されている（MSD社内資料）。ジゴキシシンは血中濃度の治療域が狭い薬剤であるため、ジゴキシシン血中濃度をモニタリングし、わずかな血中濃度の変動にも注意する必要がある。薬力学的相互作用として、アルコール（飲酒）は精神運動機能の相加的な低下を生じる可能性がある。中枢神経抑制剤（フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体等）との併用は、中枢神経系に対する抑制作用を増強させるおそれがあるため、慎重投与である。その他、空腹時と比較して食後に投与した場合、スボレキサントの血中濃度が低下する可能性がある。これらの相互作用を表2にまとめた。

おわりに

本稿では、新しい作用機序を持つ

表2 スボレキサントの相互作用

薬剤名等	臨床症状	備考
【併用禁忌】（併用しないこと）		
CYP3A の強い阻害剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン HIV プロテアーゼ阻害剤 等	本剤の作用を著しく増強させるおそれがある。	スボレキサントの代謝酵素である CYP3A を強く阻害し、スボレキサントの血漿中濃度を顕著に上昇させる。
【併用注意】（併用に注意すること）		
アルコール（飲酒） 中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体 バルビツール酸誘導体 等	精神運動機能の相加的な低下を生じる可能性がある。	スボレキサントおよびこれらの薬物は中枢神経系に対する抑制作用を有するため、相互に作用を増強させるおそれがある。
CYP3A を阻害する薬剤 ジルチアゼム ベラパミル フルコナゾール 等	傾眠、疲労等の本剤の副作用が増強するおそれがある。	スボレキサントの代謝酵素である CYP3A を中等度に阻害し、スボレキサントの血漿中濃度を上昇させる。併用する際には1日1回10mgへの減量を考慮する。
CYP3A を強く誘導する薬剤 リファンピシン カルバマゼピン フェニトイン 等	本剤の作用を減弱させるおそれがある。	スボレキサントの代謝酵素である CYP3A を強く誘導し、スボレキサントの血漿中濃度を低下させる。
P 糖蛋白の基質薬剤 ジゴキシン シクロスポリン、タクロリムス ドキシソルビシン、ビンクリスチン 等	P 糖蛋白基質薬剤の血漿中濃度を上昇させるおそれがある。	スボレキサントは P 糖蛋白阻害作用を有する。必要に応じて血中濃度モニタリングを実施する必要がある。

メラトニン受容体作動薬ラメルテオンおよびオレキシン受容体拮抗薬スボレキサントの特徴や薬物相互作用について概説した。BZ 受容体作動薬は、持ち越し効果、記憶障害、ふらつき・転倒、依存性などの BZ 受容体作動薬による有害事象の発現には用量反応関係があると考えられている。BZ 受容体作動薬の処方ガイドラインでは、耐性と依存形成のリスクを避けるため、2～4 週間以内の短期使用にとどめるよう推奨されている。こうした事実から、諸外国では BZ 受容体作動薬の処方抑制施策が導入され、それらの有用性が評価されてきている¹²⁾。また、日本国内においても、2012年度診療報酬改定より睡眠薬および抗不安薬の減算規定が新設され、2014年度の改定ではその内容はさらに強化された。現在睡眠薬に関しては3 剤以上処方した場合、減算対象となり¹³⁾、睡眠薬処

方の適正化が求められている。メラトニン受容体作動薬、オレキシン受容体拮抗薬が上市され、不眠症治療の選択肢が広がった。不眠のタイプにあわせて、適切な薬剤を選択し、薬物相互作用を十分に確認したうえで有効性および安全性の高い薬物療法が実施されることが期待される。

文 献

- 1) 藤木通弘, 神林 崇, 清水徹男: 睡眠薬～オレキシン受容体拮抗薬: 新しい不眠症治療薬～. 医薬ジャーナル (2014) 50, 267-272.
- 2) Liu J, Wang LN: Ramelteon in the treatment of chronic insomnia: systematic review and meta-analysis. Int J Clin Pract (2012) 66, 867-873.
- 3) Citrome L: Suvorexant for insomnia: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved hypnotic – what is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? Int

J Clin Pract (2014) 68, 1429-1441.

- 4) 内山 真, 金野倫子: 治療薬を使いこなす メラトニン受容体アゴニスト (特集 徹底理解! 不眠症の薬物療法管理). 月刊薬事 (2014) 56, 511-516.
- 5) 杉山正康: 新版薬の相互作用としくみ, 日経 BP 社, 東京 (2016) p377.
- 6) Richardson G, Wang-Weigand S: Effects of long-term exposure to ramelteon, a melatonin receptor agonist, on endocrine function in adults with chronic insomnia. Hum Psychopharmacol (2009) 24, 103-111.
- 7) ロゼレム[®]錠 8 mg 医薬品インタビューフォーム (第 6 版), 武田薬品工業株式会社, 東京 (2016).
- 8) Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, Williams SC, Richardson JA, Kozlowski GP, Wilson S, Arch JR, Buckingham RE, et al.: Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. Cell (1998) 92, 573-585.

- 9) de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao X, Foye PE, Danielson PE, Fukuhara C, Battenberg EL, Gautvik VT, Bartlett FS 2nd, Frankel WN, van den Pol AN, et al. : The hypocretins : hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. Proc Natl Acad Sci USA (1988) 95, 322-327.
- 10) 櫻井 武：オレキシンの機能とオレキシン受容体拮抗薬の作用（特集 高齢者の睡眠障害Ⅳ．高齢者睡眠障害の治療 薬物療法）．日本臨床（2015）73, 1023-1030.
- 11) バルソムラ[®]錠15mg・20mgインタビューフォーム（第6版），MSD 株式会社，東京（2016）.
- 12) 奥村泰之：ベンゾジアゼピン受容体作動薬に対する処方抑制施策の国際動向．月刊薬事（2016）58, 1895-1901.
- 13) 「診療報酬の算定方法の一部改正に伴う実施上の留意事項について」（平成28年3月4日保医発0304第3号）の疑義解釈資料．