

ベルソムラ®とオレキシント

先日、ある薬局のメーカー学習会に参加した際に①ベルソムラは頓用でも効果があるのか、②ベルソムラはしばらく服用していないと効果が十分にでないという質問がでました。今回はこのあたりのお話。

1) 序章

睡眠と覚醒は体内時計機構と恒常性維持機構の二つによって制御されていますが、睡眠系に関わる体内物質としてはメラトニン、GABA、ガラニンなどが知られ、覚醒系に関わる体内物質ではオレキシシ、セロトニン、ヒスタミン、副腎皮質ホルモン、アセチルコリンなどが知られています。

ベルソムラ®(スボレキサント)は覚醒系に関わるオレキシシと拮抗することで睡眠導入を誘導してくれる薬剤になります。

2) オレキシシの1日の分泌サイクル

オレキシシを分泌する神経細胞(ニューロン)は視床下部にほぼ限局されており、夜間になると分泌が減少し睡眠を誘導し、朝になると分泌が増加して覚醒につながります。右図はオレキシシ分泌サイクルを示したものです。縦軸がオレキシシ受容体への占有率、横軸が時間軸になります。

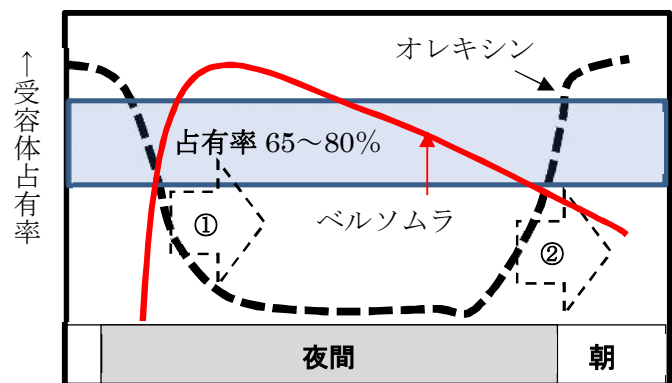
オレキシシ受容体の7~8割がオレキシシで占有されると覚醒機構が働き、約7割を切ると覚醒機構が弱まるという図になります(実践薬学より改変)。不眠症の方はおそらく黒点線矢印①のようにオレキシシの下がり方が夜中にずれてしまっていて中々眠りにつけないことが推察されます。

- ベンゾジアゼピン系睡眠剤の中間作用型では日中でも血中濃度がある程度保たれているにもかかわらず、すべての人で眠気が起きないのは、日中ではオレキシシを始めとする強力な覚醒機構が存在するためとされています。

3) ベルソムラの作用機序

そのような不眠症の方にベルソムラを投与しますと、その血中濃度が徐々に上がり、やがてオレキシシ受容体を占拠するようになります。オレキシシは下降線、ベルソムラは上昇線なので占有率がやがて7~8割を越えてオレキシシの作用を打ち消し覚醒機構が弱まり自然の眠りに導いてくれるという機序になります。

一方、ベルソムラの半減期は10~12時間と比較的長く、朝起きた時にはまだ半分以上の薬が体の中に残ったままになっています。しかし体内物質オレキシシの分泌が朝にかけて一気に増えてくるためベルソムラが血中に残っていてもオレキシシの占有率が勝るため覚醒に導いてくれます。従って、ベルソムラによる持ち越し効果(日中の眠気)は非常に少ないとされています。しかし体内サイクルには個人差があるためオレキシシの分泌が黒矢印②のように午前中へずれる、もしくはベルソムラの半減期が個人差で長くなっているような患者さんですとベルソムラの影響が残り持ち越し効果につながります。現に日中の眠気を訴える患者さんもおられるわけです。



4) ベルソムラの体内動態の確認

①目覚めた時のベルソムラの残存量

血中濃度半減期が **12時間**、最高血中濃度到達時間1時間という数値を利用し、服用してから朝目覚めるまでに **7時間** とすると、目が覚めた時は最高血中濃度からどれ位下がっているかの式が次式で

$$C_{7h} = C_{max} \times e^{-0.693 \div 12 \times (7-1)} = 0.71 \times C_{max} \quad \text{となります。}$$

つまり3)項でも記載したように朝起き時には最高血中濃度の **7割近く** ものベルソムラが体の中に存在しているわけです。

②定常状態の有無

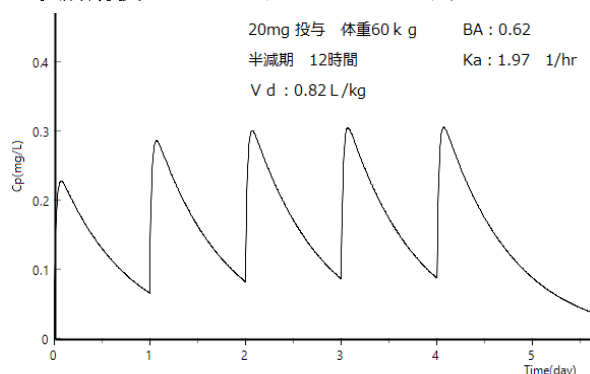
投与間隔を半減期で割った時の値が3以下なら定常状態あり、4以上なら定常状態がない(次の投与の時に体内に薬がほぼ無い)と言えますので、

投与間隔 24時間 ÷ 半減期 12時間 = **2 ≤ 3** なので **定常状態がある薬** になります。

いつ定常状態に達するかというと投与してから **4~5半減期後** になりますから48時間から60時間後になり、大体 **2~3日のうちには定常状態** に達することになります。

添付文書でも3日までには定常状態に達するという記載もあり **理論値とよく合致** します。

インタビューフォームの薬物動態パラメーターと Qflex シミュレーションソフトを利用した血中濃度のモデル図は右のようになります。2日を過ぎるとほぼ定常状態に達していることが分かります。



③蓄積係数について

蓄積係数とは定常状態の時の最高血中濃度 C_{ssmax} が単回投与した時の C_{max} の何倍あるかを示したものです。次のような理論式で表せます。 τ は投与間隔でここでは24時間。

$$\text{蓄積係数} = 1 / (1 - e^{-(0.693 \div \text{半減期}) \times \tau}) \quad \text{同様にして算出すると 1.33}$$

つまり定常状態での C_{max} は単回投与時の **1.33倍** になります。添付文書にも蓄積係数の値が明記されており、1.21~1.6(中間 **1.4**) となっており、 **理論結果とほぼ合致** しています。②と合わせて理論結果と一致するとは **ベルソムラは素直な薬?** のようです。

①の時の式を応用して翌日の投与直前の血中濃度を求めると $C_{ssmin} = 0.25 \times C_{ssmax}$ となりベルソムラ血中濃度は連日投与すると単回投与 C_{max} の **0.33倍~1.33倍** の間を往復するパターンとなるはずです。

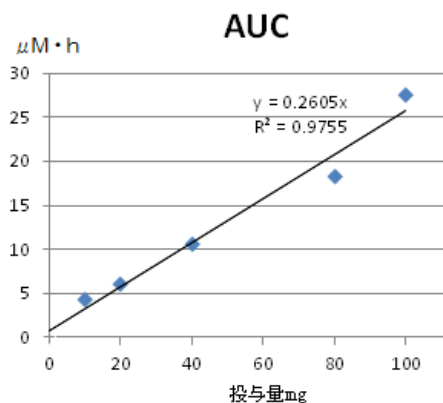
④線形性について

外国人のデータになりますが、1回10mgから100mgを投与した際の C_{max} や AUC のデータがあります。AUC で代表すると投与量と AUC の間には **線形性** の関係があります(右図)。

C_{max} でも同様の関係がありますから、投与量を倍にすると血中濃度が倍になるという典型的な薬のタイプだと解釈できます。やはりベルソムラは素直な薬のようです。

⑤代謝・排泄について

ベルソムラは主に CYP3A で代謝され主な代謝物薬理活性のある M9 になります。未変化体のベルソムラは分配係数 $\log D(\text{pH}7) = 3.73$ で脂溶性で脳内へ移行しやすいですが、M9 は水溶性を増しているため脳内へ移行できず実質的に薬理作用を示すのはベルソムラ本体のみと考えられます。一方未変化体の尿中並びに糞中への排泄率は1%未満、代謝物の66%が糞中、23%が尿中へ排



泄されるため、本剤は**肝消失型薬剤**と考えてよいでしょう。添付文書では**重度の肝障害患者では慎重投与**となっています。

5) 臨床効果

①ベルソムラは頓用でも効果があるのか

終夜睡眠ポリグラフを用いた日本人を含む国際臨床試験結果によると入眠時間短縮、中途覚醒時間短縮に第1日目の夜からプラセボと比べても有意に効果があったされています。メーカー説明会で配られたパンフレットには2種類の第三相試験結果を併合したデータをプラセボ群とベルソムラ群の2つに分けて比較していますが、平均値のみで95%信頼区間などは掲載されていません。

臨床試験 029 の結果から

(1)入眠までの時間短縮 (第一夜目)

プラセボ群と 15mg/20mg 群の最小二乗平均の差(95%CI) **-12.4(-20.7, -4.0) P=0.00392**

(2)中途覚醒時間短縮 (第一夜目)

プラセボ群と 15mg/20mg 群の最小二乗平均の差(95%CI) **-37.0(-45.1, -28.8) P<0.00001**

●95%信頼区間の範囲がすべてマイナス(入眠時間短縮)になっているので**第一夜目から有意な効果**が認められることが分かります。第一夜目は頓用に置き換えても良いのでベルソムラは**頓用でも効果はあり**となります。

②ベルソムラはしばらく飲まないとか効かないのか

メーカーさんの回答は明確ではありませんでしたが、ベルソムラはオレキシンとオレキシン受容体と**可逆的に、かつ拮抗的に**阻害します。ベルソムラが相対的にオレキシンより多くなり受容体占有率の8割を越すとベルソムラの効果が、逆にオレキシンが受容体占有率の8割を越すとオレキシンの効果が出てきます。ベルソムラを持続的に使うことによって**受容体の構造が変化して感受性が高まる**という話ではなさそうです。

ベルソムラの効果は**血中濃度に依存**すると考えると遅くとも定常状態の最高血中濃度に達した時に効果が出ると考えた方が合理的なようです。

ということで、ベルソムラは少なくとも**3日間服用**して定常状態に到達すれば効果はでるはずであるという結論になります。

もし効果が出ないとすると、その時の血中濃度が個人差で十分に上がっていない、もしくはその人にとって効果のでる血中濃度ではなくもっと高い血中濃度が必要だということになるだろうと思われます。

6) ちょっとしたお遊び (ここから先は私の妄想コーナーになります)

さきほどの①頓用で飲んだ人のうち、**何割くらいの人**で効果がでるのでしょうか？メーカーさんの資料ではこの辺りが読み取れません。おまけに、この種類の薬はプラセボ効果も結構あるので難しい問題です。そこで血中濃度と睡眠効果が単純に比例するとして遊んでみましょう・・・

(1)ベルソムラの定常状態の振れ幅

C_{max} で表現すると4) -③より

$0.33 \times C_{max} \sim 1.33 \times C_{max}$ でした。

(2)定常状態の平均血中濃度 C_{ssave}

定常状態の振れ幅のちょうど真ん中と考えればよいので

$C_{ssave} = 0.83 \times C_{max}$ になります。

(3)効果が出始める血中濃度を想定してみる

C_{max} をあまりに下回ると効果はないと考えられますので、

効果のでる最低血中濃度 = $C_{ssave} = 0.83 \times C_{max}$ とします。

(4)ベルソムラを飲んだ人が効果を現わす分布について

ベルソムラを飲むと**ほとんどの人 (86%程度)**としましょうか) で効果はでるでしょうが、中には効

果が出ない人もいるはずで、**血中濃度が上がらなくて効果がでない少数派の人たち（7%程度にしましょ）**、定常状態の最高血中濃度より**高い血中濃度でなければ効果がでない少数派の人たち（7%程度にします）**もいるはずで、これらの人達の分布を血中濃度に対して**正規分布**をすると考えます。

この正規分布は実は**平均値±1.5標準偏差(SD)**の範囲に入る人と入らない人で表現できます。

・効果の出る人の分布は(1)~(3)の考え方から

0.83×Cmax ~ 1.33×Cmax の範囲に86%(平均値±SD)が入ります。

・各値を整理すると

平均値：1.08×Cmax ←(0.83+1.33)÷2

標準偏差：0.17×Cmax ←(1.33-1.08)÷1.5

(5) 頓用にした時にどれくらいの人に効果があるのか。

1回服用後のCmaxと定常状態の平均血中濃度C_{ssave}の間に含まれる人たちの割合を求めればよいわけなので標準正規分布表の数値から拾ってくると

(1) 0.83×Cmaxと1.08×Cmaxの間の面積比率：0.4332

(2) 1×Cmaxと1.08×Cmaxの間の面積比率：0.1808

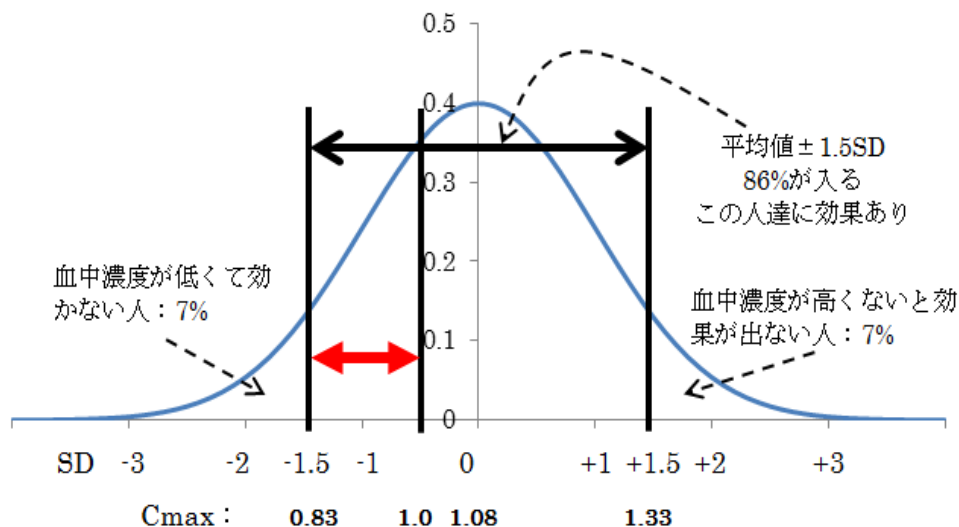
よって、0.83×Cmaxと1×Cmaxの間の面積比率は(1)-(2)になるので

0.2524 (約25%、4分の1)

つまり**頓用**で効果の出る人は**全体の約4分の1の人だけ（次図の赤⇔の部分）**・・・という結果となりました。あとはプラセボ効果を期待して服薬指導をすればよいのでしょうか？

【ベルソムラ服用後の想像効果分布図】

横軸を血中濃度、縦軸を頻度分布とします。



※以上はいつもながら大胆な推測を元にした非科学的な、かつ独断の推論なので信じる信じないは皆さん、ご自由に となります。

終わり