

オレキシン受容体遮断薬の半減期

先月の話になりますが高齢者の眠剤をベンゾジアゼピン系睡眠薬から持ち越し効果が少ないデエビゴ[®]錠に原則「全面的に切り替えたい」という高齢者施設も担当する医師がいたのですが医師自身も不眠があるのでベンゾジアゼピン系からデエビゴに切り替えたところ持ち越し効果が出たので切り替えても良いだろうか?と知り合いの薬局薬剤師に相談がありました。個人的には全面的切り替えよりは個別対応が良いのではないかと思いましたが今回はオレキシン受容体遮断薬についての話題です。

1) オレキシン受容体遮断薬とは

不眠症治療のベンゾジアゼピン系以外の治療薬として利用され、作用はベンゾジアゼピン系より穏やかですが依存性や耐性はベンゾジアゼピン系より優れている(無い)とされています。現在ベルソムラ[®](ゾレレキソト)とデエビゴ[®](レボレキソト)の2種類の製品が利用されています。オレキシンは脳内で日中に多く分泌され夜間は分泌が少なくなる日内変動のある覚醒系の生体内物質です。オレキシンは脳内に2種類あるオレキシン受容体OX1RとOX2Rを刺激して脳内を覚醒させる方向に作用します。従って夜間にオレキシン分泌がずれ込むと不眠が生じると考えられています。2種類の薬剤は共に脳内にある2種類あるオレキシン受容体をオレキシンと競合的に拮抗することで遮断作用を示し不眠を改善します。またOX2Rの方が睡眠覚醒リズムへの関与が大きいと言われています。

2) オレキシン受容体遮断薬の半減期の違い

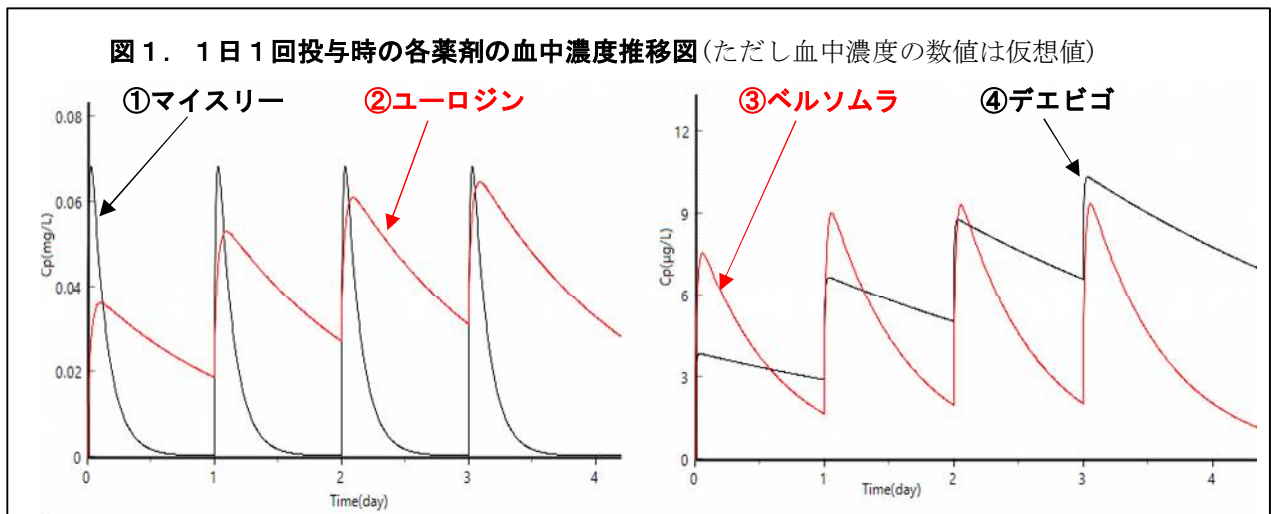
ベルソムラとデエビゴを直接比較した試験があるかまでは調べていませんが、デエビゴはベルソムラより吸湿性での改善がみられ一包化が可能になっている点と強力なCYP3A4阻害薬との併用ではベルソムラが禁忌となっているのに対してデエビゴが併用注意にとどまっている点で利用しやすいかもしれません。また体内動態では半減期の違いが大きい点が上げられます。下表は比較のため非ベンゾジアゼピン系超短時間型マイスリー[®](ゾレプレム)とベンゾジアゼピン系中間作用型ユーロジン[®](エストグラム)も加えた半減期を示しています。なお定常状態の有無は「投与間隔(眠前投与なので24時間)÷半減期」が3以下で定常状態有り、4以上で定常状態が無いと判断しています。

表1.
半減期と定常状態の有無

薬品名	血中濃度半減期	定常状態の有無
①マイスリー	2時間	$24/2=12.0 \Rightarrow$ 定常状態無し
②ユーロジン	22時間	$24/22=1.1 \Rightarrow$ 定常状態有り
③ベルソムラ	10時間	$24/10=2.4 \Rightarrow$ 定常状態有り
④デエビゴ	56時間	$24/56=0.4 \Rightarrow$ 定常状態有り

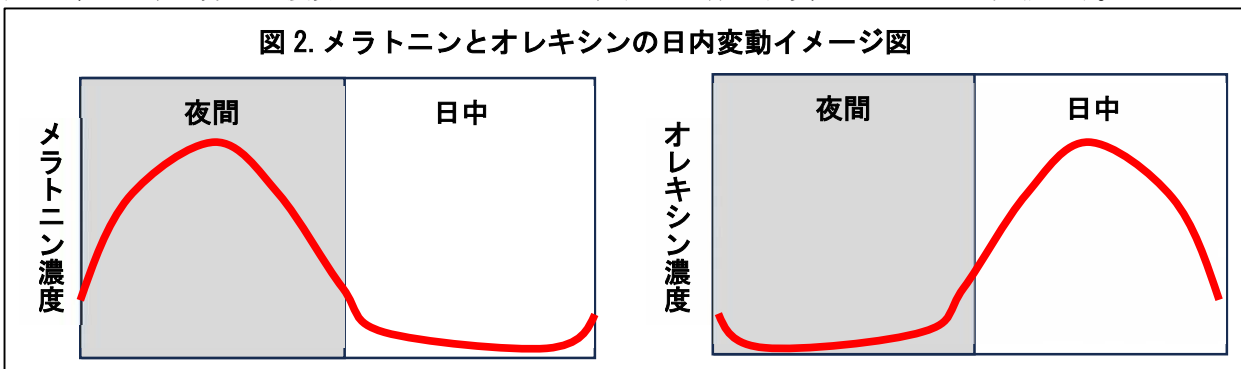
マイスリーは超短時間作用型で半減期も短く定常状態が無いですがユーロジンは半減期が22時間と長いので定常状態があります(図1も参照)。一方のオレキシン受容体遮断薬はベルソムラに定常状態はあるものの半減期はデエビゴの1/5未満と短くなっています。対応した薬剤師の話によるとデエビゴのメーカーさんの話では「この半減期の相違は薬効や副作用の発現に影響しない」との説明を受けたそうです。ユーロジンの場合も1日近くたっても血中濃度が半分程度にしか減っていないにも関わらず、服用しているすべての患者さんが日中の眠気を感じているかということそうではないはずで、デエビゴ

も日中の血中濃度がベルソムラより高めで濃度幅の狭い位置で上下動していますが日中に眠気を感じる人はベルソムラの傾眠頻度と較べても遜色はなさそうなのです。なぜなのでしょう？



3) 睡眠・覚醒のリズムと睡眠薬の血中濃度 (関連記事：本ニュース 387 号)

人の睡眠と覚醒のリズムは体内時計や疲労物質の蓄積によって24時間単位で繰り返されます。睡眠と覚醒に関係する生体内物質には様々ありますが、睡眠に導き夜間の分泌が優勢になるメラトニンと覚醒に導き日中の分泌が優勢になるオレキシンが代表的な体内物質になるでしょう(図2)。



①マイスリー(ゾルピデム)の場合

寝る前に服用すると半減期の4.5倍相当の9時間後の起床時には血中からほとんど薬剤が消えているので持ち越し効果はないはずですが高齢者の場合は半減期の10倍程度が妥当とする文献もあるので人によっては眠気や弱いながらも筋弛緩も残るでしょう(抗コリン作用は臨床量では恐らく無い)。

②ユーロジン(エスタゾラム)の場合

1日中血中に薬剤が残っているので眠気がほとんどの人に出ると思われませんが、日中はオレキシン増加による強力な覚醒効果とメラトニンの減少により多くの人で眠気は感じないとされています。一方、阻害成分が存在しない筋弛緩作用や抗コリンらしき作用による副作用は残るので注意が必要です。

③④ベルソムラ(スボレキサント)とデエビゴ(レボレキサント)の場合

デエビゴの日中の血中濃度は高くなりますがベルソムラもゼロにはなっていません。両薬とも日中のオレキシン作用を阻害して眠気を催す形になっています。ここではベンゾジアゼピン系で眠気を感じさせなかったオレキシンの作用も抑えられてメラトニンの減少のみです。なぜ眠気を感じさせないかの説明としては、これらの薬の受容体への作用は競合的な拮抗作用なので恐らく日中のオレキシン濃度の上昇が各阻害薬を受容体から追い出すほどの勢いのためオレキシン優位となって眠気を感じさせないためと考えられます。ただしオレキシン分泌パターンがずれている人は持ち越し効果で眠く感じる人もいられるでしょう。結局、冒頭の医師の決断はどうなったのか、しかし紙面が足りなくなりました…(終わり)