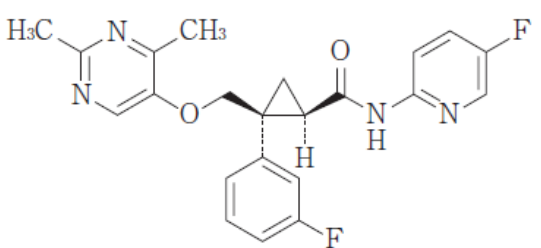
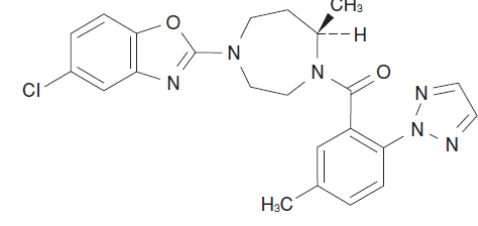


DI 委員会トピックス

オレキシン受容体拮抗薬の比較について

スボレキサント、レンボレキサントは、ともに、オレキシン受容体の2種のサブタイプ（オレキシン1受容体 [OX1R]、オレキシン2受容体 [OX2R]）に対してオレキシンと競合的に拮抗するアンタゴニスト（dual orexin receptor antagonist : DORA）である。覚醒と睡眠リズムの調整を担うオレキシン神経伝達に作用し過度な覚醒状態を緩和することによって、覚醒中枢と睡眠中枢のバランスを整える非鎮静作用の治療薬である。本邦ではオレキシン受容体拮抗薬は2014年に発売されたベルソムラ1剤であったが、本年1月にデエビゴが製造承認され2剤目となったため、比較を行った。尚、デエビゴは先行したベルソムラを改良して作成した製剤ではないため、基礎構造が異なり全く別の薬剤であるため、非ベンゾジアセピン製剤の選択肢として大きな役割を果たすものと考えられる。

一般名	レンボレキサント (Lemborexant)	スボレキサント (Suvorexant)
商品名	デエビゴ	ベルソムラ
化学名	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2{-[(2,4-Dimethylpyrimidin-5-yl)oxy]methyl}-2-(3-fluorophenyl)- <i>N</i> -(5-fluoropyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide	[(7 <i>R</i>)-4-(5-chloro-1,3-benzoxazol-2-yl)-7-methyl-1,4-diazepan-1-yl][5-methyl-2-(2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]methanone
分子式	$C_{22}H_{20}F_2N_4O_2$	$C_{23}H_{23}ClN_6O_2$
構造式		
分子量	410.42	450.92
効能・効果	不眠症	不眠症「二次性不眠症に対する本剤の有効性及び安全性は確立されていない」。
規格	2.5mg 5mg 10mg	10mg 15mg 20mg
剤形	フィルムコーティング錠	フィルムコーティング錠
排泄	主に肝臓（57.4%が糞中、29.1%が尿中に排泄） 禁忌：重度の肝機能障害のある患者	主に肝臓（約66%が糞中、23%が尿中へ排泄） 慎重投与：重度の肝機能障害のある患者〔スボレキサントの血漿中濃度を上昇させるおそれがある〕
用法・用量	通常、成人にはレンボレキサントとして1日1回5mgを就寝直前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、 1日1回10mgを超えないこととする。	通常、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。
製剤の安定性 (過酷試験)	無包装状態で40℃ /75% RH 3ヶ月間安定であった。 (一包化可能)	無包装状態で1ヵ月間保存した結果、1日後より外観の変化を認め、保存期間が増加するにつれ溶出速度の低下が認められた。 (一包化は避けた方が望ましい)

OX1R及びOX2R 受容体への各種 パラメータ	¹²⁵I-オレキシンAの結合に対するレンボレキサントの阻害作用			
		IC ₅₀ (nmol/L)		
	オレキシン受容体	レンボレキサント	スポレキサント	
	hOX1R	6.1 ± 1.4	8.8 ± 2.5	
	hOX2R	2.6 ± 0.4	12.0 ± 2.8	
	平均値 ± SE hOX1R- ヒト OX1R, hOX2R- ヒト OX2R			
	両受容体を阻害し、ヒトOX1R及びOX2Rの両方に対する拮抗剤であることが確認された			
	レンボレキサントの反応速度定数			
	パラメータ	hOX1R レンボレキサント	hOX2R レンボレキサント	スポレキサント
	結合定数 k _{on} (L·nmol ⁻¹ ·min ⁻¹)	0.0262 ^a (0.0175 - 0.0350)	0.0496 ^a (0.0463 - 0.0528)	0.0052 ^b
解離定数 k _{off} (min ⁻¹)	0.244 ^a (0.171 - 0.317)	0.0626 ^a (0.0582 - 0.0671)	0.0164 ^b	
それぞれの値は、3重測定の実験の平均値である。() 内数値は95%信頼区間を示す。 a : 調和平均を示す。 b : 3重測定の実験の値である。 hOX1R=ヒトOX1R, hOX2R=ヒトOX2R				
デエビゴはOX2Rへの結合定数が大きいと、より親和性が高いと考えられる。				
CYP 3Aを阻害する薬物との併用	併用注意 CYP3Aを阻害する薬物との併用により、レンボレキサントの血漿中濃度が上昇し、傾眠等の副作用が増強されるおそれがある。CYP3Aを中程度又は強力に阻害する薬物（フルコナゾール、エリスロマイシン、ベラパミル、イトラコナゾール、クラリスロマイシン等）との併用は、患者の状態を慎重に観察した上で、本剤投与の可否を判断すること。なお、併用する場合は 1日1回2.5mg とすること。（CYP 3Aを強く阻害する薬物との併用でAUCが最大4倍になったという報告があり、2.5mgで理論上健康人の10mgと同等の用量と考えられる）	禁忌：（2）CYP3Aを強く阻害する薬物（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、インジナビル、テラプレビル、ボリコナゾール）を投与中の患者 【基本的注意】 CYP3A を阻害する薬物（ジルチアゼム、ベラパミル、フルコナゾール等）との併用により、スポレキサントの血漿中濃度が上昇し、傾眠、疲労、入眠時麻痺、睡眠時随伴症、夢遊症等の副作用が増強されるおそれがあるため、これらの薬物を併用する場合は1日1回 10 mgへの減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察すること。		
P-糖蛋白阻害作用	弱いP-糖蛋白阻害作用はあるものの、薬物動態に影響は見られた報告はない。	弱いP-糖蛋白阻害作用があり、ジコシンなど併用注意が必要である。		
食事による影響	外国人健康成人に本剤10mgを単回経口投与したときのレンボレキサントのC _{max} 及びAUCは、絶食下と比較して摂食下では、C _{max} は23%低下、AUCは18%増加した。また、T _{max} （中央値）は2時間遅延した。	外国人健康成人に本剤40mgを単回経口投与したときのスポレキサントのC _{max} 及びAUCは絶食下と比較して摂食下では、C _{max} は9%増加し、AUCは変化しなかった。T _{max} は1.5時間延長した。		
主な副作用	傾眠95例（10.7%）、頭痛37例（4.2%）、倦怠感27例（3.1%）等（承認時） 1%以上：傾眠、頭痛、浮動性めまい、睡眠時麻痺、異常な夢、悪夢、悪心、体重増加	傾眠（4.7%）、頭痛（3.9%）、疲労（2.4%） 1～5%：疲労、傾眠、頭痛、浮動性めまい、悪夢		
血中濃度 （単回投与）	T _{max} ：約1.5時間、 T _{1/2} （α相）：約6時間（添付文書より概算） T _{1/2} （β相）：47.4時間	T _{max} ：約1.5時間、 T _{1/2} ：約10時間 調和平均（ジャックナイフ法により計算した標準偏差）		
参考 ・MSD 株式会社ホームページ（ベルソムラ connect） https://www.msconnect.jp/products/belsomra/ ベルソムラインタビューフォーム、 ・エーザイ株式会社ホームページ https://medical.eisai.jp/ 、デエビゴインタビューフォーム、医薬情報部 0120-419-497				