

くすり一口メモ

不眠症治療薬について

睡眠薬を服用する一部の患者で見られる長期服用時の身体依存や乱用が問題視される中、2018年度の診療報酬改定では、ベンゾジアゼピン受容体作動薬を12カ月以上連続して同一の用法用量で処方されている場合の処方箋料が、減算されることになりました。今後は睡眠薬の減量・単剤化、睡眠衛生指導や認知行動療法が求められることが予想されます。

2010年に上市されたラメルテオンはメラトニン受容体作動薬、2014年に上市されたスボレキサントはオレキシン受容体拮抗薬であり、これらは従来のベンゾジアゼピン受容体作動薬とは異なる作用機序の睡眠薬です。ベンゾジアゼピン受容体作動薬で見られる副作用がほとんど生じにくいという利点を有し、比較的安全に使用できるとされています。

今回は、メラトニン受容体作動薬とオレキシン受容体拮抗薬について特徴をまとめました。

成分名 (商品名)	ラメルテオン (ロゼレム [®] 錠8mg)	スボレキサント (ベルソムラ [®] 錠10/15/20mg)
作用機序	体内時計機構に關与する脳内の視交叉上核という部位で、メラトニン受容体に結合し、体を覚醒状態から睡眠状態へ切り替える	覚醒を促進するオレキシンの受容体への結合を可逆的に阻害し、過剰に働いている覚醒システムを抑制することで覚醒状態から睡眠状態へ移行させる
禁忌	1) 本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者 2) 高度な肝機能障害のある患者 (肝代謝のため) 3) フルボキサミンマレイン酸塩を投与中の患者	1) 本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者 2) 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等) を投与中の患者
用法・用量	成人には1回8mgを就寝前に投与	成人には1回20mgを、高齢者には1回15mgを就寝直前に投与 CYP3Aを阻害する薬剤 (ジルチアゼム、ペラパミル、フルコナゾール等) との併用時は副作用増強のおそれがあるため1回10mgへの減量を考慮
半減期	約1時間 (空腹時)	約12時間 (空腹時)
自動車の運転等危険を伴う機械の操作に関する注意喚起	あり	あり
主な副作用	傾眠(3.4%)、頭痛(1.0%)、倦怠感(0.5%)、浮動性めまい(0.5%)	傾眠(4.7%)、頭痛(3.9%)、疲労(2.4%)
特徴	体内時計機構に働きかけて、睡眠覚醒リズムの乱れを徐々に改善するため、初回で有効性がでることもあるが、効果が現れるまでに数日かかることがある。そのため、投与2週間を目処に有効性安全性を評価する。 睡眠潜時 (就寝から入眠までにかかる時間) は有意な短縮あり。 プロラクチン値の上昇報告あり。	投与第1日夜における睡眠潜時、中途覚醒時間を短縮。 入眠効果 (= 睡眠潜時) と睡眠維持効果 (起床までの睡眠時間の合計) の両方をあわせもつ。 認知機能テストによる翌朝の評価において投与第1日夜、3カ月時のいずれにおいても影響を及ぼさない。 オレキシンの分泌量や受容体の数は個人差が大きい。

[医療トピックス]

2017年米国睡眠医学会が公表した慢性不眠症に対するガイドラインでは、ラメルテオンを入眠困難に対して、スボレキサントを睡眠維持困難に対して推奨しています。

アルツハイマー病をはじめとする認知症では、体内時計の中核である視交叉上核の神経細胞の脱落が生じやすく、結果として夜間の不眠、睡眠の断片化、日中の傾眠が生じています。

正常なREM睡眠中には筋活動抑制機構が働き、夢を見ても夢に一致した異常行動（REM睡眠行動異常）は生じません。レビー小体型認知症では、REM睡眠中の筋活動抑制に障害を生じ、REM睡眠行動異常を呈することが特徴的です。スボレキサントは、nonREM睡眠だけでなく、REM睡眠時間も増加することから、副作用として悪夢の報告があり、REM睡眠行動異常症の患者に使用する際には注意が必要です。

参考文献：各社インタビューフォーム，月刊薬事 2019 (Vol.61 No.3)

(鹿児島市医師会病院薬剤部 川添 希)