

lemborexant による clozapine への薬物動態学的影響: CYP3A4 時間依存性阻害による薬物間相互作用の可能性

Effect of lemborexant on pharmacokinetics of clozapine: A potential drug–drug interaction mediated by time–dependent inhibition of CYP3A4

渡辺 研弥¹、三坂 眞元^{1,2}、野崎 啓子³、千代田 高明³、鈴木 悠平³、佐藤 亜希子³、
須藤 孝浩¹、黒田 純子¹、下村 健寿²、三浦 至³、矢部 博興³

1 福島県立医科大学附属病院薬剤部

2 福島県立医科大学医学部病態制御薬理医学講座

3 福島県立医科大学医学部神経精神医学講座

[British Journal of Clinical Pharmacology 2024; 90: 354–359.]

【目的】我々は、clozapine (CLZ) の血中濃度がオレキシン受容体拮抗薬である lemborexant (LEM) の併用により著しく上昇した治療抵抗性統合失調症の症例を経験した。症例は 35 歳非喫煙男性で LEM を投与開始後、CLZ およびその代謝物である N-desmethyloclozapine (NDMC) の血中濃度が著明に増加した。高 CLZ 血中濃度の期間、症例は眠気と疲労を伴う過鎮静を伴った。LEM 中止後に CLZ 血中濃度は正常範囲に戻ったことから、CLZ と LEM の薬物間相互作用 (DDI) が示唆された。CLZ と LEM の DDI 機序の解明を目的とし、CLZ の主要代謝酵素であるシクロム P450 (CYP) 1A2 および 3A4 を介した CLZ の代謝に対する LEM の阻害活性を検討した。

【方法】リコンビナント rCYP1A2 または rCYP3A4 を用いて CLZ の in vitro 代謝実験系を構築し、fluvoxamine (CYP1A2 阻害)、ketoconazole (CYP3A4 阻害) および LEM 存在下における CLZ 代謝の阻害活性を観察した。さらに CYP3A4 を介した CLZ 代謝に対する LEM の時間依存性阻害について IC₅₀ シフトアッセイにより検討した。各 CYP 酵素による clozapine N-oxide (CNO) および NDMC の生成は UPLC–UV 検出法により定量した。

【結果】rCYP1A2 および rCYP3A4 を CLZ とインキュベートすることで CNO および NDMC の生成が認められ、両サブタイプの典型阻害薬である fluvoxamine および ketoconazole は IC₅₀ ≤ 0.1 μM で有意に抑制した。一方、LEM は CYP1A2 を介する CLZ 代謝に対して弱い阻害作用 (IC₅₀ ≥ 100 μM) を示した。また、LEM は CYP3A4 を介する CLZ 代謝を濃度依存的に阻害したものの、CNO および NDMC 生成に対する IC₅₀ はそれぞれ 59 μM および 124 μM であった。しかしながら、LEM を NADPH 存在下において CYP3A4 とプレインキュベーションすることにより、CNO および NDMC 生成に対する IC₅₀ はそれぞれ 2.8 μM および 4.1 μM へとシフトし、CLZ 代謝阻害活性の有意な増強が認められた。

【考察】LEM の CYP1A2 および CYP3A4 を介した CLZ 代謝の直接的な阻害作用は弱いですが、LEM は CYP3A4 に対して時間依存性阻害作用を有することが明らかとなった。LEM は主に CYP3A4 で代謝され、その代謝物が CYP3A4 を阻害する可能性が報告されている。以上より、我々の症例の DDI 機序として LEM による CYP3A4 時間依存性阻害を介した CLZ の代謝抑制が示唆されるとともに、本相互作用による CLZ の有害事象リスク上昇の可能性には注意が必要である。