

3種類の睡眠薬の定量法を構築、母乳への移行性を評価

～授乳期における薬物使用の安全性に関する情報蓄積への貢献～

ポイント

- ・ヒト母乳及び血漿中の睡眠薬の定量法の構築に成功。
- ・構築した定量法を用い、睡眠薬であるスボレキサントとレンボレキサントのヒト母乳中濃度を評価。
- ・授乳期における薬物使用の安全性に関する情報蓄積に貢献。

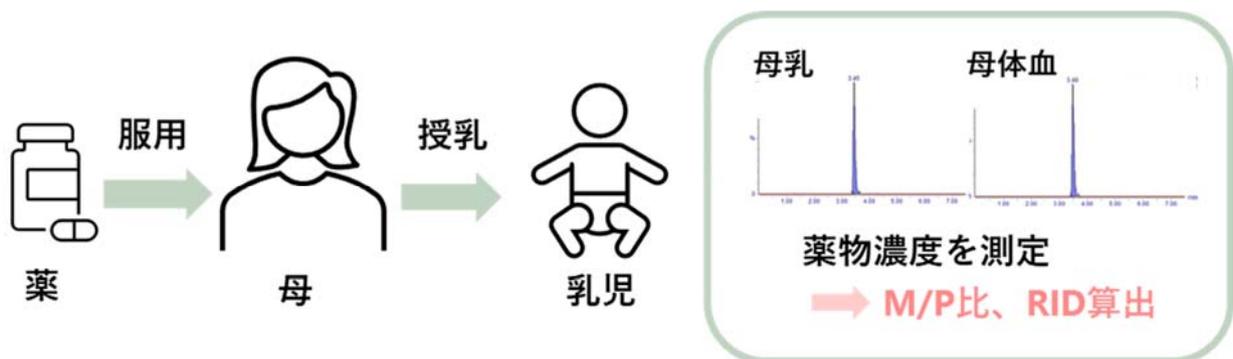
概要

北海道大学薬学部の石川陽菜氏と同大学大学院薬学研究院の小林正紀教授及び古堅彩子助教（当時、現所属：慶應義塾大学薬学部）らの研究グループは、同大学病院薬剤部の西村あや子薬剤師ら、同大学病院産科の馬詰 武准教授、同大学病院精神科の石川修平助教との共同研究により、睡眠薬であるメラトニン受容体作動薬（MRA）^{*1}及びオレキシン受容体拮抗薬（DORA）^{*2}の母乳中及び血漿中の新規定量法を構築しました。また、構築した定量法を用いて、DORAを服用中の数人の授乳婦における母乳及び血漿中濃度を明らかにしました。

周産期には、精神的不調が生じやすいことが報告されています。中でも不眠症は妊産婦の多くが罹患しているといわれ、その治療はメンタルヘルスケアを行う上で重要です。近年、不眠症治療薬としてMRAとDORAの処方率が増加しています。その一方で、これら睡眠薬の授乳期におけるデータは乏しく、母乳への移行性や乳児に対する安全性に関する情報は十分ではありません。

この分野の研究の発展を目指し、本研究では、ヒト母乳・血漿中におけるMRAやDORAのUPLC-MS/MS^{*3}の定量法を構築しました。さらに、臨床研究において、日本で使用されている2種類のDORA（スボレキサントとレンボレキサント）の母乳中及び母体血漿中濃度を測定し、母乳への移行性や安全性の指標について評価しました。また、本研究は、少人数での結果ではあるものの、ヒトにおいてスボレキサントの母乳移行性を評価した初めての報告です。本研究は、授乳期における薬物使用の安全性に関する情報蓄積へ貢献することが期待されます。

なお、本研究成果は2024年8月20日（火）にJournal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis誌にオンライン掲載されました。



薬剤の母乳移行性評価の概略図

【背景】

母乳育児は、乳児の免疫機能の向上や感染症のリスク低下、母親の子宮の早期回復や乳がん等のリスク低下など多くのメリットがあることが知られており、推奨されています。しかし、母親が薬を服用中の場合、授乳を中止することがあります。この理由の一つに、授乳期における薬剤の安全性情報が乏しいことが挙げられます。そのため、ヒトにおいて薬剤の母乳への移行性や乳児へのリスクを予測することは重要です。一般的に、薬剤の授乳中における安全性を評価する指標として、母乳への移行性を評価する Milk to Plasma ratio (M/P 比)^{*4} や乳児への薬物の曝露量の指標となる Relative infant dose (RID)^{*5} があります。

周産期において、妊産婦の多くは睡眠が不安定になり、これに伴う精神的不調を経験することが知られています。そのため、不眠症の治療はメンタルヘルスケアを行う上で重要です。近年、不眠症治療薬として MRA と DORA が発売・使用されています。日本において、これら薬剤の処方率は増加していますが、授乳期におけるヒトの母乳移行性や乳児への安全性のデータは十分ではありません。

UPLC-MS/MS は生体試料中の薬物濃度を測定するための高感度で選択性の高い方法です。一方で、これらの分析機器を用いた測定では、生体試料中の成分が定量値に影響を及ぼしてしまふことがあります。特に、母乳は様々な栄養素を含む複雑な試料であることから、生体試料中の成分が分析物の定量に影響を及ぼさないような条件を設定する必要があります。

本研究では授乳期の情報が不足している MRA や DORA の母乳移行性や安全性の情報を蓄積することを目的に、ヒト母乳・血漿中における UPLC-MS/MS を用いた堅牢な定量法の構築を行いました。さらに、構築した定量法を使用し、臨床検体を用いて薬物濃度を測定し、母乳への移行性を評価しました。

【研究手法】

母乳及び血漿中の MRA と DORA の薬物濃度を測定するために、分析機器として、選択性や感度が高く、少量の試料で測定可能な UPLC-MS/MS を使用しました。定量法の構築にあたり、様々な分析条件を試行し、母乳中の成分が分析物の測定に影響を及ぼさないかの指標となるマトリックスファクター (MF)^{*6} を算出して評価しました。なお、今回の測定について、MRA はラメルテオン、DORA はスポレキサント及びレンボレキサントを対象としました。

臨床研究は、北海道大学病院の産科に通院中で、レンボレキサント (商品名: デエビゴ[®]) もしくはスポレキサント (商品名: ベルソムラ[®]) を服用中の出産後の女性にご協力いただき、母乳中及び血漿中の薬物濃度を測定し、M/P 比と RID を算出しました。

【研究成果】

高感度かつ高精度・高確度な定量系を構築するために、母乳や血漿に含まれる成分が測定に影響しない前処理方法を探索しました。MRA の定量法においては、血漿・母乳ともに酢酸エチルによる液液抽出^{*7} を行うことで、生体試料の成分が測定に影響しないことが確認されました。DORA においては、液液抽出を行うと、血漿では測定に影響はありませんでしたが、母乳においては顕著な干渉効果が観察されました (図 1 左)。そこで、前処理方法を再検討し、除タンパク^{*8} と固相抽出^{*9} を組み合わせた方法で前処理を行うことで、母乳による測定物への干渉効果は改善されることを見出しました (図 1 右)。バリデーション^{*10} により、構築した定量系の妥当性を確認し、臨床検体へ適応しました。

臨床研究では、レンボレキサント服用患者 1 名、スポレキサント服用患者 2 名の母乳中及び母体血漿中の薬物濃度を測定しました (図 2)。母乳への移行性の指標となる M/P 比は 1 以下である時、血

漿中から母乳中へ濃縮していないと判断されます。本研究ではレンボレキサントのM/P比が1以下、スボレキサントでは0.1以下であったことから、両薬剤ともに母乳中へ濃縮しないことが示されました。また、RIDはレンボレキサントで約1%、スボレキサントでは0.2%以下と算出されたことから、両薬剤ともに母乳を介した乳児への曝露量は高くないことが示唆されました。スボレキサントに関しては、本研究においてヒトでは母乳への移行は低いことが示された一方、既報において実験動物では血漿中から母乳中への移行性が高いとの報告があります。したがって、本研究はヒトにおいて薬剤の母乳への移行性を評価することの重要性を示しました。なお、本研究期間中にラメルテオン服用患者がいなかったため、MRAの定量法に関しては、臨床検体への適応を確認できていません。そのため、今後の研究で実施していく予定です。

【今後への期待】

本研究では、MRA及びDORAの堅牢な定量系を構築し、実検体への適用に成功しました。本定量法は、この分野の研究を促進するためのツールとして期待され、授乳期における薬剤使用の安全性を解明するための一助になると考えられます。

【研究費】

本研究は、JSPS 科研費 JP24K0237504 及び公益財団法人一般用医薬品セルフメディケーション振興財団の助成を受け実施されました。

論文情報

論文名	Validated UPLC-MS/MS method for quantification of melatonin receptor agonists and Dual orexin receptor antagonists in human plasma and breast milk: Application to quantify suvorexant and lemborexant in clinical samples. (メラトニン受容体作動薬及びオレキシン受容体拮抗薬のバリデートされた定量法: スボレキサントとレンボレキサントの臨床検体への適用)
著者名	石川陽菜 ¹ 、古堅彩子 ² (当時*)、西村あや子 ³ 、馬詰 武 ⁴ 、青柳亮一 ² 、石川修平 ⁵ 、鳴海克哉 ² 、岡本敬介 ² 、武隈 洋 ³ 、菅原 満 ³ 、小林正紀 ² (¹ 北海道大学薬学部臨床薬剤学研究室、 ² 北海道大学大学院薬学研究院臨床薬剤学研究室、 ³ 北海道大学病院薬剤部、 ⁴ 北海道大学病院産科、 ⁵ 北海道大学病院精神科神経科、*現所属: 慶應義塾大学薬学部)
雑誌名	Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis (医薬品・生物医学分析の専門誌)
DOI	10.1016/j.jpba.2024.116432
公表日	2024年8月20日(火)(オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院薬学研究院 教授 小林正紀 (こばやしまさき)

T E L 011-706-3770 F A X 011-706-3770 メール masaki@pharm.hokudai.ac.jp

U R L <https://rinshoyakuzaigaku.pharm.hokudai.ac.jp/>

配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【参考図】

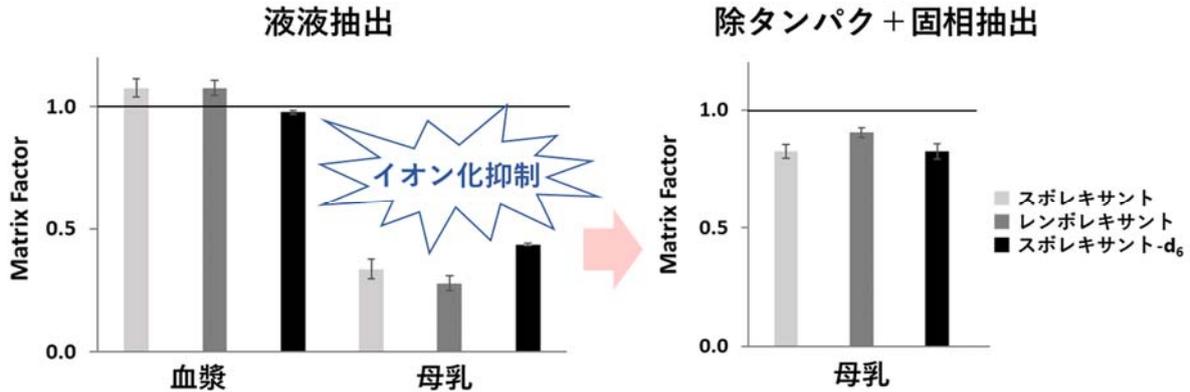


図 1. 前処理方法の工夫による母乳中の DORA のイオン化抑制の改善

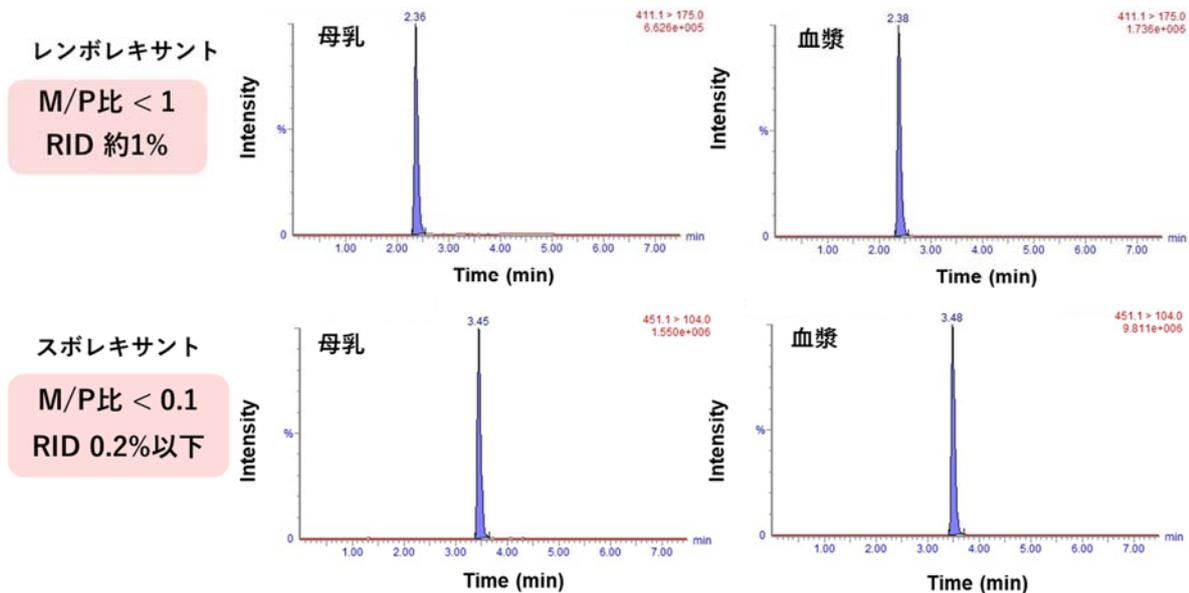


図 2. レンボレキサント及びスポレキサント服用患者の母乳中・血漿中の薬剤のクロマトグラム

【用語解説】

- * 1 メラトニン受容体作動薬 (MRA) … 睡眠と覚醒のリズムを調節するホルモンであるメラトニンの受容体に作用することで、自然に近い睡眠を誘導し不眠症を改善する薬。
- * 2 オレキシン受容体拮抗薬 (DORA) … 覚醒系に関与する神経ペプチドであるオレキシンの受容体を阻害することで、覚醒から睡眠へと促し不眠症を改善する薬。
- * 3 UPLC-MS/MS … 超高速液体クロマトグラフタンデム質量分析装置のこと。液体クロマトグラフに質量分析器を 2 台接続することで、選択性が高く、高感度な分析が短時間で可能。
- * 4 Milk to Plasma ratio (M/P 比) … 薬剤の母乳中濃度/薬剤の母体血中濃度の比のことで、母乳への移行性の指標となる。
- * 5 Relative infant dose (RID) … 薬剤が母乳を介して乳児への程度薬剤が曝露されているのかの指標となる。
- * 6 マトリックスファクター (MF) … 生体試料中の成分 (マトリックス) によって分析対象物の感度

に影響がないかを評価する指標のこと。マトリックス存在下での分析物のレスポンス/マトリックス非存在下での分析物のレスポンスの比で算出され、1 を超えるとイオン化が促進、1 未満でイオン化が抑制されていると判断できる。イオン化が抑制されると、感度は低下する。

- *7 液液抽出 … お互いに分離する液体を混ぜ、分析物をどちらかの液層に分離させ抽出する前処理方法のこと。
- *8 除タンパク … 酸や有機溶媒などを用いて、試料からタンパク質を取り除く前処理方法のこと。
- *9 固相抽出 … 固相カラムに目的物質を通すことで、試料から分析物のみ選択的に回収する前処理方法。
- *10 バリデーション … 構築した定量法の妥当性を確認するために行う試験のこと。各種ガイドラインを参考に、測定法の再現性や試料の安定性などの項目を評価する。