

- symptoms, and course of insomnia. *Eur. Arch. Psychiatry Neurol. Sci.* 1989; **239**: 113–24.
- 25 Buysse DJ, Angst J, Gamma A, Ajdacic V, Eich D, Rössler W. Prevalence, course, and comorbidity of insomnia and depression in young adults. *Sleep* 2008; **31**: 473–80.
  - 26 Pigeon WR, Hegel M, Unützer J et al. Is insomnia a perpetuating factor for late-life depression in the IMPACT cohort? *Sleep* 2008; **31**: 481–8.
  - 27 Riemann D, Voderholzer U. Primary insomnia: a risk factor to develop depression? *J. Affect. Disord.* 2003; **76**: 255–9.
  - 28 Bastien CH, Vallières A, Morin CM. Precipitating factors of insomnia. *Behav. Sleep Med.* 2004; **2**: 50–62.
  - 29 Healy ES, Kales A, Monroe LJ et al. Onset of insomnia: role of life-stress events. *Psychosom. Med.* 1981; **43**: 439–51.
  - 30 LeBlanc M, Mérette C, Savard J, Ivers H, Baillargeon L, Morin CM. Incidence and risk factors of insomnia in a population-based sample. *Sleep* 2009; **32**: 1027–37.
  - 31 Spielman AJ, Caruso LS, Glovinsky PB. A behavioral perspective on insomnia treatment. *Psychiatr. Clin. North Am.* 1987; **10**: 541–53.
  - 32 LeBlanc M, Beaulieu-Bonneau S, Mérette C, Savard J, Ivers H, Morin CM. Psychological and health-related quality of life factors associated with insomnia in a population-based sample. *J. Psychosom. Res.* 2007; **63**: 157–66.
  - 33 Morin CM, Espie C. *Insomnia: A Clinical Guide to Assessment and Treatment*. Springer: New York, 2004.
  - 34 Jefferson CD, Drake CL, Scofield HM et al. Sleep hygiene practices in a population-based sample of insomniacs. *Sleep* 2005; **28**: 611–5.
  - 35 Kales JD, Kales A, Bixler EO et al. Biopsychobehavioral correlates of insomnia. V. Clinical characteristics and behavioral correlates. *Am. J. Psychiatry* 1984; **141**: 1371–6.
  - 36 Angst J, Vollrath M, Koch R, Dobler-Mikola A. The Zurich Study VII. Insomnia: symptoms, classification and prevalence. *Eur. Arch. Psychiatry Neurol. Sci.* 1989; **238**: 285–93.
  - 37 Morin CM, Rodrigue S, Ivers H. Role of stress, arousal, and coping skills in primary insomnia. *Psychosom. Med.* 2003; **65**: 259–67.
  - 38 Kales A, Caldwell AB, Preston TA, Healey S, Kales JD. Personality patterns in insomnia: theoretical implications. *Arch. Gen. Psychiatry* 1976; **33**: 1128–4.
  - 39 Kales A, Caldwell A, Soldatos CR, Bixler EO, Kales J. Biopsychobehavioral correlates of insomnia. II. Pattern specificity and consistency with the Minnesota Multiphasic Personality Inventory. *Psychosom. Med.* 1983; **45**: 341–56.
  - 40 Schneider-Helmert D. Twenty-four-hour sleep-wake function and personality patterns in chronic insomniacs and healthy controls. *Sleep* 1987; **10**: 452–62.
  - 41 Shima S, Shikano T, Kitamura T. A new self-rating scale for depression. *Clin. Psychiatry [Japanese]* 1985; **27**: 717–23.
  - 42 Radloff LS. The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Appl. Psychol. Meas.* 1977; **1**: 385–401.
  - 43 American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders, 2nd Ed.: Diagnostic and Coding Manual*. American Academy of Sleep Medicine: Westchester, IL, 2005.
  - 44 American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edn. Text revision. American Psychiatric Association: Washington, DC, 2000.
  - 45 Cho MJ, Nam JJ, Suh GH. Prevalence of symptoms of depression in a nationwide sample of Korean adults. *Psychiatry Res.* 1998; **81**: 341–52.
  - 46 Kaneita Y, Ohida T, Uchiyama M et al. The relationship between depression and sleep disturbances: a nationwide general population survey. *J. Clin. Psychiatry* 2006; **67**: 196–203.
  - 47 Kawakami N, Takeshima T, Ono Y et al. Twelve-month prevalence, severity, and treatment of common mental disorders in communities in Japan: preliminary finding from the World Mental Health Japan Survey 2002–2003. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2005; **59**: 441–52.
  - 48 Kim K, Uchiyama M, Okawa M, Liu X, Ogihara R. An epidemiological study of insomnia among the Japanese general population. *Sleep* 2000; **23**: 41–7.
  - 49 Stewart R, Besset A, Bebbington P et al. Insomnia comorbidity and impact and hypnotic use by age group in a national survey population aged 16 to 74 years. *Sleep* 2006; **29**: 1391–7.
  - 50 Lazarus RS, Folkman S. *Stress, Appraisal, and Coping*. Springer: New York, 1984.
  - 51 Folkman S, Lazarus RS. An analysis of coping in a middle-aged community sample. *J. Health Soc. Behav.* 1980; **21**: 219–39.
  - 52 Lexcen FJ, Hicks RA. Does cigarette smoking increase sleep problems. *Percept. Mot. Skills* 1993; **77**: 16–8.
  - 53 Phillips BA, Danner FJ. Cigarette smoking and sleep disturbance. *Arch. Intern. Med.* 1995; **155**: 734–7.
  - 54 Wetter DW, Young TB. The relation between cigarette smoking and sleep disturbance. *Prev. Med.* 1994; **23**: 328–34.
  - 55 Ohida T, Kamal A, Uchiyama M et al. The influence of lifestyle and health status factors on sleep loss among the Japanese general population. *Sleep* 2000; **24**: 333–8.
  - 56 Fabsitz RR, Sholinsky P, Goldberg J. Correlates of sleep problems among men: the Vietnam Era Twin Registry. *J. Sleep Res.* 1997; **6**: 50–6.
  - 57 Soldatos CR, Allaert FA, Ohta T, Dikeos DG. How do individuals sleep around the world? Results from a single-day survey in ten countries. *Sleep Med.* 2005; **6**: 5–13.

- 58 Ancoli-Israel A, Roth T. Characteristics of insomnia in the United States: results of the 1991 National Sleep Foundation Survey. I. *Sleep* 1999; **22**: S347–53.
- 59 O'Connor PJ, Youngstedt SD. Influence of exercise on human sleep. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 1995; **23**: 105–34.
- 60 Sung EJ, Tochihara Y. Effects of bathing and hot footbath on sleep in winter. *J. Physiol. Anthropol. Appl. Human Sci.* 2000; **19**: 21–7.
- 61 Monk TH, Reynolds CF 3<sup>rd</sup>, Buysse DJ, DeGrazia JM, Kupfer DJ. The relationship between lifestyle regularity and subjective sleep quality. *Chronobiol. Int.* 2003; **20**: 97–107.
- 62 Zisberg A, Gur-Yaish N, Shochat T. Contribution of routine to sleep quality in community elderly. *Sleep* 2010; **33**: 509–14.
- 63 Frank E, Hlastala S, Ritenour A *et al.* Inducing lifestyle regularity in recovering bipolar disorder patients: results from the maintenance therapies in bipolar disorder protocol. *Biol. Psychiatry* 1997; **41**: 1165–73.
- 64 Stepanski E, Koshorek G, Zorick F, Glinn M, Roehrs T, Roth T. Characteristics of individuals who do or do not seek treatment for chronic insomnia. *Psychosomatics* 1989; **30**: 421–7.
- 65 Gangwisch JE, Babiss LA, Malaspina D, Turner JB, Zammit GK, Posner K. Earlier parental set bedtimes as a protective factor against depression and suicidal ideation. *Sleep* 2010; **33**: 97–106.
- 66 Abe Y, Mishima K. The concepts and pathophysiology of insomnia. *Brain* 21 [Japanese] 2008; **11**: 62–8.

---

第Ⅲ部 治療における最近の新薬の位置付け〈薬効別〉～新薬の広場～

## 新しいタイプの睡眠薬

---

滋賀医科大学睡眠学講座

宮崎総一郎・加根村 隆・大川 匡子  
(教授) (教授)

---

医薬ジャーナル 増刊号

新薬展望 2010 (Vol. 46, S-1) 別刷

---

⑧ 医薬ジャーナル社

〒541-0047 大阪市中央区淡路町3丁目1番6号・淡路町ビル21 電話 06(6202)7280(代) FAX 06(6202)5295  
〒101-0061 東京都千代田区三崎町3丁目3番1号・TKiビル 電話 03(3265)7681(代) FAX 03(3265)8369

---

## 新薬展望 2010

### 第Ⅲ部 治療における最近の新薬の位置付け〈薬効別〉～新薬の広場～

# 新しいタイプの睡眠薬

宮崎総一郎\*<sup>1)</sup>・加根村 隆\*<sup>2)</sup>・大川 匡子\*<sup>3)</sup>

睡眠は「恒常性維持機構」と「体内時計機構」の2つの機構によりコントロールされている。「体内時計機構」は夜になると眠るという機構で、朝の光を浴びてから15～16時間くらい経過すると、松果体からメラトニンの分泌が始まり、手足の末端からの放熱が盛んになる。こうした放熱により身体の内部や脳の温度が低下してくると、1～2時間のうちに自然な眠気が出現する。本稿で紹介するラメルテオン(ロゼレム; TAK-375)はメラトニン受容体アゴニストで、メラトニン受容体の刺激により、自然で生理的な睡眠をうながす不眠症治療薬として開発されたものである。日本では現在承認申請中であるが、既存の睡眠薬とは異なり、鎮静作用、抗不安作用を有せず、依存性、耐薬性などが無いことから、新しい不眠症治療薬になる可能性がある。

■新しい薬剤：ラメルテオン(ロゼレム®), TAK-375

## 1 はじめに

近年、わが国は高度に産業化され、24時間型社会に変貌している。夜型社会化に伴い睡眠時間の短縮化の傾向は顕著で、1960年には約70%の人は夜10時に眠っていたのが、2005年には24%に激減、睡眠時間も50分以上少なくなっている<sup>1)</sup>。国民の5人に1人は快適な眠りが得られていないのが実態である<sup>2)3)</sup>。

睡眠不足および生活リズムの乱れは、高血圧・糖尿病・心臓病・脳卒中等の生活習慣病の発症要因<sup>4)~7)</sup>となるほか、集中力・記憶力・学習能力や感情のコントロール機能、作業能率などに障害<sup>8)</sup>をきたす。また、睡眠障害が原因と考えられる重大な事故<sup>9)</sup>も頻発している。これらの事故を防止し、国民の健康を増進するためには、睡眠の量・質の確保と生活リズムの適正化が重要である。

## 2 眠りのメカニズム

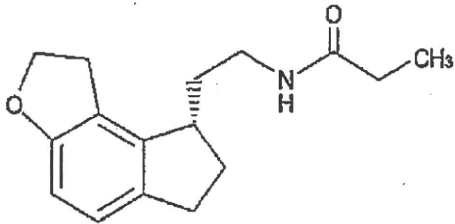
ヒトの生体リズムは、多くの動物と同じように体内時計(生物時計)によって調節され、約25時間の周期(概日リズム)で活動と休息のリズム信号を出しているが、24時間周期で変化する外部環境とは約1時間のずれを生じている。このずれを調節する重要な役割を果たしているのが“光”である。光信号が目から入り、体内時計としての役割を果たす視交叉上核(脳の視床下部にある視神経の束が交わる辺り)へ伝達されてこのずれをリセットし、昼間の明環境と夜の暗環境が正常な睡眠・覚醒リズムを作り出している。

睡眠は「恒常性維持機構(ホメオスタシス)」と「体内時計機構」の2つの機構によりコントロールされている。「恒常性維持機構」は睡眠が不足したり、長く起きていると眠くなるという機構で、これは、活動中に酷使された脳を積極的に休ませる

\*滋賀医科大学睡眠学講座 <sup>1)</sup>教授(みやざき・そういちろう) <sup>2)</sup>(かねむら・たかし) <sup>3)</sup>教授(おおかわ・まさこ)

新薬展望2010 第Ⅱ部 治療における最近の新薬の位置付け(薬効別) 新薬の広場

■表1 ラメルテオンの概要

一般名	ラメルテオン (Ramelteon)
化学構造式	 分子式: C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub> 分子量: 259.34
効能・効果	不眠症 (申請中)
作用機序	視交叉上核のメラトニン受容体 (MT1, MT2) に選択的に作用する

機能である。一方、「体内時計機構」は夜になると眠るという機構で、いつもの就寝時刻になると、その日の疲れに関わりなく眠ることができる半面、徹夜後に朝から眠ろうとすると、疲労感は強いのにぐっすり眠れないという経験をする。これは、夜でないとよく眠れない、あるいは夜になると自然に眠くなる機能である。これら恒常性維持機構と体内時計機構の2つが、状況に応じて相互に関連しながら、睡眠の質・量およびタイミングを制御している。

通常、起床直後に太陽光が目から入ると、体内時計に時刻の情報として伝達され、朝の時報に体内時計を合わせることになる。こうして体内時計によってリセットされた時刻から12～13時間は代謝が高められ、血圧も高めに保持され、覚醒して活動するのに適した状態になる。これが朝の光を浴びてから15～16時間くらい経過すると、松果体からメラトニンの分泌が始まり、手足の末端からの放熱が盛んになる。こうした放熱により身体の内部や脳の温度が低下してくると、1～2時間のうちに自然な眠気が出現する。つまり、太陽光に対する体内時計のリセット機能により、朝起床して太陽光を最初に浴びた時刻に応じて、夜に眠気が出現し自然に眠くなる時刻が決定される。朝の起床時に十分な太陽光を浴びなかったり、暗い部屋で昼過ぎまで眠っていると、こうした概日リズムのリセットが適切に行われず、その日の入眠時刻が遅くなる。一方、夕方から夜の

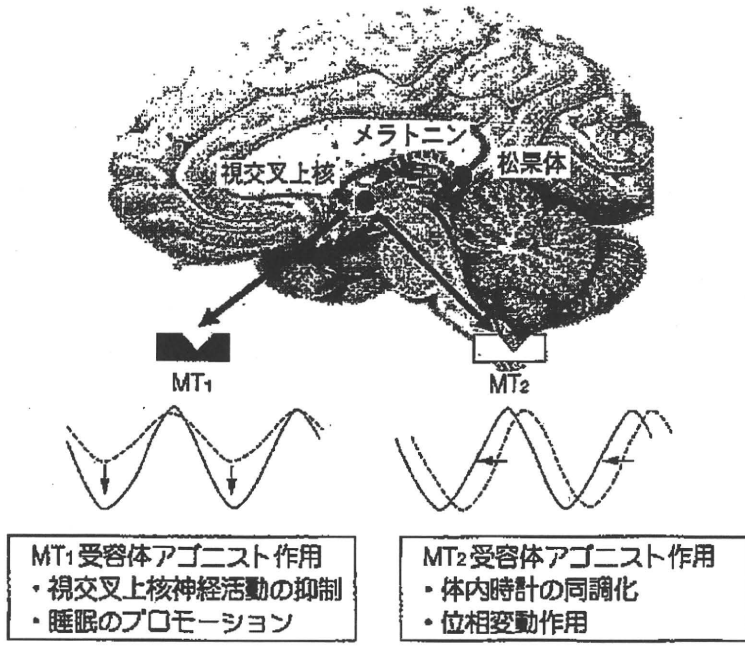
時間帯に強い光を浴びると、昼の時間が延長することになり、休息への準備が遅れ、結果的に入眠時刻が遅れることになる。

### 3 新しい睡眠導入剤

日常臨床で最もよく遭遇する睡眠障害は、不眠症である。不眠症の治療に関して、最近では認知行動療法も取り入れられてきているが、ほとんどの施設ではまず、ベンゾジアゼピン(BZP)を主体とした薬物治療が一般的である。しかし、睡眠薬に関して、一般人のみならず医療者の間でも薬物の常習性や、記憶、認知障害等をきたすのではないかと間違った認識が多い。そのため、睡眠薬治療を拒否する例も少なくない。

本稿で紹介するラメルテオン(ロゼレム®)は武田薬品工業が見出したメラトニン受容体アゴニストで、メラトニン受容体の刺激により自然で、生理的な睡眠をうながす不眠症治療薬として開発されたものである<sup>10)~12)</sup>。日本では現在承認申請中であるが、米国では2005年に承認され、広く臨床使用されている。既存の睡眠薬とは異なり、鎮静作用、抗不安作用を有せず、依存性、耐薬性などが無いことから、米国連邦司法省の薬物規制局(Drug Enforcement Administration)により使用規制を受けない、いわゆる Non-scheduled Drug に初めて指定された睡眠薬である。日本でも向精神薬、習慣性医薬品に属さない新しい不眠症治療薬になる可能性があり、臨床応用が期待さ

新しいタイプの睡眠薬



■図1 メラトニンの作用

視交叉上核におけるメラトニンの作用として、MT<sub>1</sub> 受容体の刺激による神経発火の抑制、体温低下など、主に睡眠を促す働きや、MT<sub>2</sub> 受容体の刺激による体内時計の同調や概日リズムの位相変動などが知られている。

(宮本政臣：新規薬剤ーラメルテオンー、日本臨床 67 [8], 1595-1600 [2009]より)

れている。(表1)。

1. ラメルテオンの作用

ラメルテオンは、ヒトの視交叉上核に多数存在するメラトニン受容体 (MT<sub>1</sub>, MT<sub>2</sub>) に選択的に結合し、その作用を発揮すると考えられている<sup>13)</sup>。視交叉上核におけるメラトニンの作用として、MT<sub>1</sub> 受容体の刺激による神経発火の抑制、体温低下など、主に睡眠を促す働きや、MT<sub>2</sub> 受容体の刺激による体内時計の同調や概日リズムの位相変動などが知られている<sup>14)~16)</sup>。(図1)。ラメルテオンは MT<sub>1</sub> 受容体に対してメラトニンの約6倍、MT<sub>2</sub> 受容体に対しては約3倍の活性を有するが、GABAA 受容体をはじめ神経ペプチド、サイトカイン、セロトニン、ドーパミン、ノルアドレナリンなど 130 種以上の代表的な脳内受容体などに親和性を示さず、その他イオンチャネル、酵素に対しても影響がないことが検証されている<sup>13)</sup>。こ

れらの結果から、サルやネコで認められたラメルテオンによる睡眠導入作用は、メラトニン受容体を介して発現しているものと考えられる<sup>10),17)</sup>。ヒトの睡眠導入には、恒常性維持機構と、睡眠覚醒リズムにより導かれる体内時計(概日リズム)機構の2種類があるが、ラメルテオンはこれまでのベンゾジアゼピン (BZP) 系や非 BZP 系睡眠薬とは異なり、体内時計機構に働きかけ、生理的な睡眠導入をもたらすと考えられている。(図2)。

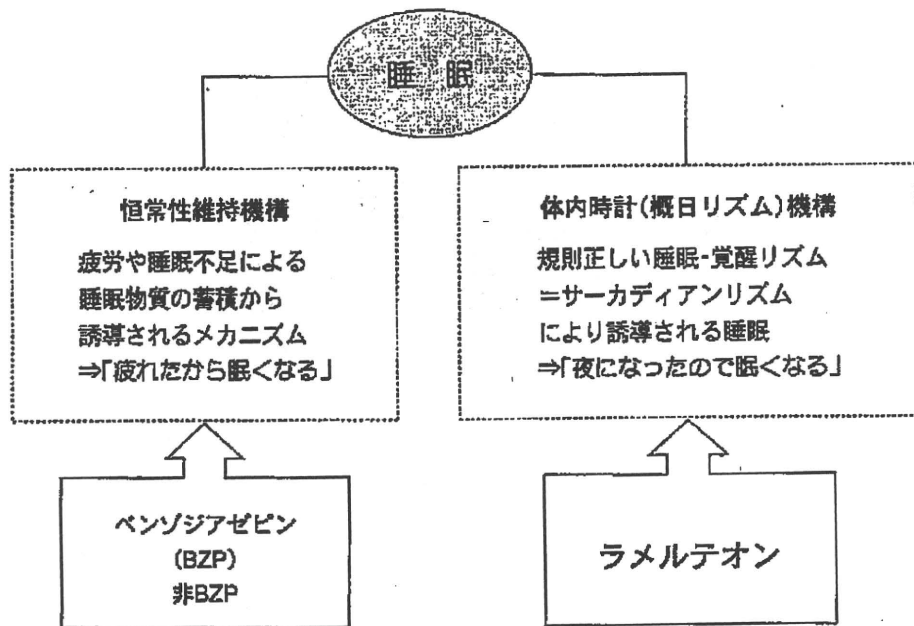
2. ラメルテオンの特徴

作用メカニズムで示したように、BZP 系睡眠薬とは異なり、視交叉上核の MT<sub>1</sub>/MT<sub>2</sub> 受容体以外の脳内作用がないことから、通常睡眠薬で指摘される多くの副作用が認められていない<sup>18)</sup>。(図3)。不眠患者においての検討で従来の睡眠薬では問題になる反跳性不眠、退薬症候が認められないこと<sup>19)</sup>、薬物依存既往例において薬物嗜好性が認め

COPD : chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)

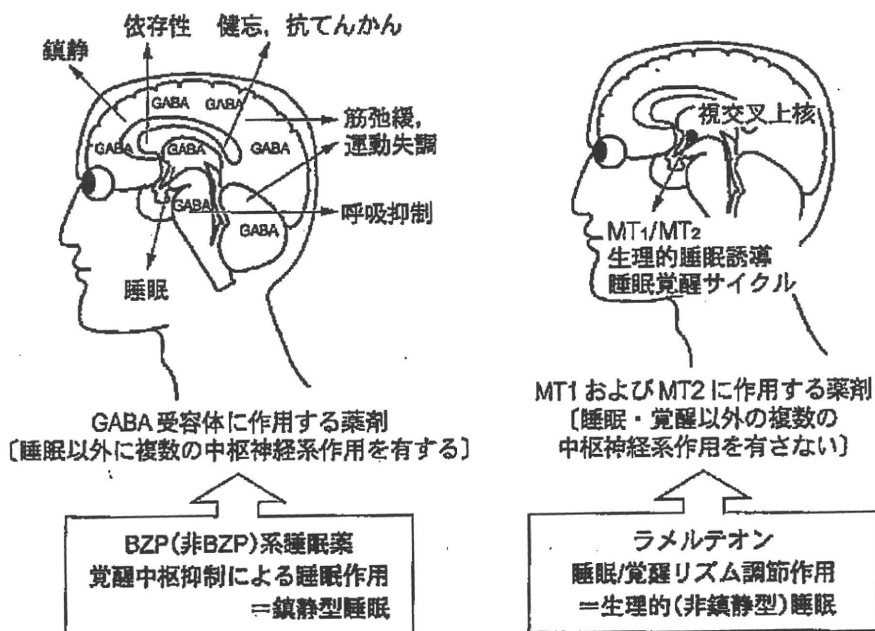
OSAS : obstructive sleep spnea syndrome (閉塞性睡眠時無呼吸症候群)

新薬展望 2010 第三部 治療における最近の新薬の位置付け(薬効別) 新薬の広場



■図2 睡眠のメカニズムと薬剤による作用の違い

ヒトの睡眠導入には、「恒常性維持機構」と「体内時計機構」がありベンゾジアゼピンなどは前者に、そしてラメルテオンは後者に作用する薬物である。



■図3 BZP (非 BZP) とラメルテオンの中枢神経系作用の違い

ラメルテオンは、視交叉上核の MT1/MT2 受容体以外の脳内作用はない。従って通常睡眠薬で指摘されるような副作用はほとんど認められない。

られないことも報告されている<sup>20)</sup>。また非BZP系薬剤との比較で、夜間のふらつきや記憶に対しても悪影響が少ないと報告されている<sup>21)</sup>。BZP系薬剤が持つ筋弛緩作用に基づく呼吸抑制がないことも特徴であり、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 例、閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) 例に対して安全に投薬できることも検討されている<sup>22)~24)</sup>。不眠治療に対する検討では、終夜睡眠ポリグラフ検査 (Polysomnography, PSG) を行い客観的な有効性を検討した Pooled analysis で、プラセボと比較して睡眠潜時が 13.2 分短縮したと報告されている<sup>25)</sup>。同様のプラセボとの比較試験の meta-analysis では、BZP 系薬剤で 10.0 分、非 BZP 系薬剤で 12.8 分の睡眠潜時の短縮が報告されており、ラメルテオンの睡眠導入に関する客観的効果は (非) BZP 系薬剤に匹敵する。ただし抗不安、鎮静作用がラメルテオンにはないことから、患者の睡眠日誌などによる主観的評価では、(非) BZP 系薬剤に比較してややマイルドな効果となる可能性が指摘されている。

睡眠導入作用については、主観、客観の両評価法にて長期投与においても効果が減弱しないことが報告されている<sup>19)</sup>。長期投与においてプロラクチンの軽度上昇が認められたが<sup>26)</sup>、臨床的に影響のある変化ではないとされている。ラメルテオンの結合活性は高いが、血中の半減期は約 1 時間と短く、受容体に作用する時間も限られると推測されることから、脳内メラトニン濃度への影響は検討されていないが、大きな影響はないと考えられている。

MT2 受容体を介するとされる位相変動作用については、生活リズムを人為的に動かした健常人に対する検討で、約 80 ~ 90 分の位相前進作用が報告されているが<sup>27)</sup>、実際の臨床応用については未だ明確でない。

#### 4 おわりに

現在までに報告された臨床研究から、ラメルテオンは、全く新規の作用メカニズムによる短期、長期使用における安全性、鎮静や抗不安作用によ

らない、自然で生理的な睡眠の導入、概日リズム位相変動作用による新たな疾患例への治療効果等が期待されている。

睡眠導入効果と安全性から見て、ラメルテオンは軽症~中等症の不眠例に対する初期治療に用いるのが良いと考える。一方、鎮静、抗不安作用がないことから、睡眠に対する不安やこだわりの強い、いわゆる重症例に対する単独治療には不適切であろう。また作用メカニズムが他の睡眠薬と異なることから、まずはラメルテオンにて治療を開始し、効果不十分な例に BZP 系等の薬剤を併用することが、不眠症の難治化、重症化を防ぐ意味で有用かと考える。安全性の面からは、OSAS に代表される呼吸器疾患合併例や転倒による骨折の危険回避のために高齢者や入院患者の不眠例に使用するのも良いと思われる。

現在 BZP 系薬剤を複数併用している例での、薬剤減量効果についても期待されるが、検討報告はない。睡眠相後退症候群など概日リズム障害例への治療効果についても今後の検討が必要である。

#### 文 献

- 1) NHK 放送文化研究所・編：2005 年国民生活時間報告書、2005。
- 2) 白川修一郎ほか：全国総合病院外来における睡眠障害と睡眠習慣の実態調査、「睡眠障害の診断・治療及び疫学に関する研究」厚生省精神・神経疾患研究委託費、平成 7 年度研究報告書、1996、p.7-23
- 3) Kim K, et al: An epidemiological study of Insomnia among the Japanese general population. *Sleep* 23 : 41-47, 2000.
- 4) Knutsson A, et al : Increased risk of ischaemic heart disease in shift workers. *Lancet* 2 : 89-92, 1986.
- 5) Scott AJ, et al : Shiftwork as a risk factor for depression : A pilot study. *Int J Occup Environ Health* 3 : 2-9, 1997.
- 6) Spiegel K, et al : Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 354 : 1435-1439, 1999.
- 7) Spiegel K, et al : Brief communication : Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appe-



## 新薬展望2010 第Ⅲ部 治療における最近の新薬の位置付け(薬効別) 新薬の広場

- tite. *Ann Intern Med* 141 : 846-850, 2004.
- 8) Dawson D, Reid K : Fatigue, alcohol and performance impairment. *Nature* 388:235, 1997.
  - 9) Gerorge CF, et al : Sleep apnea patients have more automobile accidents. *Lancet* 2 : 447, 1987.
  - 10) Yukuhiro N, et al : Effects of ramelteon (TAK-375) on nocturnal sleep in freely moving monkeys. *Brain Res* 1027 : 59-66, 2004.
  - 11) Erman M, et al : An efficacy, safety, and dose-response study of ramelteon in patients with chronic primary insomnia. *Sleep Med* 7 : 17-24, 2006.
  - 12) Zammit G, et al : Evaluation of the efficacy and safety of ramelteon in subjects with chronic insomnia. *J Clin Sleep Med* 3 (5) : 495-504, 2007.
  - 13) Kato K : Neurochemical properties of ramelteon (TAK-375), a selective MT1/MT2 receptor agonist. *Neuropharmacology* 48 : 301-310, 2005.
  - 14) Liu C, et al : Molecular dissection of two distinct actions of melatonin on the suprachiasmatic circadian clock. *Neuron* 19 : 91-102, 1997.
  - 15) Turek F. W, et al : Melatonin, sleep, and circadian rhythms : rationale for development of specific melatonin agonists. *Sleep Med* 5 (6) : 523-532, 2004.
  - 16) Cajochen C, et al : Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep. *J Neuroendocrinol* 15 : 432-437, 2003.
  - 17) Miyamoto M. et al : The sleep-promoting action of ramelteon (TAK-375) in freely moving cats. *Sleep* 27 (7) : 1319-1325, 2004.
  - 18) 宮本政臣 : 不眠症治療薬と QOL : MT1/MT2 受容体作動薬ラメルテオンの研究開発. *日薬理誌* 131 : 16-21, 2008.
  - 19) Mayer G, et al : Efficacy and safety of 6-month nightly ramelteon administration in adults with chronic primary insomnia. *Sleep* 32:351-360, 2009.
  - 20) Johnson MW, et al : Ramelteon : a novel hypnotic lacking abuse liability and sedative adverse effects. *Arch Gen Psychiatry* 63 : 1149-1157, 2006.
  - 21) Zammit G, et al : Effect of ramelteon on middle-of-the-night balance in older adults with chronic insomnia. *J Clin Sleep Med* 5 (1) : 34-40, 2009.
  - 22) Kryger M, et al : Safety of ramelteon in individuals with mild to moderate obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 11:159-164, 2007.
  - 23) Kryger M, et al : Effect of ramelteon, a selective MT1/MT2-receptor agonist, on respiration during sleep in mild to moderate COPD. *Sleep Breath* 12 : 243-250, 2008.
  - 24) Kryger M, et al : The effects of ramelteon on respiration during sleep in subjects with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Breath* 13 : 79-84, 2009.
  - 25) Wang-Weigand S, et al : Effects of ramelteon 8 mg on objective sleep latency in adults with chronic insomnia on nights 1 and 2 : pooled analysis. *Curr Med Res Opin* 25 (5) : 1209-1213, 2009.
  - 26) Richardson G, et al : Effects of long-term exposure to ramelteon, a melatonin receptor agonist, on endocrine function in adults with chronic insomnia. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 24 : 103-111, 2009.
  - 27) Richardson G, et al : Circadian phase-shifting effects of repeated ramelteon administration in healthy adults. *J Clin Sleep Med* 4 (5) : 456-461, 2008.



## I. 現代の不眠とその治療

### 3. 臨床現場における 不眠治療の実際

清水 徹男\*

#### はじめに

この解説の目的は、多忙な日常診療においても使用可能な不眠症に対する治療法を提案することである。まず、不眠症のエッセンスを知って欲しい。次いで、不眠をもたらす不適切な生活習慣を理解していただきたい。不眠症患者の多くは、同時に不適切な生活習慣をもっているからである。その上で、筆者が行っている睡眠薬を小道具として使用した認知行動療法的アプローチについて紹介する。

#### 不眠症のエッセンス

不眠症とは、これといった原因がないにもかかわらず、慢性的に不眠が持続する状態を指す<sup>1)</sup>。

不眠症(ICD-10では非器質性不眠, DSM-IVでは原発性不眠)の患者は、発症以前から決してよく眠れる人々ではなく、時折不眠を自覚していたものが多い。何らかのストレスや生活史上の出来事に関連して不眠が始まり、そのような契機となった出来事が去った後にも不眠だけが持続するという経過をたどることが一般的である。

患者は、寢床に入って就寝しようとする目が見えて寝付くことができない。しかし、非日常的な状況下、例えば、検査室や旅先の宿などでは普段よりよく眠れることが多い。慢性的な睡眠不足状態におかれているにもかかわらず、不眠症の患者は昼寝を試みても眠りにくい。一方、テレビを見ているときや会議中など、眠ろうと意識しない

状況下では居眠りをしてしまうのである。

不眠の結果、昼間の生活にも様々な悪影響がみられ、健康感の減退、意欲の低下、注意・集中力の低下、疲労感、自己不全感などが自覚される。しかし、不安神経症や全般性不安障害の患者とは異なり、不眠症の患者はその不眠の程度に相当する不全はあるものの、概してその適応水準は高い。

不眠症の原因は、身体化された緊張と学習された睡眠妨害的連想という2つの要因の相互強化の結果として発展したものであると考えられている。すなわち、原発性不眠の患者では不眠についての過度のとりわれが日中の緊張を高め、夜間には眠ろうとする努力が入眠を妨げる。さらに、自宅の寝室、寢床、就眠前の身繕いなどの状況が精神緊張を高め、不眠をもたらす条件刺激となって、寢床に入ると目がさえるという悪しき学習が形成されていくことにより、慢性的な不眠が生じるものである。

日常生活を送る上で誰しもが体験するようなストレスは一過性の不眠をもたらすものであるが、通常はそのストレスが去れば睡眠は回復する。不眠症を来す患者では、その神経質な性格と、元々不眠を来しやすい“素質”が備わっているために、この一過性の不眠の間に上述の悪しき学習過程が強力に働き、慢性の不眠として結実するものであろう。

#### 不適切な睡眠衛生

長時間の臥床や昼寝、カフェイン含有飲料の過剰摂取、深夜の過激な運動、寝る前の暴飲暴食、就寝直前までの精神作業が眠りを妨げることは誰

\* しみず てつお：秋田大学大学院医学系研究科医学専攻病態制御医学系精神科学講座

表1 不眠を改善するための睡眠衛生

- ・就床時刻と睡眠時間にこだわりすぎない
- ・規則正しい起床直後の日光(高照度光)曝露
- ・午後から夕方への適度な運動
- ・適切な睡眠環境の維持
- ・寝室を眠る場所として以外には使用しない
- ・睡眠を妨げる物質の摂取を避ける(カフェイン、アルコール、ニコチン)
- ・リラックスする  
(昼間の労働と関係のない精神的、身体的活動)  
(個人に見合った入眠儀式の習慣付け)
- ・必要に応じた睡眠導入剤の一時的な使用

でも理解できるだろう。この種の不眠は生活習慣の修正のみで改善する。しかし、前述した不眠症の患者には往々にしてこの種の不適切な睡眠衛生を同時に併せ持つものが多い。例えば、寝床で寝付けないうちに、寝床の中で仕事の段取りや、心配ごとについて熟慮する、睡眠が不足していることを代償するために眠くもないのに早い時刻に寝床に入る、不眠に伴う倦怠感や抑うつのために昼間の活動を制限し臥床がちに過ごす、昼間の倦怠感やだるさ、いらいらを喫煙やカフェイン入りの嗜好品でごまかす、などである。不適切な睡眠衛生を併せ持つ不眠症の患者に対しては、後述の治療に加えて生活習慣の指導(表1)が必要である<sup>2)</sup>。

### 不眠症診断のコツ

われわれは厚生労働省の委託を受け、平成17年から19年にかけて「睡眠障害医療における政策医療ネットワーク構築のための医療機関連携のガイドライン」(以下、連携GL)を作成した。連携GLの冒頭には、一般医のための「睡眠障害のスクリーニングGL」<sup>3)</sup>(図1、表2)が掲載されている。スクリーニングGLのスタートは「満足のいく睡眠がとれているか必ず問診する」である。医師の側から睡眠障害について問診することが、潜在する不眠症などを見逃さないためには必須であるからである。

“睡眠の問題がある”と患者が答えたときには、その問題を特定する。寝付きに要する時間や中途覚醒の回数など、不眠に関連したものだけではなく、寝床に入る時刻、寝床を出る時刻、昼間の生活、特に昼寝や臥床の習慣について具体的に把握

する必要がある。例えば、午前2時に目覚め、以後一睡もできないと訴える高齢患者がいたとする。一見すると重症の不眠症(早朝覚醒型)に思えるが、そこで具体的に睡眠習慣についての問診をすることが大切である。高齢者では夕食を終えてすぐに、例えば8時に寝床に入るものが少なからずいる。この場合に午前2時に目が覚めて、以後は眠れないとしても、6時間は眠っている勘定になる。不眠症の患者は昼間にも臥床がちに過ごしていることも多いので、この場合には1日の睡眠時間は8時間近くに及ぶ可能性がある。当然、このような患者は不眠症とはいえない。

確かに不眠があると確認されたら、不眠に加え食欲低下、興味の減退があるかを検討する。この項目に該当するなら、うつ病による不眠の可能性が高く、うつ病についてのさらなる問診を行いその初期治療を行うか、メンタルの専門医に紹介することをこのスクリーニングGLは勧める。うつ病の鑑別が最優先となっている理由は、一般医を受診する患者の不眠の原因としてうつ病の頻度が高いことと、うつ病の患者はまず一般医を受診すること、うつ病は治療可能な疾患であると同時に、放置されると自殺につながりかねない病態であるからである。

うつ病の可能性が除外された後は、①「睡眠中の呼吸停止がある or 強いいびきに加え日中の過剰な眠気がある」を手がかりに睡眠関連呼吸障害を、②「夜間の異常感覚・異常運動など睡眠に関連した感覚・運動症状がある」を手がかりにレストレスレッグス症候群などの睡眠関連運動障害を、③「十分な睡眠を確保しているにもかかわらず、日中の過剰な眠気がある」を手がかりにナルコレプシーなどの中枢性過眠症を、④「睡眠中に大声、手足を動かす、歩き回るなどの異常行動」を手がかりにREM睡眠行動障害などの睡眠時随伴症を、⑤「昼夜逆転など睡眠・覚醒できる時間帯の異常」を手がかりに既日リズム睡眠障害をそれぞれ疑診し、最後に除外診断としての不眠症の診断を下す。

### 睡眠薬を使用する認知行動療法の実際

#### 1. 不眠恐怖症と伝える

不眠症の患者には「不眠恐怖による不眠症」で

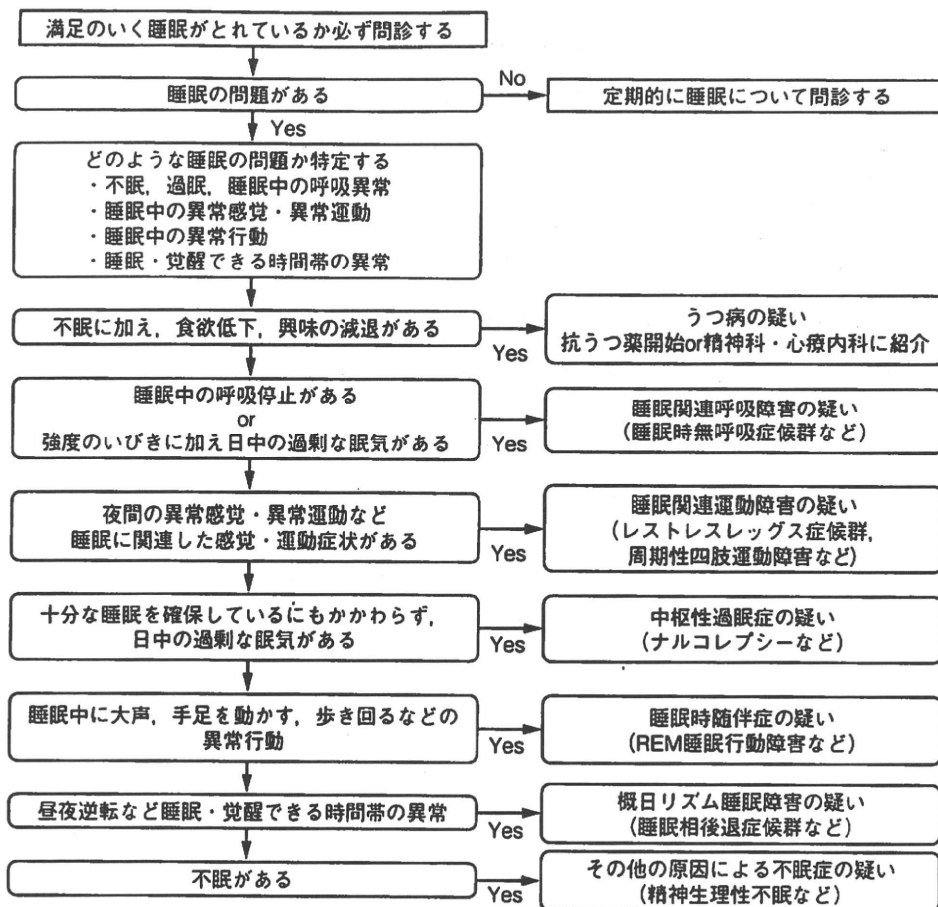


図1 睡眠障害のスクリーニングフローチャート<sup>3)</sup>

ある旨を伝え、不眠恐怖が改善すれば、すなわち、眠れるという自信がつけば、自然に眠れるようになるものだと説明する。

## 2. 睡眠衛生の指導

不眠を訴える高齢者の中には、身体機能の衰え、社会参加の機会の減少、興味・関心の低下などの理由により引きこもった生活様式をとるものが多い。このような生活様式は、臥床時間の延長、昼寝の増加、運動量の減少、高照度光への曝露時間の減少など、夜間の睡眠を妨げる要因を多く含むものである。したがって、高齢者の不眠に対しては、生活習慣の変容をもたらす治療である睡眠衛生教育(表1にその指導内容を示す)が有用である。表1を手渡してもよい。

## 3. 睡眠薬への誤解を解く

次いで、眠れるという体験が得られるように小道具として睡眠薬を使うことを提案する。患者には「睡眠薬恐怖症」をもつものが多いので、その場合には次のような説明をする。

### 1) 昔の睡眠薬は麻酔薬、今の睡眠薬は安定剤

昔の睡眠薬とはバルビツール系を指す。昔の睡眠薬は麻酔薬の一種であり、気絶させることで眠りをもたらすものであるのに対し、今の睡眠薬、すなわちベンゾジアゼピン系睡眠薬は精神安定剤と同じ作用機序をもち、睡眠を妨げる不安や余計な緊張を軽減することで眠りをもたらすものであることを説明する。

### 2) たくさん服用しても、命に関わることは稀

昔の睡眠薬は麻酔薬ゆえ、呼吸や循環の中枢にも作用するので命に関わったが、今の睡眠薬には

表2 睡眠障害のスクリーニング<sup>3)</sup>

1. 満足のいく睡眠がとれているかどうか必ず問診する
2. 満足のいく睡眠がとれていない場合はどのような睡眠の問題であるか特定する
a. 眠れない(不眠)
b. 日中の居眠りや強い眠気(過眠)
c. 睡眠中の呼吸停止・強度の習慣性いびき
d. 睡眠と関連した異常感覚や異常運動など
e. 睡眠中の異常行動
f. 昼夜逆転など睡眠・覚醒できる時間帯の異常
3. 不眠に加えて食欲低下, 興味の減退がある場合はうつ病が疑われるので, 精神科あるいは心療内科に紹介する
4. うつ病と考えにくい場合は以下の順序で鑑別する
4-1. 睡眠中の呼吸停止・強度のいびきと日中過眠 →睡眠関連呼吸障害の疑い(睡眠時無呼吸症候群など)
4-2. 夜間や睡眠中に出現する異常感覚および異常運動による不眠など →睡眠関連運動障害の疑い(レストレスレッグス症候群, 周期性四肢運動障害など)
4-3. 十分な睡眠を確保しているにもかかわらず出現する日中の居眠りや強い眠気(過眠) →中枢性過眠症の疑い(ナルコレプシーなど)
4-4. 睡眠中に大声, 手足を動かす, 歩き回るなどの異常行動 →睡眠時随伴症の疑い(REM睡眠行動障害など)
4-5. 昼夜逆転などの睡眠・覚醒できる時間帯の異常 →概日リズム睡眠障害の疑い(睡眠相後退症候群など)
4-6. 身体疾患, 精神障害, 上記の睡眠障害によらない不眠 →その他の原因による不眠症の疑い(精神生理性不眠など)

そのような作用はほとんどないことを説明する。

### 3) 連用しても, 効き目は落ちない

昔の睡眠薬は連用すると耐性ができるので, 次第に服用量を増やすことで中毒や命の危険があったが, 今の睡眠薬は数カ月服用し続けても効果は通常落ちないことを説明する。

### 4) 効く薬ゆえ, 急に服用を中断するとぶり返すのは当たり前

不眠症は慢性の病気であり, 睡眠薬は対症療法であるので, 急に服用を中断すればぶり返すのは当たり前であることを説明する。また, 稀に服用開始前の不眠よりも一層重症の不眠が生じることがあることも伝える。

### 5) 薬を飲めば眠れるという状態を1カ月維持, それからゆっくり減量

不眠恐怖症がよくなっていけば, 薬をゆっくり減らしても大丈夫, と説明する。

### 4. 眠れる自信をつける

眠れるという安心感ができるまでは, はじめは毎日指示どおり服用させる。不規則な服用では, 服用しない夜の不眠によって「睡眠薬は効くので飲むのが怖い」, 「飲まないと眠れないのも怖い」というジレンマをもたらし, 患者の不眠恐怖症と睡眠薬恐怖症が一層に強化されてしまう。睡眠薬さえ飲めば眠れるという状態を1カ月ほど維持させる。

ただし, 寝付きの障害がたまに起こる程度の患者には, 寝付けなくて困るときだけに超短時間作用型の睡眠薬頓用を勧めることが現実的である。

### 5. ゆっくり薬を減量する(図2)

一般医が使用しやすい(超)短時間作用型睡眠薬は, 翌朝への持ち越し効果が少ない反面, 中断や急激な減量により薬物の血中濃度が急激に下がる

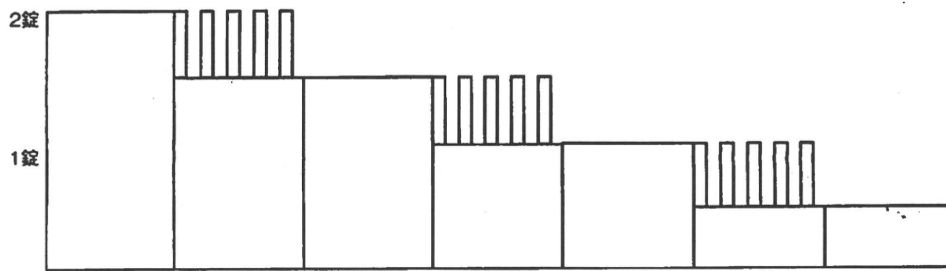


図2 睡眠薬の適切な減量法

(超)短時間作用型の睡眠薬を毎晩2錠ずつ長年にわたり服用している患者の場合、まず、中時間作用型2錠に置き換える。

次いで、隔日に半錠を減量し、それでも安定した睡眠が得られることを確認した後に毎晩半錠を減量する。このような段階を踏んで徐々に睡眠薬を減量し、これ以上減量すると耐えがたい不眠が生じるレベルに達したら、その量で固定する。

表3 刺激制御法による良眠のための指導

1. 眠くなってから布団に入りなさい(眠くないのに横になってはいけません)。
2. 寝床は眠るためだけに使いなさい(寝床で本を読んだり、テレビを見たり、ものを食べたり、考え事をしてはいけません)。
3. 寝床に入ってから10分たっても眠れないなら、寝室を離れなさい。眠くなるまで、何か退屈な作業でもしてなさい。時計は見ないこと。眠くなったときのみ、寝床に戻ってよしい。
4. 必要なら、一晩中、段階3.を繰り返すこと。
5. どんなに眠れなくても、目覚まし時計をセットして、毎日、同じ時刻に起床すること。起床時刻を一定にすることは体が一定の睡眠リズムに慣れることを助けます。
6. 昼寝はしないこと。昼寝をすると夜の寝付きを悪くする可能性があります。

表4 睡眠時間制限法の行い方

1. 床上時間を2週間の平均睡眠時間(実際に1晩に眠れた時間)プラス15分に設定し、床上時間が5時間を切るような場合は、5時間に設定する。
2. 起床時刻は、休日を含め毎日一定にし、就床時刻を遅くすることで計算した床上時間に生活を合わせる。
3. 日中に昼寝をしたり、床に就いたりしない。
4. 起床時に何時間眠れたかを記録する。
5. 5日間にわたり床上時間の90%以上眠れたら、床上時間を15分増やす。

ので不眠の再発をもたらしやすい。そこで、この種の薬物を減量するときには、ゆっくり時間をかける必要がある<sup>9)</sup>。毎晩2錠を服用している患者には、まず2錠服用と1.5錠服用を交互に繰り返し、それに慣れたら毎日1.5錠服用とさせる。以下、この手順を繰り返させる。

#### 6. 薬を拒否する患者への認知行動療法

現時点でその有効性が実証されている認知行動療法(cognitive behavior therapy)として、刺激制御法(stimulus control therapy)、睡眠時間制限法(sleep restriction therapy)などがあり、それらと組み合わせて、あるいは単独で睡眠衛生教育や精

神療法がなされる。その他の非薬物的療法として、高照度光療法や入浴療法が試みられている。

##### 1) 刺激制御法

不眠症の患者に対しては、刺激制御法が睡眠薬と同等に有効とされている。その指導内容を表3に示す<sup>5)</sup>。原発性不眠症に属する患者では、不眠を過度に恐れるあまりに寝床に就くとかえって目が覚めるという悪しき条件反射が学習されている。この悪しき学習を消去し、寝床に就くと眠るということを学習させることがこの治療法の目指すものである。

##### 2) 睡眠時間制限法

睡眠時間制限法とは、患者の夜間睡眠時間を前夜の実績に合わせて短い時間に制限するというものである。具体的な指示事項を表4に示す<sup>6)</sup>。

不眠患者は不満足な睡眠を補うために臥床時間を延長しがちであり、この傾向はことに高齢者で

苦しい。このことがかえって入眠潜時の延長や、中途覚醒時間の増加をもたらす。睡眠時間制限法の開始直後の時期は、臥床時間がかかなり短く制限されるために睡眠不足が蓄積する。この睡眠不足が入眠を促進し、熟眠感をもたらしてくれる。睡眠時間制限法をしばらく続けると、短い時間でも寢床に入っている時間は眠れるという安心感が生まれる。この体験は「寢床に入ると緊張する」という学習を消去し、不眠恐怖症の軽減に役立つ。むしろ、人間には8時間の睡眠が必要だという誤った先入観に対して、あらかじめ睡眠衛生を教育しておく必要がある。

### 7. 深追いは禁物

一般医は(超)短時間作用型の薬物を1種類だけ、自家薬籠中に納めていただきたい。その際、不眠症の薬物療法としては最少量の錠型の2錠までの投与にとどめていただきたい。2錠では十分な効果が得られないときは診断そのものの見直し、とりわけうつ病との鑑別が必要なので、メンタルの専門家に紹介するのがよい。一部の例外を除き、使用されている睡眠薬の多くはいずれもGABA- $\alpha$ 受容体に作用するものなので、2錠で無効なときに他の睡眠薬を併用することには意味がない。

ごく最近になって全く新しい機序、すなわちメラトニン受容体を刺激するという睡眠薬ラメルテオンが保険適用を取得した。副作用が少なく、筋弛緩作用や反跳性不眠などといった従来の睡眠薬にもつ問題をもたないラメルテオンは皆さんの自家薬籠中に納めていただくのに適した薬物の1つである可能性が高い。

## おわりに

不眠症の本質が不眠恐怖にあることを基本に、治療を組み立てる。「寢床に入ると目が覚める」、「寢床に入るのが怖い」という学習が形成されているのを、睡眠薬を小道具として使用して、薬を飲めば「寢床に入るのが怖くない」、「寢床に入ると眠ってしまう」という学習に置き換えるのである。この段階までくると、患者は時に薬を飲むのを忘れて、しかも、眠れたという体験をする者も多い。十分な安心感が得られてから、ゆっくりと睡眠薬からの離脱を目指すのが不眠症治療のコツである。

## 文献

- 1) 清水徹男：不眠症はなぜおこる。Clin Neurosci 2004;22:48-50.
- 2) 内山 真：不眠症、睡眠障害の対応と治療ガイドライン(内山真編)、じほう、東京、2002;pp 143-152.
- 3) 田ヶ谷浩邦、清水徹男：一般医療機関における睡眠障害スクリーニングガイドライン、厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「睡眠障害医療における政策医療ネットワーク構築のための医療機関連携のガイドライン作成に関する研究」(主任研究者：清水徹男、平成17年～平成19年度)総括研究報告書、2008、pp8-12.
- 4) 清水徹男：内科医に必要な睡眠障害の知識。総合臨牀 2002;51:2071-2072.
- 5) 武村尊生ほか：高齢者の睡眠障害の診断と治療導入。睡眠医療 2009;3:183-190.
- 6) 内山 真：非薬物療法、睡眠障害の対応と治療ガイドライン(内山真編)、じほう、東京;2002、pp124-142.

## 睡眠薬の臨床評価方法のあり方について

三島和夫\* 中林哲夫\*\*

抄録：日本人の約20%は不眠症状を有し、5～6%は慢性不眠症に罹患しているとされる。睡眠薬は処方箋発行数のきわめて多い薬剤の1つであり、2005～2009年における日本の一般人口での3ヵ月処方率は3.66～4.76%と試算され、一貫して増加を続けている。近年では依存性の強いバルビツール系薬剤の需要は低下し、治療薬の主体はベンゾジアゼピン系薬剤およびノンベンゾジアゼピン系薬剤 (zopiclone, zolpidem) に移行し、今後はGABA<sub>A</sub> modulator, メラトニン受容体作動薬 (ramelteon), オレキシン受容体拮抗薬, 5-HT<sub>2A</sub>受容体拮抗薬など異なった作用機序を持つ睡眠薬の開発が進むものと期待されている。現行のGABA<sub>A</sub>受容体作動薬は不眠症状の改善効果は高いものの、リスクベネフィットバランスの観点から改善の余地がある。主たるユーザーである50歳以上の中高年層における安全性の担保 (認知機能障害, 筋弛緩・失調による転倒), 長期使用時の耐性・離脱 (常用量依存) など改善すべき課題が残されている。新規睡眠薬の開発試験では、原発性不眠症に対する十分な有効性と同時に、依存・耐性・離脱, 薬物相互作用の情報, うつ病, 認知症や発達障害等における二次性不眠症への効果, 日中の覚醒水準や認知機能などQOLに及ぼす影響などに関するエビデンスが求められる。

臨床精神薬理 14 : 445-452, 2011

Key words : clinical trials, hypnotics, insomnia, risk-benefit, quality of life

## はじめに

不眠症は頻度の高い疾患であり、一般人口における有病率は、標本サイズや Insomnia の定義によりその数値に幅があるが、4.4～48%と報告されている<sup>10)</sup>。臨床的に問題となる遷延型の不眠症

(慢性不眠症) の有病率は、一般人口の6～8%前後と考えられており、夜間睡眠を低質にさせるだけではなく、日中の種々の精神的および身体的な機能障害をもたらす<sup>3,9)</sup>。そのため、不眠症がヒトの健康に与えるインパクトについては昼夜にわたる全生活時間帯 (24-hour perspective) において、精神的そして身体的問題の両面から評価する必要がある。このような考え方は、International Classification of Sleep Disorders second edition (ICSD-II)<sup>1)</sup> や Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV (DSM-IV-TR)<sup>2)</sup> など、最近の代表的な睡眠障害の国際的診断基準においても反映されている。たとえば、2005年に改訂されたICSD-IIでは、不眠症の一般基準 (general criteria) として、夜間の不眠症状が存在することと同時に、精神・身体機能の機能障害 (day-

Perspective of clinical trial of hypnotics in Japan.

\*国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 精神生理研究部

〔〒187-8553 東京都小平市小川東町4-1-1〕

Kazuo Mishima : Department of Psychophysiology, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology &amp; Psychiatry, 4-1-1, Ogawa-higashi-cho, Kodaira, Tokyo, 187-8553, Japan.

\*\*国立精神・神経医療研究センター トランスレーショナル・メディカルセンター 臨床研究支援室

Tetsuo Nakabayashi : Clinical Trial Division, Translational Medical Center, National Center of Neurology &amp; Psychiatry.



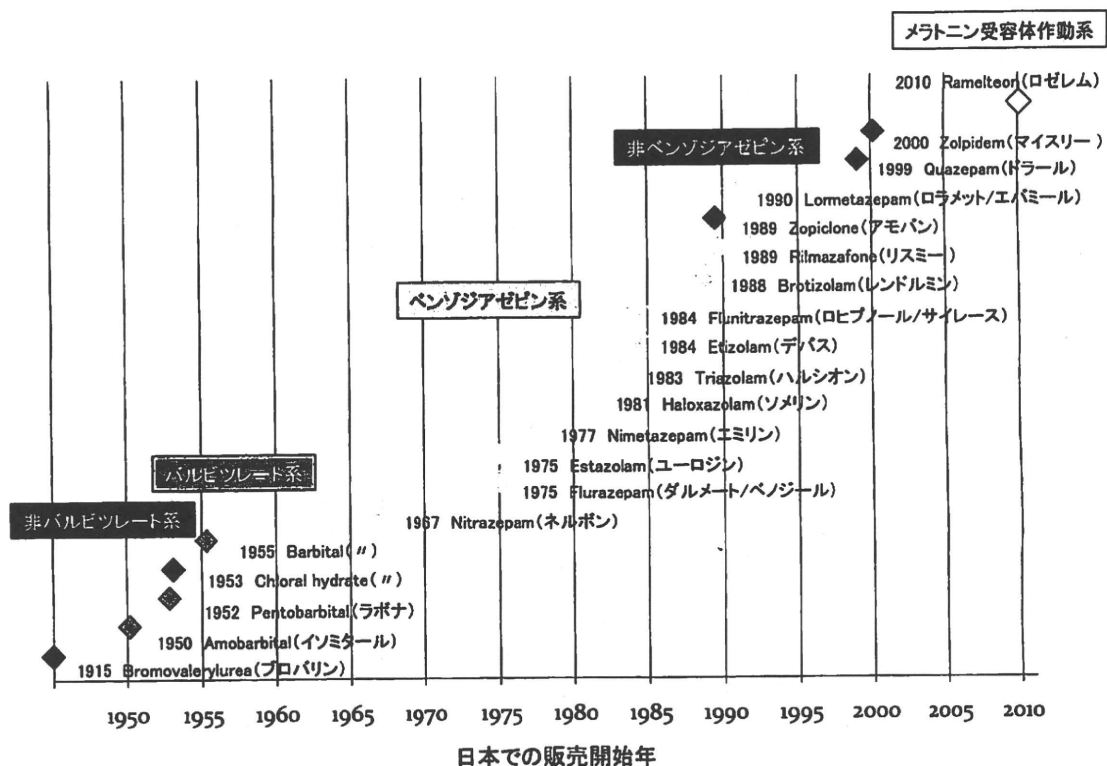


図1 日本国内での睡眠薬の登場ライン

time impairment) を伴うことが診断項目として求められている。実際、慢性不眠症は日中の生活の質 (Quality of Life: QOL) の著しい低下をもたらし<sup>6)</sup>、ヘルスケアサービス利用を増加させ<sup>7)</sup>、交通事故のリスクを増大させる<sup>11)</sup>。これまでの睡眠薬の開発試験の大部分は夜間の睡眠パラメータの改善を主要評価項目に設定しており、QOLの改善効果が実証された睡眠薬は未だ上市されていない。

本稿では、最近の睡眠薬の開発動向と今後の臨床開発の課題について概説する。

### I. 新規睡眠薬の開発動向について

図1に日本で上市された主たる睡眠薬をタイムラインで示した。1950~1960年代まではバルビツール系および非バルビツール系睡眠薬が中心であったが、耐性・依存性が形成されやすいこと、安全域が狭く大量服用時に呼吸抑制が生じること

など実地臨床で使用する際の問題点も多く、1960年代後半にベンゾジアゼピン系睡眠薬が上市されて以降は徐々に処方頻度が減少していった。その後40年以上にわたって耐性・依存性、安全域等に関して格段に優れているベンゾジアゼピン系および非ベンゾジアゼピン系睡眠薬などのGABA<sub>A</sub>受容体作動薬が不眠症治療薬の主流となった。次いで、GABA<sub>A</sub>受容体の分子構造とサブタイプ別の生理作用の解明が進み、1990年代には $\omega 1$ 受容体選択的なGABA<sub>A</sub>受容体作動薬である非ベンゾジアゼピン系睡眠薬が開発された。非ベンゾジアゼピン系睡眠薬はベンゾジアゼピン系睡眠薬に比較して健忘、筋弛緩などの副作用は少ない。ただし、ベンゾジアゼピン系および非ベンゾジアゼピン系睡眠薬ともに作用機序も作用力価も同等であるため、数多く上市された同系睡眠薬の作用プロファイルの相違は主として消失半減期の長短によるものであった。図2および図3に2005~2009年の5年間の国内における睡眠薬の処方動向を示し

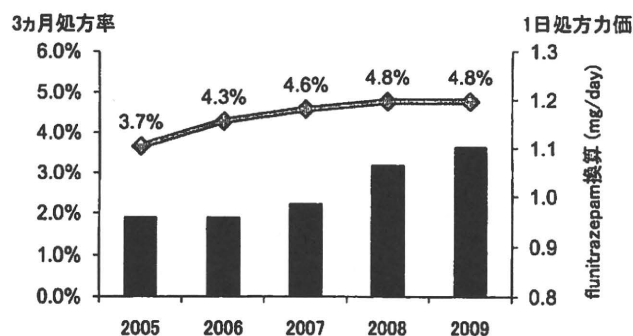


図2 日本国内における睡眠薬の処方率および処方力価の推移 (文献8から改変して引用)

総計で約32万人が加入する複数の健保団体データから算出した。処方率は3ヵ月間に一度でも睡眠薬の処方を受けた人の割合 (国勢調査値で換算した一般人口での処方率)。処方力価は flunitrazepam 換算した1日あたりの服用量である (1以下は屯用を意味する)。

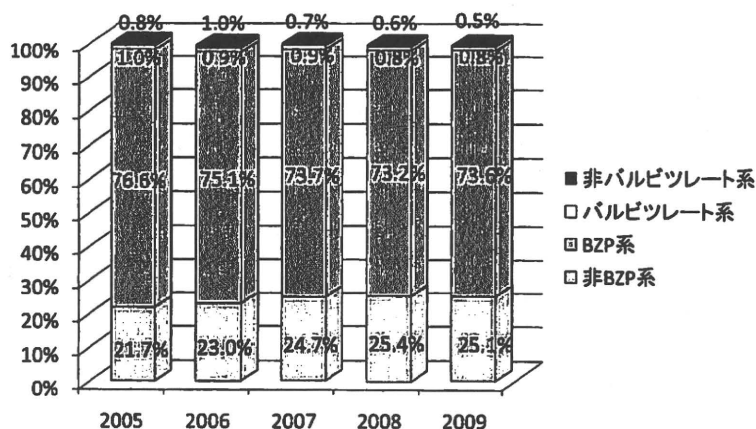


図3 日本国内における睡眠薬のタイプ別の処方占有率 (文献8から改変して引用)

睡眠薬処方件数全体に占める各タイプの睡眠薬の処方件数の割合。データセットは図2と同様のものを用いた。

た<sup>9)</sup>。睡眠薬の処方率 (3ヵ月処方率, 国勢調査値で補正済み) は過去5年間にわたり増加傾向が続いており, 全睡眠薬処方件数の3/4がベンゾジアゼピン系睡眠薬, 残り1/4が非ベンゾジアゼピン系睡眠薬というシェアで推移し, 徐々に非ベンゾジアゼピン系睡眠薬の処方割合が増加する傾向にある。2010年になり, メラトニン受容体作動薬である ramelteon (ロゼレム<sup>®</sup>) が上市され, 日本国内では2000年に上市された zolpidem (マイ

スリー<sup>®</sup>) 以来10年ぶりに新たな作用機序による睡眠薬が処方可能になった。

表1は現在臨床試験が進められている睡眠薬候補物質の一覧である (注1)。少数のベンゾジアゼピン受容体アゴニスト, GABA<sub>A</sub>受容体 modulator があるものの GABA<sub>A</sub>受容体作動薬の開発トレンドはすでに終了し, オレキシン, ヒスタミン, セロトニン, メラトニンなど睡眠・覚醒調整に関わるアミン・ペプチド受容体を標的とした薬剤の

表1 睡眠薬の開発状況

薬名	開発会社	最高ステージ	適応症	ステージ	国名	薬理
almorexant	アクテリオンファーマシューティカルズジャパン Actelion GlaxoSmithKline	Phase III	不眠症	Phase III Phase III Phase III 臨床準備中	オーストラリア EU アメリカ 日本	orexin receptor 1 antagonist orexin receptor 2 antagonist
cinolazepam	Gerot Pharmazeutika Kun Wha Pharmaceutical	発売済	不眠症	発売済 申請中 申請中	オーストリア ハンガリー 韓国	benzodiazepine agonist
EVT-201	Evotec Zhejiang Jingxin Pharmaceutical	Phase II	不眠症	Phase II Phase II	ドイツ アメリカ	GABA A modulator
GSK-649868	GlaxoSmithKline	Phase II	不眠症	Phase II	イギリス	orexin receptor antagonist histamine H1 inverse agonist serotonin 2A modulator
HY-10275	Hypnion	Phase II	不眠症	Phase II	アメリカ	
indiplon	大日本住友製薬 Neurocrine Biosciences	申請中	不眠症	申請中 Phase III Phase III 前臨床	アメリカ カナダ EU 日本	GABA A agonist
ITI-007	Intra-Cellular Therapies	Phase II	不眠症	Phase II	アメリカ	serotonin 2A antagonist dopamine modulator
MK-4305	MSD	Phase III	不眠症	Phase III	日本	orexin receptor antagonist
MK-6096	Merck	Phase II	不眠症	Phase II	アメリカ	
MK-8998	Merck	Phase II	不眠症	Phase I	アメリカ	
NBI-75043	Neurocrine Biosciences	Phase I	不眠症	Phase I	アメリカ	histamine H1 antagonist
PD-6735	Eli Lilly Phase 2 Discovery	Phase II	不眠症	Phase II	アメリカ	melatonin 1 agonist melatonin 2 agonist
pruvanserin hydrochloride	Eli Lilly	Phase II	不眠症	Phase II	アメリカ	serotonin 2A antagonist melatonin 1 agonist melatonin 2 agonist
tasimelteon	Vanda Pharmaceuticals ノボノルディスク ファーマ	Phase III	不眠症	Phase III	アメリカ	melatonin 1 agonist melatonin 2 agonist
tiagabine hydrochloride	sanofi-aventis Abbott Laboratories Cephalon	発売済	不眠症, 外傷後ストレス障害, 神経障害性疼痛	Phase II	アメリカ	GABA uptake inhibitor

International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) : <http://apps.who.int/trialsearch/> および「明日の新薬」から検索(2010年11月8日)

表2 睡眠薬の臨床試験における課題

1. 新規作用機序を有する睡眠薬の臨床効果を適切に評価するための尺度を用いる、もしくは開発する必要がある。
2. 臨床試験の目的に応じて、測定方法を適切に設定する必要がある。
3. 新規の睡眠薬には臨床的意義のある日中機能および生活の質の改善をもたらす効果が求められる。
4. 長期服用時の有効性に加えて安全性(耐性・乱用・依存性等)が担保されていることを証明する必要がある。

開発と臨床試験にシフトしていることがわかる。これら新規の作用機序を有する睡眠薬候補物質の有効性プロファイル(主観的睡眠感、睡眠ポリソムノグラフィーによる客観的睡眠パラメータの改善度)および安全性プロファイル(有害事象の内容やその発現率)には、現時点では不明な点が多い。

注1: 睡眠障害を対象とした臨床試験の実施状況は International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP: <http://apps.who.int/trialsearch/>) により、各化合物の開発状況および作用機序については「明日の新薬」(<https://asushin2.com/>) から検索した(2010年11月8日)。最高フェーズが非臨床ステージのものを除外し、登録後に続報がなく中止・中断していると推定されているものを除外した。Eplivanserin は日本では睡眠時無呼吸症候群に対する phase I 試験が進行中であるが、欧米では不眠症治療薬としての申請が取り下げられているため除外した。

## II. 睡眠薬の開発を目的とした臨床試験

### 1. 臨床開発における課題

新医薬品の開発を目的とした臨床試験は、科学的に有効性および安全性を証明し、その臨床的意義についても説明する必要がある。本邦では、睡眠薬の開発を目的とした臨床評価ガイドラインとして、昭和63年に策定された「睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン」があるが、不眠症の臨床においては、睡眠障害国際分類による診断基準が改訂され、不眠症診療における QOL 評価の重要性に関する認識の高まり、米国睡眠医学会による睡眠脳波判定法が改訂されるなど、近年には一定の進歩がある。また表1にあげたように、睡眠薬の開発にも大きな変化があり、既に従来にない作用機序を有する睡眠薬候補物質が臨床開発の対象となっている。これらの治療環境の変化や臨床的課題、新たな作用機序を有する候補物質の臨

表3 主要評価項目に設定された睡眠パラメータの測定方法 (ICTRP に2004年から2010年11月8日までに登録された原発性不眠症を対象とした企業主導の臨床試験)

	phase II (n=26)	phase III (n=42)
睡眠ポリソムノグラフィー	16	13
睡眠日誌または質問紙票などによる評価	2	17
その他	0	1
不明	8	11

床開発への突入を考慮すると、今後の睡眠薬の臨床開発については、以下の具体的課題があると考えられる(表2)。

### 1) 新規作用機序を有する睡眠薬の臨床評価

従来にない作用機序を有する睡眠薬候補物質が臨床開発の対象となっており、臨床試験ではこれら新規候補物質の有効性プロファイル(睡眠潜時、総睡眠時間、中途覚醒回数、睡眠構造等)も十分に検討できるように計画する必要がある。これにより、評価対象である候補物質の臨床的な位置づけを検討することが可能となると思われる。

### 2) 睡眠パラメータの評価方法

従来は、睡眠パラメータは、第II相試験では睡眠ポリソムノグラフィーにより、そして第III相試験では睡眠日誌や質問紙票により測定されることが多かった(表3)。臨床試験の目的に応じて、測定方法を適切に設定する必要がある。

### 3) QOLの改善効果

不眠症が認知・情動・生理機能に多大な影響を及ぼすこと、および、不眠症治療の真のアウトカムを考慮すれば、臨床試験においては睡眠パラメータの改善だけでなく、日中機能やQOLの改善についても検討が可能となるように計画するこ