

不眠症の薬物療法の現状と課題

三島和夫*

抄録：現在国内では成人の約20人に1人が睡眠薬を常用もしくは頓用している。認知行動療法などの効果的な代替療法も登場したとはいえ、現在でも不眠症治療の主軸を担うのは睡眠薬を中心とした薬物療法である。国内の医療機関で処方されている睡眠薬のうち、ベンゾジアゼピン系睡眠薬が力価ベースで3/4を占め圧倒的なプレゼンスを示している。しかし、ベンゾジアゼピン系薬物については耐性による多剤・高用量処方や休薬時の離脱症状などいわゆる身体依存に陥る患者が存在するほか、自殺・自傷目的での過量服用や乱用など不適切使用例が問題視されている。また、服用者の過半数が中高年であることを考えると平衡機能障害や筋弛緩による転倒や骨折、認知機能障害などのリスクも大いに懸念される。2013年1月には、厚生労働科学研究班と日本睡眠学会ワーキンググループでの論議を経て「睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン」が策定された。本ガイドラインは不眠症状に応じた消失半減期別の薬剤選択にとどまらず、病態生理を勘案した処方戦略を提示し、治療当初から中長期的な治療ビジョン（治療の出口戦略）をもって薬物療法の開始、維持、終結を行うよう推奨している。そのためにも、薬物療法のリスク・ベネフィットバランスに目を配り、薬物療法に偏重することなく、睡眠衛生指導はもとより認知行動療法などの生活療法を活用して不必要かつ漫然とした長期処方に陥らないように戒めている。本稿では、不眠症の薬物療法の現状を概観し、より効果的で安全な治療戦略を考える際に解決すべき課題についてまとめた。臨床精神薬理 18 : 1437-1444, 2015

Key words : *insomnia, pharmacotherapy, benzodiazepines, melatonin receptor agonist, orexin receptor antagonist*

I. はじめに

認知行動療法など効果的な代替療法も登場したとはいえ、現在でも不眠症治療の主軸を担うのは睡眠薬を用いた薬物療法である。日本の成人の約

20人に1人が睡眠薬を常用もしくは頓用している。現在国内で処方されている睡眠薬（表1）のうち、ベンゾジアゼピン（benzodiazepine : BZD）系睡眠薬が力価ベースで3/4を占めている。しかし、BZD系薬物については耐性による多剤・高用量処方や、減薬・休薬時の離脱症状など身体依存に陥る患者の存在が問題視されている¹⁾。一方、一般的に不眠症患者が睡眠薬を服用した場合には報酬系刺激を介した薬物渴望は少ないとされるが、抗不安作用に対する心理的依存がみられる患者は少なくない。また、救急の現場では睡眠薬の大量服用による自殺企図や中毒事例が問題視されている。そのほか、平衡機能障害や筋弛緩による転倒や骨折、認知機能障害などの副作用も服用者

Actual status of pharmacotherapy for insomnia and future issues.

*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 and Psychiatry, 4-1-1 Ogawahigashi-cho, Kodaira, Tokyo, 187-8553, Japan.

表1 国内で使用可能な睡眠薬一覧 (文献16) 三島, 2014. から改変して引用)

分類	一般名	商品名	作用時間別分類	半減期 (hr)	用量 (mg)
オレキシン受容体拮抗薬	Suvorexant	ベルソムラ	—	12.5	15~20
メラトニン受容体作動薬	Ramelteon	ロゼレム	—	1	8
非ベンゾジアゼピン系	Zolpidem	マイスリー	超短時間 作用型	2	5~10
	Zopiclone	アモバン		4	7.5~10
	Eszopiclone	ルネスタ		5~6	1~3
ベンゾジアゼピン系	Triazolam	ハルシオン	短時間 作用型	2~4	0.125~0.5
	Etizolam	デバス		6	1~3
	Brotizolam	レンドルミン		7	0.25~0.5
	Rilmazafone	リスミー	短時間 作用型	10	1~2
	Lormetazepam	ロラメット・エバミール		10	1~2
	Nimetazepam	エリミン	中間 作用型	21	3~5
	Flunitrazepam	サイレース		24	0.5~2
	Estazolam	ユーロジン		24	1~4
	Nitrazepam	ネルボン・ベンザリン		28	5~10
	Quazepam	ドラール	長時間 作用型	36	15~30
	Flurazepam	ダルメート・ベノジール		65	10~30
	Haloxazolam	ソメリン		85	5~10

の過半数が中高年であることを考えると看過できない問題である。2013年1月には、厚生労働科学研究班と日本睡眠学会ワーキンググループでの論議を経て「睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン (以下、睡眠薬適正使用 GL)」が策定された^{15,16)}。睡眠薬適正使用 GLでは、睡眠薬にまつわる患者の不安や副作用のリスク低減をめざし、安心、安全で効果的な薬物療法の在り方を提唱している。そこでは、治療初期すなわち治療契約の段階から、不眠症の症状だけではなく病態生理を勘案した処方戦略を提示し、治療当初から中長期的な治療ビジョン (治療の出口戦略) をもって薬物療法を行うよう推奨している。

II. 国内で使用可能な睡眠薬の特徴と使用上の注意点

国内で使用可能な睡眠薬には古いものから順にバルビツール酸系および非バルビツール酸系睡眠薬、BZD系睡眠薬、非ベンゾジアゼピン系 (non-BZD) 系睡眠薬、メラトニン受容体作動薬 (melatonin receptor agonist : MRA)、そして昨年上市さ

れたオレキシン受容体拮抗薬 (dual orexin receptor antagonist : DORA) がある。図1には、国内での各クラスの処方占有率の推移を示した¹⁷⁾。

1. バルビツール酸系および非バルビツール酸系睡眠薬

1950~1960年代までは GABA_A 受容体作動薬であるバルビツール酸系および非バルビツール酸系睡眠薬が中心であったが、身体依存 (耐性による増量、休薬時の離脱症状) を形成するリスクが非常に高いほか、安全域が狭く大量服用時に呼吸抑制による致死例があることなど安全性に重大な懸念があった。そのため、1960年代後半に BZD が登場して以降は処方率が低下し、現在は処方箋発行ベースで睡眠薬の 0.2% 程度を占めるに過ぎない。バルビツール酸系および非バルビツール酸系睡眠薬はすでに歴史的な役割を終えており、通常の不眠治療には用いるべきではない。

2. ベンゾジアゼピン系睡眠薬

より安全性が高い睡眠薬として GABA_A 受容体作動薬である BZD 系睡眠薬が登場した。1967年

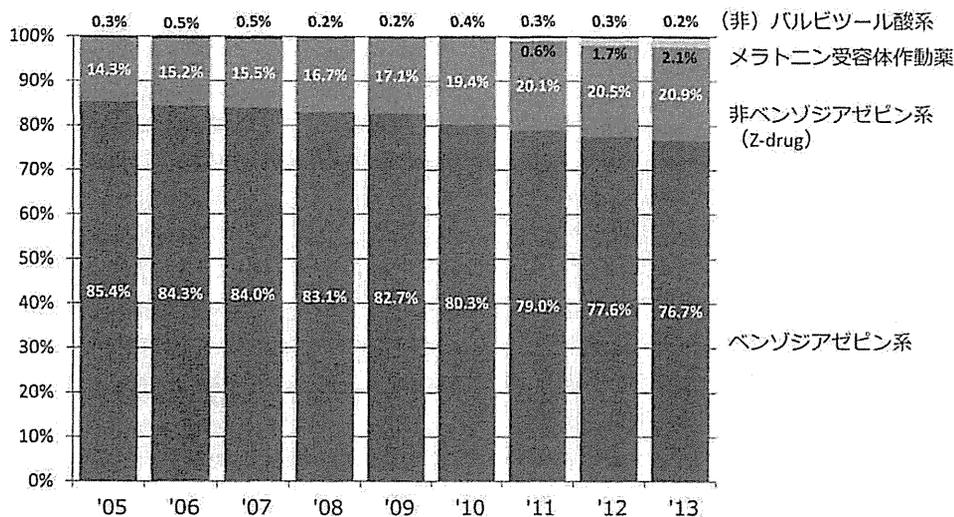


図1 国内で用いられている睡眠薬のクラス別処方占有率（力価ベース）の推移
 大型健保団体加入者約120万人の診療報酬データから解析した。
 文献17) 三島, 2015. から改変して作成。

に nitrazepam が登場して以降、過去50年間にわたって BZD 系睡眠薬は不眠治療の主剤として用いられてきた。現在処方可能な BZD 系睡眠薬は10種類以上あり、消失半減期も2時間から80時間以上とバリエーションが大きい。入眠困難から睡眠維持障害まで幅広くカバーできるため、消失半減期に基づいた薬物戦略の普及に貢献した。また、催眠作用のみならず抗不安作用や筋弛緩作用を併せ持つため、神経症傾向の強い不眠症患者に対しても効果を発揮することがある。しかし BZD 系睡眠薬にも身体依存のリスクは存在し、汎用されるにつれて耐性による多剤・高用量処方や休薬時の離脱症状などいわゆる身体依存に陥る事例が続発した。現在では、BZD 系薬物（抗不安薬、睡眠薬）は身体毒性と依存性の両リスクが高い薬剤として極めて厳しい評価を受けている²⁵⁾。自殺・自傷目的での過量服用や乱用など不適切使用例なども問題視されている。また、高齢者を中心として、認知機能低下、健忘、平衡機能障害や筋弛緩による転倒や骨折などの重大な有害事象の懸念もある。そのため、メタ解析研究において高齢不眠症患者に対する BZD 系睡眠薬の使用は推奨されないと結論づけられている⁴⁾。より新しいクラスの睡眠薬がまだ5種類しかない現状では BZD 系睡

眠薬が果たす役割はまだまだ大きい、上記のような厳しい指摘があることを踏まえて慎重に用いる必要がある。

3. 非ベンゾジアゼピン系睡眠薬

GABA_A 受容体のサブユニット構造とその機能解析が進み、1990年代には BZD 結合部位を有する $\alpha 1$ サブユニット選択性の高い non-BZD 系睡眠薬が登場した。BZD 系睡眠薬に比較して筋弛緩作用が相対的に弱いこと、転倒リスクが低いこと、耐性や離脱症状などの身体依存リスクが相対的に低いことが多数の臨床試験で示されている。ただし、長期服用している BZD 系睡眠薬を非ベンゾジアゼピン系睡眠薬に安全かつ効果的に切り替える方法については確定していない。医師の指示もしくは患者の自己判断で無謀な切り替えを行い離脱症状で苦しんだり、不眠症状の悪化に陥るケースも少なくない。

4. メラトニン受容体作動薬

2010年に上市された MRA である ramelteon は睡眠構築をほとんど修飾せず²¹⁾、連用による蓄積効果がなく⁸⁾、依存形成や持ち越し作用のリスクが低いことが臨床試験で確認されている^{2,23)}。Ra-

melteon は生体リズムの位相変位を併せ持つため、概日リズム睡眠障害に対する治療効果も報告されている。一方で、後述するように概日リズム睡眠障害患者に対する至適投与時刻の決定や、持ち越し作用の解釈の際に有用な ramelteon の受容体薬理（結合時間）に関する情報の開示が待たれる。

5. オレキシン受容体拮抗薬

2014年に世界に先駆けて suvorexant が日本で上市された。オレキシンは覚醒系神経核群の活動を安定化させる神経ペプチドであるため、suvorexant は覚醒系神経核の活動を抑制することで睡眠を誘導すると考えられている²⁹⁾。Suvorexant は原発性不眠症に対して十分な有効性と安全性を有している^{6,19)}。Suvorexant の客観的睡眠維持効果は服用3ヵ月後まで減弱せず、エフェクトサイズも有意に保たれており、高齢者で問題となる中途覚醒、早朝覚醒に対する治療効果が期待されている^{10,22)}。また、12ヵ月間の長期服用時の安全性と、その後の休薬時に強度の離脱性不眠（反跳性不眠）が生じないことを示した長期投与試験の結果がある¹⁹⁾。今後の製造販売後調査を通じて集積される1年以上の長期服用時の安全性に関する情報が待たれる。

6. 消失半減期と作用時間

DORA や MRA については、GABA_A 受容体作動薬で一般的に言われてきた消失半減期をもとにした作用時間ごとの処方戦略が難しいことが明らかになっている。不眠症のタイプと消失半減期のマッチングを基本にした従来の薬剤選択基準の再考が迫られている。

Ramelteon の消失半減期は約1時間と極めて短いですが、催眠作用についてはそれより長い印象を受けることが多く、翌朝の持ち越し効果を訴える患者も存在する。血中濃度が十分に低下した時間帯でも ramelteon の催眠作用が持続する理由は明らかになっていない。この問題を考える上で参考になるデータがある。第一世代抗ヒスタミン薬である diphenhydramine の消失半減期は5～8時間であるが、血中濃度が低下した服用12時間後でも脳

内ヒスタミン1型受容体占拠率は45%と極めて高く²⁰⁾、有意な催眠・鎮静作用が持続している⁹⁾。Ramelteon の脳内メラトニン1型受容体占有率に関するデータがないため推測の域を出ないが、同様の現象が ramelteon でも生じているとすれば、遷延する催眠作用の一部はメラトニン1型受容体に長時間結合することに起因している可能性がある。その場合、消失半減期だけを指標にして ramelteon を超短時間作用型に分類するのは妥当ではないだろう。さらに MRA はメラトニン2型受容体を介した概日リズムの位相変位作用を有するが、効果発現をもたらす時間帯は催眠作用のそれとは全く異なり、より早い時間帯での服用が必要である^{4,25,31)}。このような服用時刻と効果発現の関係性は従来の消失半減期の枠内で説明するのは難しい。

DORA の作用時間に関しても GABA_A 受容体作動薬と同じスキームで捉えることはできない。GABA_A 受容体作動薬が催眠作用を発揮する脳内受容体占有率は脳幹部や新皮質を中心としておおよそ26～29%である¹⁾。一方、オレキシン受容体阻害薬は脳内受容体占有率65～80%以上で催眠作用を発揮する⁹⁾。Suvorexant の消失半減期は12.5時間であるが、催眠作用を維持するためには GABA_A 受容体作動薬よりも高い脳内受容体占有率を要するため GABA_A 受容体作動薬と同列に比較するのは誤りである。

このように、従来の消失半減期別の作用時間の分類法は MRA や DORA には適用できない。今後は、血中濃度プロファイル (pharmacokinetics) に加えて、receptor-ligand kinetics を念頭においた分類や薬剤選択が行われるようになるだろう。

Ⅲ. 不眠症の薬物療法が抱える臨床的課題

1. 薬物療法の適否に関する疑問

慢性不眠症は夜間睡眠の質が低下するだけでなく、日中の生活の質 (Quality of Life : QOL) の著しい低下や種々精神・身体機能障害をもたらす^{11,20)}、ヘルスケアサービスの利用¹⁹⁾や交通事故のリスク²⁰⁾を増大させる。そのほか、うつ病、糖尿病や高血圧などの生活習慣病への影響など広範か

つ長期的な悪影響が知られている。一方で、睡眠の生理的加齢変化のために中途覚醒などの不眠症状はみられても、QOLの低下を伴わない中高年も少なくない。このような日中のQOL障害を伴わない不眠症状を積極的に叩くべきであるのか、専門家間でも意見が一致していない。

2. 二次性不眠症に対しても有用であるか

不眠症の多くは精神疾患、神経疾患、内科的疾患など何らかの基礎疾患をベースとして発症することが多い。精神疾患や身体疾患をもつ患者では、不眠や過眠症状が高率に合併し、その頻度は基礎疾患数とともに増加する。そのため基礎疾患により惹起される不眠症は二次性不眠症と呼ばれてきた。従来は基礎疾患の改善とともに二次性不眠症も改善すると信じられていたが、実際には一旦慢性化した不眠症は不眠恐怖を呼び、自然治癒することはむしろ稀である。そのため、2005年のNIH Consensus Statementでは、二次性不眠を症状として扱うのではなく、併存不眠症 Comorbid Insomnia という別個の疾患として捉えるよう推奨している²⁹⁾。不眠症を併存症として早期に適切に対処することで、慢性化を防止することも可能である。睡眠薬開発における探索および検証試験は基本的に原発性不眠症患者を対象として実施される。長期投与試験において二次性不眠症患者や高齢不眠症患者を対象とすることもあるが、その主眼は長期投与時の安全性評価である。しかしながら、いったん上市された後は睡眠薬の多くは二次性不眠症に用いられるという現実がある。そのため、製造販売後臨床試験や研究的な Randomized Controlled Trial (RCT) などの情報が臨床医にとって有用となる。特に、慢性疼痛、うつ病、脳血管障害や認知症など中枢神経系疾患、せん妄などに伴う不眠に対する有効性は検証を要する。

3. 治療のゴールが見えにくい

慢性不眠症は難治性である。慢性不眠症患者の70%では1年後も不眠が持続し²⁹⁾、薬物療法などで一旦寛解してもその半数は再発する³⁰⁾。初めて睡眠薬を処方された患者の1/4以上が6ヵ月以上、約1/6が1年以上の長期服用となり、服用期間が

長いほど1日当たりの服用量も増加することが明らかになっている¹⁴⁾。それだけに睡眠薬を用いる際には長期服用時のリスク・ベネフィットバランスの観点から臨床的妥当性があることが求められる。睡眠薬に関する患者の不安もまさに長期服用時の副作用にあり、その背景には治療のゴール(終結、長期転帰)が見えにくいという不眠医療の問題がある。「睡眠薬をいつまで服用すべきか説明を受けたことが無い」「処方されてから1年たっても何も言われない」などの不満がよく聞かれる。睡眠薬適正使用GLでは、薬物療法の減量・休薬のタイミングや長期服用が許容される事例を適切な時期に患者に説明し、できるだけ早期から睡眠衛生指導や認知行動療法などの心理・行動的介入を行う³⁰⁾など、患者にとって安全で安心な不眠治療を行うように推奨している¹⁶⁾。

4. ハイリスク群に対する処方

睡眠薬服用患者の過半数が中高年であることを考えると、平衡機能障害や筋弛緩による転倒や骨折、認知機能障害などのリスクが大いに懸念される。一般的に高齢者ではBZD系薬物に対する感受性が亢進し、かつ薬物代謝能の低下から血中濃度が高まりやすい。そこで睡眠薬適正使用GLでは、高齢者の不眠症に対する薬物選択について最も厳格なシステマティックレビュー法の1つであるGRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) を用いて「不眠重症度の軽減」および「転倒・骨折の増加」に重い価値を置いて検討した。その結果、non-BZD系睡眠薬が推奨できる唯一の薬剤として残った¹⁶⁾。ごく最近登場したsuvorexantは別にしてGL発出時にはすでに上市されていたramelteonについては、平衡機能障害や筋弛緩作用のリスクが相対的に低いにもかかわらず推奨されなかった。その理由はレビュー時点で転倒・骨折リスクに関する質の高いコホートデータが無かったためである。

ちなみに、先般、日本老年医学会より「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015」(以下、老年医学会GL)が発表され、パブリックコメントの募集が行われた²⁹⁾。奇妙なことに老年医学会GL

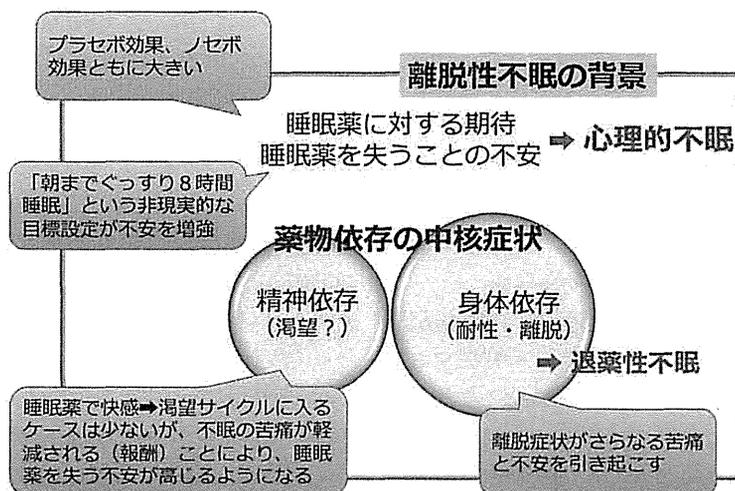


図2 睡眠薬が休薬しにくい臨床的背景

では non-BZD 系睡眠薬が「中止を検討すべき薬物」にリストされる一方、エビデンス不足から睡眠薬適正使用 GL では推奨に至らなかった ramelteon や、二次性不眠症を含めて臨床データが未だ乏しい suvorexant について「副作用が生じにくく、高齢者に対して比較的安全である可能性がある」として推奨されている。MRA, DORA ともに高齢者での有用性が期待されている薬剤であるが、作用機序が異なることが危険性を低減する根拠とはならず、客観性、公平性に欠ける印象を与えており、GRADE の考え方に反していると言わざるを得ない。

5. 休薬が難しい背景要因

睡眠薬を長期服用した後に休薬するのは非常に難しい。不眠や不安症状などの離脱症状が高率に発生するからである。BZD 系睡眠薬の減量時に最も問題となる退薬症状は反跳性不眠である^{3,27)}。反跳性不眠とは、退薬時に治療以前よりも強度の不眠症状が惹起される現象である。また、反跳性不眠ほど重篤ではないが軽度の不眠症状の再燃や悪化(入眠潜時の延長や熟眠感の低下など)が生じることが多い。ただし、その全てが GABA_A 受容体に関連した退薬症状ではない。退薬時に生じる不眠の中には「薬があるから眠れる」「なければ眠れない」という休薬自体への緊張や不安による

心因性の不眠も含まれる(図2)。臨床的には休薬時の不眠が離脱症状か不安症状か、もしくは不眠症の再燃か鑑別に窮することも多い。このような状態象を睡眠薬依存(物質使用障害)と誤診したのでは有効な手立てを打つことはできない。休薬時の離脱症状に関する情報を患者に伝え、退薬症状が出現したときの対応の判断材料として活用してもらおうとよいだろう。一方、不眠症状が重度もしくは持続する場合には、不眠症が回復していない、もしくは再燃したと判断して今しばらく治療を継続するように患者と話し合うことになる。減薬・休薬の重要性が再認識されつつある今だからこそ、休薬できなければ重症例、失敗例であるという間違った思い込みで服用が必要な患者が追い詰められないように丁寧な説明でフォローすることが大事である。

6. 代替薬物療法

いくつかの抗うつ薬や抗精神病薬は、主観的な催眠作用、睡眠ポリグラフ上での入眠潜時の短縮、総睡眠時間の延長、中途覚醒時間の短縮など催眠鎮静作用を有する。実際、睡眠薬を用いた定型的な薬物療法が奏効しない場合、催眠鎮静系抗うつ薬や抗精神病薬を処方する医師は少なくな。米国内での近年の調査では、過去1ヵ月間に不眠のために何らかの薬物を服用した者の割合が

2.97%であり、うち、non-BZD系睡眠薬 (eszopiclone, zaleplon, zolpidem) が1.23%と首位を占めたが、第2位が trazodone (0.97%)、第3位がBZD系睡眠薬 (0.40%)、第4位が quetiapine (0.32%)、第5位が doxepine (0.12%) と、抗うつ薬や抗精神病薬も頻用されていることが明らかになっている²⁾。しかし、不眠症患者を対象にした有効性と安全性を支持するエビデンスは十分とは言えない^{18,19)}。眠気や倦怠などによるQOL障害や耐糖能異常などの副作用リスクを勘案すると現時点では抗うつ薬や抗精神病薬を用いた代替薬物療法に過大な期待を抱くことはできない。今後、既存の睡眠薬が奏効しない難治性不眠症に対する補完療法として抗精神病薬の一部を活用することが可能か、用量、投与期間、安全性を明らかにする臨床試験が実施されることを期待したい。

IV. おわりに

不眠症の有病率は非常に高く、睡眠薬は極めて処方頻度の高い薬物の1つである。睡眠科学の進展を受けて新規作用機序を有する治療薬も登場しているが、不眠症の病態生理や睡眠薬を用いた治療戦略に関する知識の普及は遅々として進んでいない。そこには不眠症は「症状」であり原疾患が改善すれば自然消退するのではないかという誤解や、睡眠薬が過去40年間医療現場で汎用されてきた実績の中で、精神科医はもちろん、一般医も睡眠薬処方に無頓着になっているという背景がある。不眠に悩みながらも治療を躊躇している患者にとって理にかなった処方、出口の見える不眠医療は重要である。不眠症状はもとより、日中の生活機能や認知機能等の改善を伴う真の治療効果を患者が実感でき、長期投与時の安全性も担保された薬物療法を達成するための臨床課題は数多く残されている。

利益相反

過去3年間に下記企業から講演料、原稿料、研究費等を受け取った。エーザイ (株)、MSD (株)、武田薬品工業 (株)、ファイザー (株)、アステラス製薬 (株)、日本イーライリリー (株)、アッヴィ合同会社、大日本住友製薬

(株)、大塚製薬 (株)、ノーベルファーマ (株)。

文 献

- 1) Abadie, P., Rioux, P., Scatton, B. et al. : Central benzodiazepine receptor occupancy by zolpidem in the human brain as assessed by positron emission tomography. *Eur. J. Pharmacol.*, 295 (1) : 35-44, 1996.
- 2) Bertisch, S.M., Herzig, S.J., Winkelman, J.W. et al. : National use of prescription medications for insomnia : NHANES 1999-2010. *Sleep*, 37 (2) : 343-349, 2014.
- 3) Gillin, J.C., Spinweber, C.L., Johnson, L.C. : Rebound insomnia : a critical review. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 9 (3) : 161-172, 1989.
- 4) Glass, J., Lanctot, K.L., Herrmann, N. et al. : Sedative hypnotics in older people with insomnia : meta-analysis of risks and benefits. *BMJ*, 331 (7526) : 1169, 2005.
- 5) Gotter, A.L., Winrow, C.J., Brunner, J. et al. : The duration of sleep promoting efficacy by dual orexin receptor antagonists is dependent upon receptor occupancy threshold. *BMC Neurosci.*, 14 (90) : 90, 2013.
- 6) Herring, W.J., Snyder, E., Budd, K. et al. : Orexin receptor antagonism for treatment of insomnia : a randomized clinical trial of suvorexant. *Neurology*, 79 (23) : 2265-2274, 2012.
- 7) Johnson, M.W., Suess, P.E., Griffiths, R.R. : Ramelteon : a novel hypnotic lacking abuse liability and sedative adverse effects. *Arch. Gen. Psychiatry*, 63 (10) : 1149-1157, 2006.
- 8) Karim, A., Tolbert, D., Cao, C. : Disposition kinetics and tolerance of escalating single doses of ramelteon, a high-affinity MT1 and MT2 melatonin receptor agonist indicated for treatment of insomnia. *J. Clin. Pharmacol.*, 46 (2) : 140-148, 2006.
- 9) Katayose, Y., Aritake, S., Kitamura, S. et al. : Carryover effect on next-day sleepiness and psychomotor performance of nighttime administered antihistaminic drugs : a randomized controlled trial. *Hum. Psychopharmacol.*, 27 (4) : 428-436, 2012.
- 10) 厚生労働省医薬食品局審査管理課 : ベルソムラ錠 15mg, 同錠 20mg 審議結果報告書. (平成26年8月22日)
- 11) Leger, D., Scheuermaier, K., Philip, P. et al. : SF-

- 36 : evaluation of quality of life in severe and mild insomniacs compared with good sleepers. *Psychosom. Med.*, 63 (1) : 49-55, 2001.
- 12) Leger, D., Guilleminault, C., Bader, G. et al. : Medical and socio-professional impact of insomnia. *Sleep*, 25 (6) : 625-629, 2002.
- 13) Michelson, D., Snyder, E., Paradis, E. et al. : Safety and efficacy of suvorexant during 1-year treatment of insomnia with subsequent abrupt treatment discontinuation : a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.*, 13 (5) : 461-471, 2014.
- 14) 三島和夫 : 診療報酬データを用いた向精神薬処方に関する実態調査研究. 厚生労働科学研究費補助金・厚生労働科学特別研究事業「向精神薬の処方実態に関する国内外の比較研究」平成22年度分担研究報告書, p15-32, 2011.
- 15) 三島和夫 : 睡眠薬の適正使用および減量・中止のための診療ガイドラインに関する研究. 厚生労働科学研究費補助金・障害者対策総合研究事業「睡眠薬の適正使用および減量・中止のための診療ガイドラインに関する研究」平成24年度総括・分担研究報告書, p1-12, 2013.
- 16) 三島和夫 : 睡眠薬の適正使用・休薬ガイドライン. In : 睡眠薬の適正使用・休薬ガイドライン (三島和夫, 睡眠薬の適正使用及び減量・中止のための診療ガイドラインに関する研究班 編), じほう, 東京, 2014.
- 17) 三島和夫, 千先 純, 三井寺浩幸 他 : 大規模診療報酬データを用いた向精神薬の処方実態に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金・障害者対策総合研究事業「向精神薬の処方実態に関する研究」平成26年度総括・分担研究報告書, p9-26, 2015.
- 18) 三島和夫 : 成人の不眠に対して抗精神病薬療法は有効か?—現状と課題. *臨床精神薬理*, 17 (10) : 1367-1373, 2014.
- 19) 三島和夫 : 抗うつ薬が睡眠に及ぼす作用. *睡眠医療*, 6 (2) : 223-230, 2012.
- 20) Morin, C.M., Vallieres, A., Guay, B. et al. : Cognitive behavioral therapy, singly and combined with medication, for persistent insomnia : a randomized controlled trial. *JAMA*, 301 (19) : 2005-2015, 2009.
- 21) Morphy, H., Dunn, K.M., Lewis, M. et al. : Epidemiology of insomnia : a longitudinal study in a UK population. *Sleep*, 30 (3) : 274-280, 2007.
- 22) MSD 株式会社医薬品インタビューフォーム. ベルソムラ錠 15mg, 20mg. (2014年11月改訂)
- 23) NIH-Consensus-Statement. NIH State-of-the-Science Conference Statement on Manifestations and Management of Chronic Insomnia in Adults. *NIH Consens. State. Sci. Statements*, 22 (2) : 1-30, 2005.
- 24) 日本老年医学会 : 「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015」に関するパブリックコメントの募集 2015. Available from : http://www.jpn-geriat-soc.or.jp/info/topics/20150401_01.html
- 25) Nutt, D., King, L.A., Saulsbury, W. et al. : Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse. *Lancet*, 369 (9566) : 1047-1053, 2007.
- 26) Ohayon, M.M., Smirne, S. : Prevalence and consequences of insomnia disorders in the general population of Italy. *Sleep Med.*, 3 (2) : 115-120, 2002.
- 27) Roehrs, T., Vogel, G., Roth, T. : Rebound insomnia : its determinants and significance. *Am. J. Med.*, 88 (3A) : 39S-42S, 1990.
- 28) Roth, T., Seiden, D., Sainati, S. et al. : Effects of ramelteon on patient-reported sleep latency in older adults with chronic insomnia. *Sleep Med.*, 7 (4) : 312-318, 2006.
- 29) Sakurai, T. : The neural circuit of orexin (hypocretin) : maintaining sleep and wakefulness. *Nat. Rev. Neurosci.*, 8 (3) : 171-181, 2007.
- 30) Schutte-Rodin, S., Broch, L., Buysse, D. et al. : Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J. Clin. Sleep Med.*, 4 (5) : 487-504, 2008.
- 31) Zammit, G., Erman, M., Wang-Weigand, S. et al. : Evaluation of the efficacy and safety of ramelteon in subjects with chronic insomnia. *J. Clin. Sleep Med.*, 3 (5) : 495-504, 2007.
- 32) Zhang, D., Tashiro, M., Shibuya, K. et al. : Next-day residual sedative effect after nighttime administration of an over-the-counter antihistamine sleep aid, diphenhydramine, measured by positron emission tomography. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 30 (6) : 694-701, 2010.

