治療薬シリーズ(11) 不眠症①

不眠症治療薬開発の最前線

寺尾 晶¹⁾, 宮本 政臣²⁾

要約：本稿では不眠症治療薬として日本で未発売の新薬および開発中の新薬候補化合物について，創薬ターゲット別にその特徴と海外での臨床開発状況を概説する．現在，不眠症治療薬の主流は，ゴールドスタンダードとして位置付けられているゾルピデムなどの GABA-A 受容体をターゲットにした非ベンゾジアゼピン系誘導体である．それらは作用持続が短く入眠効果には優れるが睡眠維持作用はなく，種々の副作用を誘発することから，1) 製剤面，2) サブタイプ選択性において GABA-A 受容体作動薬の更なる改良が進行中である．一方，従来の不眠症治療薬が鎮静型睡眠をもたらすのに対して，生理的睡眠を誘発する不眠症治療薬：ラメルテオンが武田薬品から昨年米国で発売されたが，この薬剤は 3) メラトニン MT₁/MT₂ 受容体作動薬であり，新機序不眠症治療薬開発の筆頭に挙げる事ができよう．更にこれに続くものとして睡眠・覚醒調節に重要な神経伝達物質を創薬ターゲットとした 4) ヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬 / 逆作動薬，5) セロトニン (5-HT)_{2A} 受容体拮抗薬 / 逆作動薬，6) オレキシン受容体拮抗薬があるが，現在いずれも活発な研究開発が進行中なため，今後の進展が注目される．

1. はじめに

日本人全体では 5 人に 1 人が何らかの睡眠障害を持っており，働く世代に限定すると 4 人に 1 人，また勤労者の約 20% にあたるシフトワーカーに限定すると 3 人に 1 人という統計がある．仕事の忙しさ・通勤時間の長さから現代人の睡眠は削られているが，平日の睡眠時間が 6 時間未満である勤労者は 1/4 程度おり，半数以上の勤労者は睡眠パターンが不規則である (1)．更に仕事等のストレスにより，体は疲れているにもかかわらず寝付きが悪い，夜中や早朝に目覚めるという

話はよく聞くことである．この状態を放っておくと不眠症になり，その後症状が慢性化するとうつ病になるリスクが高まるため，不眠症の早期治療は重要である．24 時間社会化に伴う生活の変化，交代勤務労働者の増加，高齢化社会の進行も要因となり，不眠症患者は増加の一途をたどっていることから，不眠症は身近な現代病となり，人々の関心を集めている．

不眠症治療薬（睡眠薬）の歴史は古く，バルビツール酸系薬剤が 1865 年ドイツのアドルフ・バイエルによって合成され，1882 年にはじめて医学的に利用されたことに遡る．その後も改良に伴う世代交代が繰り返され，1960 年代に登場したベンゾジアゼピン系薬剤は，呼吸抑制の危険性が低く安全性が高い画期的な不眠症治療薬となった．初期のベンゾジアゼピン系薬剤は血中半減期の長いものが多く，翌日に眠気を持越す効果（ハングオーバー）が問題となっていたが，次第に半減期の短いものが開発され，1979 年に超短時間型のトリアゾラムが登場した．1980 年代後期には非ベンゾジアゼピン系（ベンゾジアゼピン骨格を持たない）のゾルピデムが欧州で発売され，ハングオーバーなどがより改善されたことから，広く用いられるようになった．日本でも 2000 年に発売され，ゾピクロンと共に非ベンゾジアゼピン系薬剤が主流となっている．しかしながら，優れた特性を持つ非ベンゾジアゼピン系薬剤も，筋弛緩作用，鎮静作用，記憶障害などの有害作用と長期使用時の依存性および耐性また投与中止時の反跳性不眠など多くの問題を抱えている．しかも，もたらされる睡眠は鎮静型睡眠であり，生理的睡眠とは程遠い．

米国では 18 歳以上の不眠症患者が 7600 万人にもものぼると算出されているが，その中の 21% しか処方箋薬を服用しておらず，47% もの患者が何も処置を受け

キーワード：鎮静型睡眠，生理的睡眠，睡眠維持

武田薬品工業(株)¹⁾ 医薬研究本部創薬第三研究所（〒532-8686 大阪市淀川区十三本町 2-17-85）

²⁾ 医薬開発本部（〒540-8645 大阪市中央区道修町 4-1-1）

e-mail: Terao_Akira1@takeda.co.jp 原稿受領日：2006 年 9 月 29 日，会誌編集委員会依頼原稿

Title: Recent and potential drugs for treatment of insomnia. Author: Akira Terao, Masaomi Miyamoto

ていない(2)．我が国においても同様であり，何も対処していない患者が約半数，医療機関を受診している患者は15% 足らずである(1)．習慣性や長期使用の影響の心配から，患者の多くが処方箋薬や一般用医薬品(Over-the-Counter drug: OTC 薬)を服用していないことに起因しているが，逆に考えると効果的で安全性の高い薬剤が開発されれば，大きなマーケットシェアを獲得できることになる．Datamonitor 社が理想的な不眠症治療薬のプロファイルを挙げているが，以下のとおりである．1) 生理的睡眠を誘発すること，2) 記憶に影響を与えないこと，3) 耐性がないこと，4) 身体的依存性がないこと，5) 翌日の持ち越し効果がないこと，6) 反跳性不眠を惹起しないこと，7) アルコールとの相互作用がないこと，8) 薬物吸収が早いこと，9) 即効性であること，10) 適切な薬物半減期を有することである．最近，我々の研究所で開発されたラメルテオンは，これらの条件をほぼ満足しており理想的な不眠症治療薬といえる．現在，米国でのみ販売されているが，欧州および日本での早期上市が期待される．今後，ラメルテオンが実際の医療現場においてどのように評価され，どの程度市場に定着するか興味あるところである．

本稿で記載した新薬の多くが国内では申請中或いは臨床試験中であるため，国内での処方にはまだ時間がかかる．そこで本総説では，海外で臨床開発中のものに加え，欧米で発売された新薬の内，国内で未発売のものについても紹介しておきたい．なお，情報ソースとして各社の公開特許情報・ウェブページ，論文，Integrity (Prous science) を用い，開発段階は日米欧3 極で最も進んでいるものを示した．

2. 既存GABA-A受容体作動薬の改良型製剤

現在，主流となっているのは非ベンゾジアゼピン系GABA-A 受容体作動薬であり，ゾルピデム，ゾピクロン，ザレプロンが含まれる．これらの薬剤はGABA-A 受容体複合体のベンゾジアゼピン結合部位に働き，GABA系の作用を増強する．GABA-A 受容体は5量体からなり， α ， β ， γ サブユニットからなるイオンチャネルである(図1)．そのサブユニット構成は多岐に渡るが， $\alpha 1$ 選択性を高めたことにより，従来問題となっていた副作用が大幅に改善されている．GABA-A 受容体は，脳幹毛様体，辺縁系，海馬，小脳，脊髄，大脳皮質辺縁系など広範囲に存在し，種々の神経伝達物質を含有する神経に対して， Cl^- の細胞内流入を介して抑制的に作用する．そのため中枢神経抑制作用の増強に基づく睡眠様式であり，鎮静型睡眠と呼

図1 GABA-A 受容体のサブユニット構造

GABA-A 受容体は α ， β ， γ サブユニットから構成されるイオンチャネルである．中枢神経系では $\alpha 1 : \beta 2 : \gamma 2 = 2 : 1 : 1$ のヘテロオリゴマーが最も多く発現しているが，脳部位によってサブユニット構成は異なる．ベンゾジアゼピン結合部位は α と γ サブユニットの間に存在する．

(図はNEW 薬理学(改定第4版)南江堂 田中千賀子，加藤隆一編集 p.151より抜粋した)

ばれる．この睡眠は通常の睡眠様式(生理的睡眠)とは異なり，筋弛緩作用(特に高齢者で転倒などの危険)，前向き記憶障害(大量服用，アルコールとの併用禁忌)，反跳性不眠(急に止めるとかえって眠れない)などの副作用を伴う場合がある．また常用量依存等の問題があるため米国では，司法省麻薬取締局(Drug Enforcement Administration: DEA)において規制薬物法スケジュールドラッグIV類に指定されている．

現在ゴールドスタンダードとして位置付けられているのはSanofi-Aventis社のゾルピデムであり，日本を含む全世界で2620万人に処方されている．Sanofi-Aventis社は後継品としてゾルピデムの徐放製剤(Extended Release)を12.5 mgのゾルピデムを含む8種類の製剤の中からベストバランスのものを選択して2005年10月に米国で発売した(Ambien-CR®)．この製剤は翌日持ち越し効果が無い程度に血中濃度を持続させた結果，入眠潜時の短縮と総睡眠時間延長作用に加えて，入眠後覚醒時間(Wake After Sleep Onset: WASO)と夜間覚醒回数の減少といった夜間中途覚醒の指標を改善し，睡眠維持作用の適応を獲得した(3)．なお最大1ヵ月間の投与期間の制限も解除された．Sanofi-Aventis社は2006年の特許満了前にゾルピデムの徐放製剤に置き換えていく方針である．一方，Biovail社はゾルピデムの口腔内崩壊錠をジェネリックとして発売の予定であるが，ゾルピデムの特許が失効した後に正式承認される予定である．また，Nova Del Pharma社もゾルピデムの口腔内噴霧剤をPhase-II開発中であり，錠剤よりも血中濃度の立ち上がりが早い事が期待される．

Sepracor 社は既に特許切れをしているゾピクロンの光学活性体 (S 体), エスゾピクロンを 2005 年 4 月に米国で発売した (Lunesta®). 薬効量はゾピクロン 7.5 mg に対しエスゾピクロンでは半分以上の 3 mg (高齢者では 2 mg) となり, ハングオーバーが無くなった。ゾルピデムの血中半減期が 2.5 時間であるのに対しエスゾピクロンは 6 時間と長く, 睡眠維持作用が適応になった初めての薬である。また入眠効果についても既存薬と同様に強いため, 全般的な薬効について “rapid and sustained response” と表現される。また, 夜間の睡眠を持続させることにより昼間の眠気を抑え, 患者の生活の質を高めて翌日の活動機能 (Next Day Function: NDF) を改善した。エスゾピクロンは 1 年間の長期臨床試験においても耐性を認めず, 同薬効では最初の長期間服用可能な治療薬となった (4)。なお, 欠点として苦味が強いと 34% (3 mg) の患者が指摘している (プラセボ群は 3%)。

3. サブタイプ選択的 GABA-A 受容体作動薬

Neurocrine Biosciences 社と Pfizer 社は共同でインディプロンの即溶製剤 (Immediate Release, 5, 10 mg) と徐放製剤 (Extended Release, 15 mg) の開発を行い, 即溶製剤については米国食品医薬品庁 (Food and Drug Administration: FDA) から 2006 年 5 月に承認見込み通知を得ている。この薬剤は $\alpha 1$ 選択性が高く ($\alpha 2$ に対し 10 倍, $\alpha 4$, $\alpha 6$ に対し 350 倍), 入眠が速やかで持ち越し効果が少なく, アルコールとの相互作用, 耐性発現, 健忘作用などの副作用が弱い特徴を有している。また血中半減期が 1.5-2 時間と短く, 活性代謝物を生じないという点でキレの良い薬剤であるため, 不眠症患者が眠れない時にのみ服用出来る点がユニークである (5)。なお, 徐放製剤については睡眠維持効果を疑問とし, FDA から有効性と安全性データの再解析が要求されている。これに伴いインディプロンの販売開始が遅延したことから Pfizer 社は Neurocrine Biosciences 社との開発提携を解消している。

ガボキサドールはキノコ成分ムシモール誘導体であり, 物質特許は既に満了しているが, Lundbeck 社はガボキサドールの使用法に関して広範囲の用途特許を取得しており, 不眠症治療薬として Merck 社と Phase-III 共同開発中である。ガボキサドールは選択的シナプス外 GABA-A 受容体作動薬 (Selective Extrasynaptic GABA-A Agonist: SEGA) と呼ばれ, 現在販売中あるいは近く発売予定の非ベンゾジアゼピン系 GABA-A 受容体作動薬とは異なり $\alpha 4$ サブユニットに

作用する。シナプス外 GABA-A 受容体はプレシナプス神経およびポストシナプス神経軸索部に存在し, ハーバード大学の Saper らが提唱した睡眠中枢: 視床下部腹側外側視束前部 (Ventral-lateral preoptic nucleus: VLPO) および視床にも高発現している (6)。この新しい作用機序が薬物依存リスクを軽減し, ガボキサドールに競合上の優位性をもたらす可能性が考えられる。実際, 自己投与実験においても依存性が確認されておらず, 次世代 GABA-A 受容体作動薬として期待される。不眠症患者を対象とした臨床試験ではガボキサドール 20 mg は入眠潜時短縮, 総睡眠時間延長, 夜間中途覚醒を改善し, 健常者に 4 時間睡眠相を前進させた一過性不眠症試験でも前述のパラメータを全て改善した。なお, Merck 社はガボキサドールの米国における開発販売権を Lundbeck 社から獲得した。

Neurogen 社が Phase-II 開発中の NG2-73 は GABA-A 受容体の $\alpha 3$ サブユニットに対する部分作動薬である。健常人を対照とした臨床試験結果によると, NG2-73 は用量依存的に入眠潜時を短縮することが確認され, 耐容性も良好であった。動物実験では既発売品に比較して, 記憶障害, 歩行失調, アルコールとの相互作用などが軽減されているとしている。同社には, Pfizer 社から導入した先行品 NGD-96-3 もあり, Phase I で良好な耐容性が認められている。

EVT-201 は Roche 社が不眠症治療薬および抗不安薬として開発していた GABA-A 受容体ポジティブ・アロステリック・モジュレーター (R-549) を Evotec 社が導入したもので, 現在 Phase-I 開発中である。健常人を対照とした臨床試験結果によると EVT-201 は耐容性が良好であり, 入眠潜時を短縮し総睡眠時間を延長させたが, ハングオーバーを殆んど認めなかった。

4. メラトニン MT_1/MT_2 受容体作動薬

メラトニンは 1958 年 Lerner らによって発見されて以来, 睡眠・覚醒サイクルを含む概日リズムの調節に重要な役割を果たしていることが明らかにされてきた。メラトニンは松果体から分泌されるホルモンであるが, その分泌は視床下部に存在する視交叉上核からの入力により調節されており, 昼間は非常に少なく夜間に多いという特徴を持つ。メラトニン分泌は夜間睡眠と同期しており, 眠気の始まりや睡眠傾向と一致している。

武田薬品はメラトニン MT_1/MT_2 受容体作動薬, ラメルテオンを不眠症治療薬として 2005 年 9 月に米国で発売した (Rozerem®)。ラメルテオンは睡眠・覚醒のサイクルを司る体内時計中枢である視交叉上核に存在するメラトニン MT_1/MT_2 受容体に特異的に作用し

表1 本稿で紹介した新薬および開発中の新薬候補化合物

一般名 / 開発コード	構造式	開発会社	発売年 / 開発段階
既存 GABA-A 受容体作動薬の改良型製剤			
ゾルピデム徐放製剤		Sanofi-Aventis	2005 年 10 月米国発売 (Ambien-CR®)
ゾルピデム口腔内崩壊錠	同上	Biovail	米国暫定承認
ゾルピデム口腔内噴霧剤	同上	Nova Del Pharma	Phase-II
エスゾピクロン		Sepracor	2005 年 4 月米国発売 (Lunesta®)
サブタイプ選択的 GABA-A 受容体作動薬			
インディプロン (即溶製剤, 徐放製剤)		Neurocrine Biosciences, Pfizer	米国申請中
ガボキサドール		Lundbeck, Merck	Phase-III
NG2-73	構造不明	Neurogen	Phase-II
NGD-96-3	構造不明	Neurogen	Phase-I
EVT-201 (R-549)	構造不明	Evotec	Phase-I
メラトニン MT ₁ /MT ₂ 受容体作動薬			
ラメルテオン		武田薬品	2005 年 9 月米国発売 (Rozerem®)
VEC-162 (BMS-214778)		Vanda Pharmaceuticals	Phase-III

一般名 / 開発コード	構造式	開発会社	発売年 / 開発段階
PD-6735 (LY156735)		Phase 2 discovery	Phase-II
ヒスタミン H ₁ 受容体拮抗薬 / 逆作動薬			
ドキセピン (SO-101)		Somaxon	Phase-III
NBI-75043	構造不明	Neurocrine Biosciences	Phase-I
HY-10275	構造不明	Hypnion	Phase-I
5-HT _{2A} 受容体拮抗薬 / 逆作動薬			
エプリバンセリン (SR46349)		Sanofi-Aventis	Phase-III
M-100907		Sanofi-Aventis	Phase-II
プルバンセリン (EMD281014)		Eli Lilly	Phase-II
ACP-103		Acadia	Phase-II
APD-125	構造不明	Arena	Phase-I
オレキシン受容体拮抗薬			
ACT-078573	構造不明	Actelion	Phase-II
GW649868	構造不明	GlaxoSmithKline	基礎段階

(7,8), 自然に近い生理的睡眠を誘発する薬剤(9)であり, 新規薬理の不眠症治療薬としては35年振りの登場となった。安全性に優れることから, DEAによる規制と投与期間制限を受けない初めての不眠症治療薬となった。また高齢者を含めた幅広い不眠症患者を対象にした臨床試験を通じて, ラメルテオン8 mgは入眠潜時を短縮すると共に総睡眠時間を延長し, 投与中止によるリバウンドを起こさないことが確認されている(10,11)。また翌日の記憶障害, 鎮静作用, 禁断症状, 依存性なども認められていない。概日リズム睡眠障害, アルツハイマー病患者における睡眠障害についてもPhase-II開発中であり, ラメルテオンは高齢者にも安心して使える不眠症治療薬として期待されている(12)。

VEC-162 (BMS-214778)はVanda Pharmaceuticals社がBristol-Myers Squibb社から導入し, 現在開発中のメラトニンMT₁/MT₂受容体作動薬であり, 概日リズム睡眠障害・不眠症治療薬としてPhase-III, 抗うつ薬としてPhase-IIにある。健常者に5時間睡眠相を前進させた一過性不眠症試験で, 用量依存性(10-100 mg)に入眠潜時を短縮し, 睡眠効率(就床時間に対する睡眠時間の割合)改善効果も認められている。

メラトニンMT₁/MT₂受容体作動薬, PD-6735 (LY156735)のオリジネータはEli Lilly社であるが, Phase-Iで開発を中止し, Phase 2 Discovery社が開発権および販売権を獲得しており, 現在Phase-II開発中である。不眠症患者の入眠潜時を用量依存性に改善した。なお, 2006年に米国FDAはPD-6735を全盲者の概日リズム睡眠障害治療薬としてオーファンドラグに指定した。

5. ヒスタミンH₁受容体拮抗薬/逆作動薬

抗アレルギー薬の代表であるヒスタミンH₁受容体拮抗薬は服用時にしばしば眠気を経験するが, これは覚醒維持に関与するヒスタミン神経系の抑制作用に基づくものであり, 特に脳移行性の良い第一世代の化合物で顕著である。欧米ではOTC薬として早くから発売されていたが, 耐性を形成しやすいデメリットがある。日本でも2003年にエスエス製薬がジフェンヒドラミンを睡眠改善薬として発売し, 都市部を中心に需要が高い。

Somaxon社はヒスタミンH₁受容体拮抗活性を持つ三環系抗うつ薬ドキセピンを不眠症治療薬としてPhase-III開発中である。ドキセピンは40年以上も前から臨床で使用されているが, うつ病での臨床用量は75-300 mgと高く, 日中の鎮静・眠気, 口渇, ドライアイ等の抗コリン作用に基づく副作用が認められてい

る。しかしながら, 低用量のドキセピンではそのような副作用はなく睡眠効果が得られ(13), またDEAの規制対象薬剤ではない利点もあるため, Somaxon社は不眠症治療薬としての用途特許を取得した。不眠症患者を対象としたPhase-IIIの臨床結果によるとドキセピン3 mgおよび6 mg服用者において睡眠維持の指標となるWASOを改善し, 総睡眠時間を延長した。入眠潜時短縮作用は弱いものであったが6 mgでは効果が認められている。なお, 反復投与後もWASOと総睡眠時間延長効果は4週間持続したが, 入眠潜時短縮作用は1週目でしか認められていない。翌日の眠気などの持ち越し効果については特に問題はなく, 耐容性も良好であった。

Neurocrine Biosciences社はヒスタミンH₁受容体拮抗薬NBI-75043をPhase-I開発中である。動物モデルで有効性と安全性がみられたとされるが, その詳細は不明である。

Hypnion社はヒスタミンH₁受容体逆作動薬HY-10275をPhase-I開発中である。ラットを用いた試験では, いずれの睡眠指標も改善されており, 臨床効果が期待されるが, ヒスタミンH₁受容体拮抗薬で起こる耐性形成が, 逆作動薬とすることで回避できるのかが注目される。

6. 5-HT_{2A}受容体拮抗薬/逆作動薬

5-HT_{2A}受容体拮抗薬は対象疾患としてうつや統合失調症などの精神疾患分野でも開発されている化合物が多いため, 多くの化合物で開発のしのぎを削っている。5-HT_{2A}受容体拮抗薬は総睡眠時間を延長させ, 睡眠維持の指標を改善することが示され, 夜間中途覚醒に高い有効性が期待される。またDEAの規制対象を免れると予測される点もメリットに挙げられる。その一方, 臨床試験中のどの化合物においても入眠潜時短縮作用は認められておらず, ウイークポイントとなっている。

Sanofi-Aventis社のエプリバンセリン (SR-46349)は5-HT_{2A}受容体拮抗薬であるが弱い5-HT_{2C}受容体拮抗作用も併せ持つ化合物である。当初エプリバンセリンは, 抗うつ, 不眠症治療薬, 睡眠時無呼吸症治療薬, 統合失調症治療薬として臨床開発されたが, いずれもPhase-IIで開発中止となった経緯がある。2003年より再度慢性不眠障害を適応にPhase-II試験を開始した。エプリバンセリン5 mgは, WASOの減少, 夜間覚醒回数の減少, 総睡眠時間延長作用を示したが, 休薬後のリバウンドや持ち越し効果は認められなかった。

Sanofi-Aventis社は5-HT_{2A}受容体選択的受容体拮

抗薬 M-100907 についても統合失調症治療薬として開発していたが、Phase-III 試験でハロペリドールに比べ有効性が低い事を理由に開発を中止した。2002 年から睡眠障害治療薬として臨床開発しており、現在 Phase-II である。M-100907 は高齢患者による Phase-I 試験で、徐波睡眠（睡眠段階 3 と 4 に相当する深い眠り）量の増加と夜間覚醒回数の減少を認めた。さらに、Sanofi-Aventis 社は M-100907 のバックアップ化合物として AVE-8488 を持っており、現在基礎段階にある。

プルバンセリン (EMD-281014) は Merck KGaA 社が不眠症治療薬および統合失調症薬として開発していたが Phase-I で断念し、重点領域ではないことから導出された。2004 年、Eli Lilly 社が世界での独占的開発・販売権を獲得し、米国で不眠症治療薬として Phase-II 開発中である。

Acadia 社の ACP-103 は 5-HT_{2A} 受容体逆作動薬であり、統合失調症やパーキンソン病患者を対象に既存薬との併用を考慮して Phase-II 開発中である。本品はさらに不眠症を対象に Phase-II 開発中である。健康人を対象とした Phase-II 試験結果によると、ACP-103 は 1～20 mg で用量依存的に徐波睡眠量を増加させ、5 mg および 20 mg で WASO の改善を認めた(14)。

Arena 社の APD-125 はラットを用いた試験で REM 睡眠に影響を与えることなく、徐波睡眠量を増加させた。また Phase-I 結果によると 40 mg 服用時に徐波睡眠量を 60% 増加させ、睡眠維持効果を期待出来るパラメータを改善した。

7. オレキシン受容体拮抗薬

1998 年にオレキシンが発見された当初は、名前の示すとおりその摂食作用に注目が集まっていたが、1999 年にイヌのナルコレプシーの原因遺伝子がオレキシン 2 型受容体であることが報告されたため、睡眠・覚醒制御における役割にも注目されている。オレキシンは視床下部外側野に局限して産生されており、睡眠に関連するコリン・モノアミン系の上位調節因子として睡眠・覚醒調節機構に重要な働きをしている。オレキシン受容体は睡眠・覚醒制御に直結しているため、新しい創薬ターゲットとして期待されている。

オレキシン受容体拮抗薬として最も先行している化合物は Actelion 社の ACT-078573 であり、不眠症を対象に Phase-II 開発中である。ラットを用いた試験では入眠潜時の短縮、REM 睡眠量の増加、総睡眠時間の延長作用が認められているが、耐性および運動失調

は発現しなかった。このことから、オレキシン受容体拮抗薬は学習・記憶に係る REM 睡眠を増加させる新しいタイプの不眠症治療薬となる可能性がある。

ACT-078573 は Phase-I で良好な吸収性と耐受性がみられたため、Phase-II 有効性試験の結果が注目される。

オレキシンの発見には SmithKline Beecham Pharmaceuticals 社が関与していた経緯もあり、GlaxoSmithKline 社となっても研究継続中で GW649868 は基礎研究段階後期にある。この化合物はサルで徐波睡眠量および REM 睡眠量を増加させ、ラットで 1 週間の反復投与実験を行っても入眠潜時短縮作用が減弱しない事が確認されている。万有製薬、Janssen 社、J&J 社も研究中であり、今後の展開が期待される新しい創薬ターゲットであるといえよう(15)。

9. 今後の展望

不眠症治療薬には 140 年以上に亘る長い歴史があり、安全性の高い薬剤を目指して改良が重ねられてきた。そのターゲットとして長らく GABA-A 受容体を中心とした薬剤開発が進められてきたが、強い睡眠効果は期待できるものの副作用との乖離は困難である。しかしながら、新たな切り口を持つ、メラトニン MT₁/MT₂ 受容体作動薬、ヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬 / 逆作動薬、5-HT_{2A} 受容体拮抗薬 / 逆作動薬、オレキシン受容体拮抗薬などは、GABA-A 受容体作動薬の持つ問題点を根本的に解決した上に、スケジュールドラグ規制を免れると予測されるので、今後の開発を期待したい薬剤である。更にこれら新規不眠症治療薬は安全性が高いものが多く、また睡眠作用の特性上、相互補完出来る組み合わせも考えられるため、将来的には合剤とすることで、より理想的な不眠症治療薬を生み出すことが期待できるであろう。

文 献

- 1) 早石修, 他. 日本人の睡眠問題とその調整法, 快眠の科学. 朝倉書店; 2002. p. 2-10.
- 2) 2005 Sleep in America Poll, National Sleep Foundation (<http://www.sleepfoundation.org/>)
- 3) Moen MD, et al. CNS Drugs. 2006;20:419-426.
- 4) Najib J. Clin Ther. 2006;28:491-516.
- 5) Neubauer DN. Expert Opin Investig Drugs. 2005;14:1269-1276.
- 6) Wafford KA, et al. Curr Opin Pharmacol. 2006;6:30-36.
- 7) Kato K, et al. Neuropharmacology. 2005;48:301-310.
- 8) Miyamoto M, et al. Sleep. 2004;27:1319-1325.
- 9) Yukuhiro N, et al. Brain Res. 2004;1027:59-66.
- 10) Erman S, et al. Sleep Med. 2006;7:17-24.
- 11) Roth T, et al. Sleep Med. 2006;7:312-318.
- 12) McGeachan A, et al. CNS Drugs. 2005;19:1057-1065.
- 13) Hajak G, et al. J Clin Psychiatry. 2001;62:453-463.
- 14) Roberts C. Curr Opin Investig Drugs. 2006;7:653-660.
- 15) Cai J, et al. Expert Opin Ther Patents. 2006;16:631-646.