新薬紹介総説

新規レストレスレッグス症候群治療薬 カバペンチン エナカルビル (レグナイト[®]錠) の 薬理学的特徴および臨床試験成績

柿元周一郎¹⁾, 小澤 徹¹⁾, 五十嵐 澄²⁾, 得能 朝成³⁾, 加来 聖司¹⁾, 関 信男¹⁾

要約: ガバペンチン エナカルビル (レグナイト[®]錠) は, 新規レストレスレッグス症候群 (restless legs syndrome: RLS) 治療薬として開発されたガバペンチンのプロドラッグである。本剤は, ガバペンチンと異なる経路で消化管より吸収され, 生体内で速やかにガバペンチンに変換されるため, ガバペンチンで問題となる投与量の増加に伴うバイオアベイラビリティの低下がなく, 経口投与時の血中濃度の個体差が小さくなるようにデザインされている。一方, RLS の発症メカニズムは十分に解明されていないが, その症状はむずむずとした脚の不快感や痛みといった異常感覚を伴っており, RLS 患者では脊髄後角に inputs する感覚神経線維からのシグナル伝達の亢進あるいは異常が起こっていることが示唆されている。このことから, 本薬の活性本体であるガバペンチンは, 脊髄後角において感覚神経終末に発現する電位依存性カルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ サブユニットに結合し, 興奮性シナプス伝達を抑制することで, RLS の症状に対する治療効果を発揮すると考えられる。実際に, 国内外の臨床試験において, 本剤はガバペンチンに比べ優れた薬物動態特性を示し, また中等度から高度の特発性 RLS 患者の症状に対して優れた改善効果を示した。一方, 副作用およびその発現率は, 市販されているガバペンチン製剤で認められているものとほとんど変わらず, 本剤の忍容性が確認された。以上より, カバペンチン エナカルビルは RLS の薬物治療において新たな選択肢になると期待される。

はじめに

レストレスレッグス症候群 (restless legs syndrome:

RLS) は, 主に脚部に生じる不快な異常感覚により下肢を動かしたくなる欲求が生じる中枢神経系疾患である。この症状は夕方から夜間に悪化し, 入眠や睡眠を妨げることから慢性の倦怠感や不眠などの症状を訴える患者が多い(1, 2)。RLS の診断には, 国際 RLS 研究グループにより提唱された診断基準(3) が広く使用されており, ①脚を動かしたいという強い欲求が不快な下肢の異常感覚に伴って, あるいは異常感覚が原因となって起こる, ②その異常感覚が, 安静にして, 静かに横になったり座ったりしている状態で始まる, あるいは増悪する, ③その異常感覚は運動によって改善する, ④その異常感覚が日中より夕方・夜間に増悪する, の4つの診断基準をすべて満たしたときに RLS と診断される。欧米および日本における有病率は, それぞれ人口の5%~10%(4-6) および1%~5%(7, 8) と推定されているが, 本疾患に対する認知度が低いため, 実際に十分な治療を受けている患者は少ない。

欧米での RLS に対する治療には, パーキンソン病治療薬である L-ドパ, ドパミン作動薬やオピオイド製剤, ガバペンチンを含む抗てんかん薬などが使用され, これらが本疾患に有効であることが報告されており(9-12), 現在までにドパミン作動薬であるロピニロール, プラミペキソールおよびロチゴチンが RLS 治療薬として承認されている。本邦においても2010年1月にプラミペキソールが RLS に対して追加適応を取得した。

ドパミン作動薬の RLS に対する有効性については広く認識されているが, 一方で長期服用に伴い, RLS の症状が夕方より早い時間帯に発現したり, 治療開始前と比べてより重い症状が発現するといった症状増強

キーワード: ガバペンチン エナカルビル, プロドラッグ, 電位依存性カルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ サブユニット, レストレスレッグス症候群, 不眠
アステラス製薬株式会社¹⁾ 研究本部 開発薬理研究所,²⁾ 開発本部 臨床開発第一部,³⁾ 開発本部 開発推進部
(〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘 21)

E-mail: shuichirou.kakimoto@astellas.com 原稿受領日: 2012 年 5 月 14 日, 依頼原稿

Title: Pharmacological and clinical profile of gabapentin enacarbil: a novel drug for the treatment of restless legs syndrome

Author: Shuichiro Kakimoto, Tohru Ozawa, Kiyoshi Igarashi, Tomoaki Tokuno, Seiji Kaku, Nobuo Seki

(augmentation) が問題となっている(13). また、嘔吐などの消化器症状が認められることもあり、このような場合には、ドパミン作動薬による継続治療や薬剤の増量が困難となる。このため、ドパミン作動薬とは異なる作用機序をもつ RLS 治療薬の存在意義は高いと考えられる。

ガバペンチン エナカルビル (レグナイト[®]錠) は、米国 XenoPort 社により創製されたガバペンチンのプロドラッグである。本剤の活性代謝物であるガバペンチンは、1973 年に Warner-Lambert 社 (現 Pfizer 社) で合成された γ -アミノ酪酸 (γ -aminobutyric acid: GABA) 誘導体であり、てんかんおよび神経障害性疼痛の治療薬として、世界 90 以上の国と地域で承認されている。また、RLS 患者を対象とした臨床試験においても治療効果が報告されている(11, 12, 14-16)。しかし、ガバペンチンはその吸収特性から、患者へ経口投与した際の血中濃度の個人差が大きいことが知られている(17, 18)。ガバペンチン エナカルビルは、この薬物動態上の欠点が改善された化合物であり、かつ海外で実施された RLS 患者を対象とした臨床試験で有効性が認められたことから、本邦においても開発が行われた。本剤は、中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群 (下肢静止不能症候群) を適応症として、米国では 2011 年 4 月に、本邦では 2012 年 1 月に承認された。

本稿ではガバペンチン エナカルビルの薬理学的特徴および主な臨床試験成績について概要を紹介する。

1. 薬理学的特徴

1) ガバペンチン エナカルビルの作用機序

ガバペンチン エナカルビルは、消化管の薬物吸収トランスポーターにより生体内に速やかに取り込まれたのち、カルボキシルエステラーゼにより速やかにガバペンチンに加水分解される (図 1)。実際に、ヒトでの

未変化体の最大血漿中濃度はガバペンチンと比較して極めて低かった。また、各種受容体、イオンチャネルおよびトランスポーターに対するリガンド結合試験を行ったところ、68 種類の受容体、イオンチャネルおよびトランスポーターに特異的なリガンドの結合に対するガバペンチン エナカルビル (10 μ M) の阻害率は、いずれも 50% 未満であった。さらに、ガバペンチンの特異的な結合部位として知られる電位依存性カルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ サブユニットに対する阻害率 (IC_{50} 値) は、ガバペンチンが 0.066 μ M であるのに対し、ガバペンチン エナカルビルは 10 μ M 以上であった。このことから、ガバペンチン エナカルビル自体には特に親和性の高い結合部位は存在せず、その薬効は体内で生成されたガバペンチンに基づき発現すると考えられる。

ガバペンチンは GABA 誘導体であるが GABA 受容体およびベンゾジアゼピン受容体への親和性はない。ガバペンチンは電位依存性カルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ サブユニットに特異的に結合し(19)、細胞内へのカルシウム流入を部分的に抑制すること(20, 21)により、興奮性アミノ酸やモノアミンなどの神経伝達物質の放出を抑制する(20, 22, 23)。ガバペンチンは、このような作用機序を介して、脊髄後角においてシグナル伝達の亢進が認められる神経障害性疼痛のモデルにおいて鎮痛作用を示す(24, 25)と考えられている。そこで、神経障害性疼痛モデルの一つであるストレプトゾトシン誘発糖尿病性神経障害モデルラットにおいて、ガバペンチン エナカルビルが鎮痛作用を示すか検討した。ガバペンチン エナカルビル (37.5~150 mg/kg, p.o.) は本モデルにおいて観察される異常感覚の一つである機械アロディニアに対し、用量依存的に有意な抑制作用を示した (図 2)。以上より、ガバペンチン エナカルビルは体内で加水分解され、活性本体であるガバペンチンが $\alpha_2\delta$ サブユニットに結合することで、電位依

図 1 ガバペンチン エナカルビルの構造式

(1-[(1*R*S)-1-[(2-Methylpropanoyl)oxy]ethoxy]carbonyl)amino]methyl]cyclohexyl)acetic acid

図2 神経障害性疼痛モデルにおけるガバペンチン エナカルビルの鎮痛作用

疼痛評価は、ラット後肢足趾を von Frey フィラメントにより機械刺激して逃避反応を示す閾値を測定することにより行った。ストレプトゾトシン処置したラットでは、機械刺激に対する痛覚閾値が持続的に低下するが、ガバペンチン エナカルビルはこの機械アロディニアを用量依存的に抑制した。図中の各値は 12 例の平均値±標準誤差を示す。** $P<0.01$ (正常群に対する有意差, Student の t 検定)。* $P<0.01$ (溶媒投与群に対する有意差, Dunnett の多重比較検定)。

存性カルシウムチャンネルが抑制され、シナプス伝達および神経細胞の興奮性を抑制すると考えられる。

2) RLS の発症メカニズム

現在のところ RLS の発症メカニズムについては十分に解明されておらず、その臨床病態を適切に反映する動物モデルは存在しない。しかし、低用量の L-ドパおよびドパミン作動薬の投与により RLS の症状が改善し、PET (positron emission tomography) を用いた機能的脳画像研究では、RLS 患者の脳での ^{18}F -ドパの取り込みが、健常者と比較して低下していること (26) から、ドパミン神経機能の障害が関係していると考えられている。近年、Clemens らは、視床下部後部ドパミン作動性細胞群 (A11) の機能低下が RLS の異常感覚発現に関与するという仮説を提唱した (27)。すなわち、① A11 は直接の投射および背側縫線核ニューロンの抑制を介した間接的な経路によって、交感神経節前線維の起始核である脊髄中間外側核 (intermediolateral nucleus: IML) を抑制していることから、A11 の機能低下が直接的および間接的に IML における交感神経活動の増大をもたらすことにより、骨格筋における異常感覚や痛みなどを伝える求心性神経の活動を増大させる、② A11 は脊髄後角に投射して感覚入力を抑制しているため、A11 の機能低下は脊髄後角において筋の求心性線維からのシグナル伝達の亢進あるいは異常を引き起こす、さらに、③ A11 は上行性に前頭前野を抑制しているため、その機能低下は前頭前野における体性感覚を増大させる、というものである。実際、RLS 患者では健常者と比べ屈筋反射を引き起こす刺激閾値

が低下しており (28)、ピンプリック刺激に対する痛覚過敏が見られること (29) から、RLS 患者では脊髄後角における求心性線維からのシグナル伝達の亢進あるいは異常が起こっていることが示唆されている。

以上より、本薬の活性本体であるガバペンチンは、脊髄後角において感覚神経終末に発現する電位依存性カルシウムチャンネル $\alpha_2\delta$ サブユニット (30) への結合を介して興奮性の神経伝達をシナプス前性に抑制すること (31-33) により、A11 の機能低下に起因するシグナル伝達の亢進あるいは異常を正常化し、むずむず感および異常感覚といった RLS の症状や周期性四肢運動に対して治療効果を発揮すると推察される (図 3)。

3) バイオアベイラビリティの改善

RLS に対するガバペンチンの臨床効果については、プラセボ対照の二重盲検比較試験を含むいくつかの試験 (11, 12, 14-16) ですでに報告されており、欧米における RLS 治療アルゴリズムやガイドラインではガバペンチンの使用が推奨されている (34-36)。しかしながら、ガバペンチンは経口投与時の吸収のばらつきが大きいことがよく知られており (17, 18)、患者によっては投与量を増加しても十分な血漿中濃度が得られないため、期待する臨床効果が得られないことが懸念される。

この原因として、ガバペンチンの薬物吸収トランスポーターの飽和が考えられている。ガバペンチンは動物およびヒトにおいて小腸上部に存在しているトランスポーターのシステム L (LAT1) を介した能動輸送によって吸収される (37-41) が、このトランスポーターを介した吸収はガバペンチンの臨床用量付近でも飽和しやすい。このため、投与量の増加に伴いバイオアベイラビリティが低下することになる。一方、ガバペンチン エナカルビルの各種トランスポーターに対する基質・阻害性について検討したところ、本薬は消化管に存在するモノカルボン酸トランスポーターのタイプ 1 (MCT1) およびナトリウム依存性マルチビタミントランスポーター (SMVT) を介した能動輸送、ならびに pH に依存した受動輸送の両方によって体内に取り込まれることが明らかになった (42)。これらのうち MCT1 は小腸から大腸まで広範囲に渡って存在し (43)、その輸送能は高容量であることから、ガバペンチン エナカルビルの吸収過程は飽和が生じにくく、臨床用量付近において投与量を増加してもバイオアベイラビリティが低下することはない。実際に、臨床試験においてガバペンチン エナカルビル経口投与時のガバペンチンの薬物動態はほぼ線形 (42, 図 4) であり、またバイオアベイラビリティに関しても、ガバペンチン (200

図3 ガバペンチン エナカルビルの推定作用機序

ガバペンチン エナカルビルの活性代謝物であるガバペンチンは、脊髄後角に入力する感覚神経終末のカルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ サブユニットに結合して興奮性シナプス伝達を抑制する。このため、A11の機能低下に起因するシグナル伝達の亢進あるいは異常が相対的に正常化され（図中の破線で示す）、RLSの症状に対する治療効果を発揮すると推察される。A11：視床下部後部ドーパミン作動性細胞群、IML：脊髄中間外側核。

～1400 mg 投与時）が26.5%～65.2%であるのに対し、ガバペンチン エナカルビル（350～2800 mg 投与時）は68.5%～85.4%と高いこと(44)が確認されている。これにより、ガバペンチン エナカルビルはRLSの治療においてガバペンチンに比較して優れた臨床効果を発揮することが期待される。

2. 臨床試験成績

1) RLS 患者の臨床評価項目

RLSの重症度を評価するスケールとしては2003年に国際RLS研究グループが発表したIRLS (international restless legs syndrome rating scale)がある(45)。IRLSはRLSの重症度と頻度を評価する5項目、夜間の睡眠や日中の疲労、気分を評価する5項目の計10項目から成っており、各10項目の質問に対する5つの回答(0～4のスコア)の合計スコア(0～40点)で評価を行う。重症度は、合計スコア10以下が軽症、11～20が中等症、21～30が重症、31以上が最重症と評価する。このIRLSは実施が容易であること、RLSの優れた評

価指標として海外6ヵ国において妥当性が確認されていること(46)から、RLS患者を対象とした臨床試験における薬剤の主要評価項目として確立されている。さらに、ロビニロール、プラミペキソールおよびロチゴチンのRLS患者を対象とした臨床試験において、IRLSスコアのベースラインからの変化量が主要評価項目として用いられている。また、疾患に関わらず、医師による薬剤治療に対する概括有効性評価の指標として一般的なICGI (investigator-rated clinical global impression)を主要評価項目として設定された臨床試験もある。

その他の評価項目としては、患者による概括有効性評価の指標としてPCGI (patient-rated clinical global impression)がある。また、RLSは睡眠と深い関係があるため、睡眠に関する評価指標であるMOS (medical outcomes study) sleep scaleやピッツバーグ睡眠日誌などが使用され、RLSに伴うQOLの低下を評価する指標としては、SF-36 (medical outcomes study 36-item short-form health survey)やRLS-QOL

図4 ガバペンチン エナカルビル経口投与後の血中ガバペンチンの薬物動態パラメータ

ガバペンチン エナカルビル空腹時経口投与後の血中ガバペンチンの C_{max} (A), および AUC_{inf} (B). 各値は個体値, および平均値 $\pm$ 標準偏差 ($n=5\sim6$) を示す.

(John's Hopkins restless legs syndrome quality of life instrument), RLS 疼痛スコアなどが使用されている.

2) 有効性

ガバペンチン エナカルビルの有効性について, 国内外で実施した合計 10 の臨床試験で検討した.

海外第Ⅲ相試験では, 中等度から高度の特発性 RLS 患者 322 例を対象に, 本剤 600 mg またはプラセボを 1 日 1 回 12 週間投与する無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した. 1 つ目の主要評価項目である最終評価時の IRLS 合計スコアの変化量はプラセボ群 (96 例) で -9.8 ± 7.69 , 本剤 600 mg 群 (114 例) で -13.8 ± 8.09 であり, プラセボ群と本剤 600 mg 群の比較において, 統計学的な有意差が認められた (図 5). 2 つ目の主要評価項目である医師による有効性評価 (ICGI) における有効率は, プラセボ群で 44.8%, 本剤 600 mg 群で 72.8% であり, 本剤 600 mg 群の有効率はプラセボ群に比べ有意に高かった (表 1). また, 副次評価項目である患者による有効性評価 (PCGI) における有効率は, プラセボ群で 47.9%, 本剤 600 mg 群で 78.9% であり, 本剤 600 mg 群の有効率はプラセボ

図5 海外第Ⅲ相試験における IRLS 合計スコア変化量

主要評価項目である最終評価時の IRLS 合計スコア変化量 (A) とその推移 (B). プラセボ群 (96 例) とガバペンチン エナカルビル 600 mg 群 (114 例) との比較は共分散分析にて行った (***) $P < 0.0001$).

群に比べ有意に高かった (表 1). 一方, 最終観察時における MOS sleep scale の睡眠障害, 睡眠の適切性および睡眠の量, ピッツバーグ睡眠日誌の中途覚醒時間において, 本剤 600 mg 群のプラセボ群に対する有意な差が認められた (表 1). さらに, RLS-QOL や RLS 疼痛スコアにおいてもプラセボ群に対して有意に改善することが確認された (表 1).

一方, 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験として, 中等度から高度の特発性 RLS 患者 469 例を対象に, 本剤 600 mg またはプラセボを 1 日 1 回 12 週間投与する無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した. 主要評価項目である IRLS 合計スコアの変化量はプラセボ群 (116 例) -8.96 ± 7.29 , 本剤 600 mg 群 (120 例) -11.1 ± 7.92 であった. また, 副次評価項目である ICGI および PCGI における有効率において, 海外試験と同様に本剤の有効性が確認された (42, 表 2).

また, 国内外の長期投与試験において, 長期投与による効果の減弱は認められなかったことから, 本剤の長期投与における有効性も明らかになった (42).

3) 安全性

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験における副作用の発現率は, プラセボ群 50.9% (59/116 例) および本剤 600 mg 群

表1 海外第Ⅲ相試験における評価項目結果

評価項目		プラセボ群 (n=96)	ガバペンチン エナカルビル 600 mg 群 (n=114)
IRLS	スコア変化量	-9.8±7.69	-13.8±8.09***
ICGI	医師評価による有効率	44.8%	72.8% ^{###}
PCGI	患者評価による有効率	47.9%	78.9% ^{###}
MOS sleep scale	日中の眠気スコアの変化量	-9.7±20.29	-9.8±20.35 ^{NS}
	睡眠障害スコアの変化量	-17.0±20.40	-29.5±23.27***
	睡眠の適切性スコアの変化量	13.6±24.59	29.1±29.91**
	睡眠の量の変化量 (時間)	0.3±1.19	0.6±1.25*
ビッツバーグ睡眠日誌 ^{a)}	平均一日総睡眠時間の変化量 (時間)	0.6±1.36	0.7±1.25 ^{NS}
	平均一日中途覚醒時間の変化量 (分)	-12.5±31.01	-16.4±22.33*
RLS-QOL ^{b)}	スコア変化量	14.5±15.74	19.3±15.57**
RLS 疼痛スコア ^{c)}	スコア変化量	-1.7±2.28	-2.5±2.20**

表中の各値は平均値±標準偏差あるいは有効率を示す。プラセボ群とガバペンチン エナカルビル 600 mg 群との比較は共分散分析 (^{NS}: 有意差無し, *: $P<0.05$, **: $P<0.005$, ***: $P<0.001$), あるいはロジスティック回帰モデル (^{###}: $P<0.001$) にて行った。^{a)}: プラセボ群 96 例, 本剤 600 mg 群 113 例, ^{b)}: プラセボ群 96 例, 本剤 600 mg 群 112 例, ^{c)}: プラセボ群 84 例, 本剤 600 mg 群 100 例。

表2 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験における IRLS, ICGI, および PCGI 結果

評価項目		プラセボ群 (n=116)	ガバペンチン エナカルビル		
			600 mg 群 (n=120)	900 mg 群 (n=119)	1200 mg 群 (n=113)
IRLS ^{a)}	スコア変化量	-8.96±7.29	-11.1±7.92 [- [†]]	-10.3±7.75 [$P=0.052$]	-11.4±8.30 [$P=0.011$]
ICGI ^{b)}	医師評価による有効率	44.8%	65.8% [$P<0.001$]	52.9% [$P=0.014$]	62.8% [$P=0.003$]
PCGI ^{b)}	患者評価による有効率	44.0%	65.8% [$P<0.001$]	52.1% [$P=0.012$]	61.9% [$P=0.003$]

表中の各値は平均値±標準偏差あるいは有効率を示す。^{a)}: Williams の多重比較法 (プラセボ群との比較, 有意水準: 片側 0.025), ^{b)}: Shirley-Williams の多重比較法 (プラセボ群との比較, 有意水準: 片側 0.025), [†]: Williams の多重比較法のため検定対象外。

56.7% (68/120 例) であった。本剤 600 mg 群における主な副作用は浮動性めまい 30 例 (25.0%), 傾眠 23 例 (19.2%), 悪心 6 例 (5.0%) であり, ほとんどの副作用は軽度であった。このように, 本剤と市販のガバペンチン製剤の副作用発現率はほぼ同様に, 発現率の高い副作用もほぼ同様であった (42, 47)。

また, 国内外の長期投与試験において, 本剤は全般的に安全であり, かつ忍容性は良好なことが確認された (42)。

3. RLS 治療における位置付け

RLS 財団が推奨する RLS 治療アルゴリズム (36) では, RLS を大きく 3 つの症状別 (間欠性, 持続性および治療抵抗性) に分けて, 推奨される薬物療法のアルゴリズムを示している (図 6)。発現頻度が週 1 回以下の間欠性 RLS の場合は薬物療法以外の方法をまず考

慮し, そのうえで症状の改善がない場合は薬物療法の適応となる。症状が週 2 回以上認められる持続性 RLS では, 毎日継続した薬物療法が必要となる。非薬物療法と並行してドパミン作動薬, 低力価のオピオイド, 本剤の活性本体であるガバペンチンのいずれかによる薬物療法が薦められており, 第一選択薬としてはドパミン作動薬が推奨されている。治療抵抗性 RLS は, ドパミン作動薬による標準的な治療において効果を示さない RLS を指しており, このような治療抵抗性 RLS に対しては, 他のドパミン作動薬への切り替えや, ガバペンチンへの切り替えもしくは追加投与などが推奨されている。

ドパミン作動薬は RLS 治療剤の第一選択薬であるが, 一部の RLS 患者では症状増強 (augmentation) が起こったり (13, 48), 悪心・嘔吐などの消化器系副作用が頻発するという問題がある。このような RLS 患者で

図6 RLS の治療アルゴリズム

RLS 財団が推奨する RLS 治療アルゴリズム。二重枠線で囲んだ箇所が、ガバペンチン エナカルビルが治療アルゴリズムで果たすと期待される役割である。

はドパミン作動薬による継続治療や薬剤の増量が困難となるため、ドパミン作動薬とは異なる作用機序をもつ RLS 治療薬の存在はとても有益である。一方、ガバペンチンはアルゴリズムの中で薬物療法的一端を担っており、特に有痛性の RLS に有効であるとの臨床試験の報告(10)はあるものの、RLS の適応症取得には至っていない。

以上のことから、ガバペンチン エナカルビルはドパミン作動薬とは異なる作用機序を持つため、消化器系副作用がより少なく、かつ augmentation を誘発するリスクの少ない薬剤として、プラミペキソールなどのドパミン作動薬の代替として有用であると思われる。また、RLS 患者の約 80% が不眠を有し、約 50% が RLS の異常感覚に痛みが伴うと訴えており(49)、これらの症状に有効性が期待できる本剤は RLS 治療に広く用いられる薬になると考えられる。

おわりに

欧米では人口の 5%～10%(4-6)、国内では 1%～5%(8,9) が RLS に罹患しているとの報告があるものの、本疾患に関する認知度の低さから実際に治療に至っている患者はわずかであり、非常に多くの潜在患者がいると想定される。RLS 患者の多くはむずむずとした脚の不快感や痛みなどの異常感覚により夜間の睡眠が障害され、日中でも睡眠不足に伴う疲労感に加え、

静止姿勢の維持ができなくなるなど、昼夜問わず日常生活に大きな影響を受ける。このことから、RLS は患者の QOL を著しく低下させる疾患としても認識されつつある。さらに、症状が悪化した場合、睡眠障害と過度のストレスによってうつ病や慢性疼痛など、他の重篤な疾患を引き起こすこともある。本邦においてもドパミン作動薬であるプラミペキソールに加え、作用メカニズムの異なるガバペンチン エナカルビルが 2012 年 1 月に承認されたことから、本疾患に対する認知度がさらに高まり、RLS で苦しんでいる多くの患者が適切な診断や治療を受けることが可能になると期待される。

文 献

- 1) International classification of sleep disorders, 2nd ed: Diagnostic and coding manual. American Academy of Sleep Medicine; 2005. p. 178-181.
- 2) 内山真. 睡眠障害の対応と治療ガイドライン. じほう; 2002. p. 205-209.
- 3) Allen RP, et al. Sleep Med. 2003;4:101-119.
- 4) Ohayon MM, et al. J Physiol Res. 2002;53:547-554.
- 5) Hening W, et al. Sleep Med. 2004;5:237-246.
- 6) Allen RP, et al. Arch Intern Med. 2005;165:1286-1292.
- 7) 井上雄一, 他. 新薬と臨床. 2000;49:244-255.
- 8) Mizuno S, et al. Psychiatry Clin Neurosci. 2005;59:461-465.
- 9) Earley CJ. N Engl J Med. 2003;348:2103-2109.
- 10) Trenkwalder C, et al. Lancet Neurol. 2005;4:465-475.
- 11) Gracia-Borreguero D, et al. Neurology. 2002;59:1573-1579.
- 12) Happe S, et al. Neurology. 2001;57:1717-1719.
- 13) Gracia-Borreguero D, et al. Mov Disord. 2007;22:S476-S484.
- 14) Thorp ML, et al. Am J Kidney Dis. 2001;38:104-108.

- 15) Happe S, et al. Neuropsychobiology. 2003;48:82-86.
- 16) Mellick GA, et al. Sleep. 1996;19:224-226.
- 17) Gidal BE, et al. Epilepsy Res. 1998;31:91-99.
- 18) Gidal BE, et al. Epilepsy Res. 2000;40:123-127.
- 19) Marais E, et al. Mol Pharmacol. 2001;59:1243-1248.
- 20) Fink K, et al. Br J Pharmacol. 2000;130:900-906.
- 21) Stefani A, et al. Neuropharmacology. 1998;37:83-91.
- 22) Maneuf YP, et al. Pain. 2001;93:191-196.
- 23) Dooley DJ, et al. J Pharmacol Exp Ther. 2000;295:1086-1093.
- 24) Abdi S, et al. Anesth Analg. 1998;87:1360-1366.
- 25) Pan H-L, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1999;288:1026-1030.
- 26) Ruottinen HM, et al. Neurology. 2000;54:502-504.
- 27) Clemens S, et al. Neurology. 2006;67:125-130.
- 28) Bara-Jimenez W, et al. Neurology. 2000;54:1609-1615.
- 29) Stiasny-Kolster K, et al. Brain. 2004;127:773-782.
- 30) Taylor CP, et al. Neuroscience. 2008;155:510-521.
- 31) Bayer K, et al. Neuropharmacology. 2004;46:743-749.
- 32) Fehrenbacher JC, et al. Pain. 2003;105:133-141.
- 33) Shimoyama M, et al. Pain. 2000;85:405-414.
- 34) Hening WA, et al. Am J Med. 2007;120:S22-S27.
- 35) Vignatelli L, et al. Eur J Neurol. 2006;13:1049-1065.
- 36) Silber MH, et al. Mayo Clin Proc. 2004;79:916-922.
- 37) Uchino H, et al. Mol Pharmacol. 2002;61:729-737.
- 38) Kriel RL, et al. Epilepsia. 1997;38:1242-1244.
- 39) Stevenson CM, et al. Epilepsia. 1997;38:63-67.
- 40) Stewart BH, et al. Pharm Res. 1993;10:276-281.
- 41) Radulovic LL, et al. Drug Metab Dispos. 1995;23:441-448.
- 42) レグナイト®錠 300mg 申請資料概要. 医療用医薬品の承認審査情報. 平成 24 年 1 月承認分.
- 43) Gill RK, et al. Am J Physiol Cell Physiol. 2005;289:C846-C852.
- 44) Cundy KC, et al. J Clin Pharmacol. 2008;48:1378-1388.
- 45) The International Restless Legs Syndrome Study Group. Sleep Med. 2003;4:121-132.
- 46) Abetz L, et al. Sleep Med. 2006;7:340-349.
- 47) ガバペン®錠添付文書 2011 年 7 月改訂 (第 4 版).
- 48) Winkelman JW, et al. Sleep Med. 2004;5:9-14.
- 49) 金野倫子, 他. Brain Nerve. 2009;61:549-557.