

やくほう紙

第62号 <6月発行>

2013年(平成25年)

監修 特定非営利活動法人医薬品適正使用推進機構 理事長 鍋島 俊隆

執筆 名古屋大学医学部附属病院 薬剤部 岩水 秀敬

ルネスタ[®]錠 1mg 2mg 3mg

—非ベンゾジアゼピン系不眠症治療薬—

はじめに

不眠症は、睡眠障害国際分類第2版 (The International Classification of Sleep Disorders, Second Edition: ICSD-II) において「睡眠の開始と持続、一定した睡眠時間帯、あるいは眠りの質に繰り返し障害が認められ、眠る時間や機会が適当であるにもかかわらずこうした障害が繰り返し発生して、その結果何らかの昼間の弊害がもたらされる状態」と定義されています¹⁾。また、不眠症は症状別に、夜、なかなか寝つけない入眠困難、一日眠ってから目が覚めてしまう中途覚醒、熟眠感が得られない熟眠障害、早朝に覚醒し、もう一度眠ることができない早朝覚醒に分類されます。臨床場面では、薬物の半減期を参考にして、このような不眠のタイプに適した睡眠薬を選

択する必要があります。すなわち、入眠困難には超短時間もしくは短時間作用型のもの、中途覚醒には短時間から中間作用型のもの、早朝覚醒には中間作用型以上の半減期をもつものを選択します²⁾ (表1)³⁾。

不眠症の疫学

不眠症は睡眠障害の中で最も高頻度に認められる病態です。日本の一般人口を対象として行われた疫学調査によれば、成人の21.4%が不眠を訴えています。さらに、成人の14.9%が日中の眠気に悩み、6.3%が寝酒あるいは睡眠薬を常用していることが明らかにされています⁴⁾。

平成19年に厚生労働省が行った調査でも、国民の5人に1人が「睡眠で休養が取れていない」「何らかの不眠がある」と回答しています。不眠症は、小児期や青年期には稀であり、20~30歳代に始まり、中年以降で急激に増加し、40~50歳代でピークを示します。この背景には、人口の高齢化、ライフスタイルの多様化、生活リズムの乱れ、ストレスなどが関連していると考えられています⁵⁾。

表1 睡眠薬の分類

作用時間	一般名	製品名	臨床用量 (mg)	t _{1/2} (時間)
超短時間作用型	ゾルピデム	マイスリー	5~10	2
	トリアゾラム	ハルシオン	0.125~0.5	2~4
	ゾピクロン	アモバン	7.5~10	4
	エスゾピクロン	ルネスタ	1~3	5
短時間作用型	エチゾラム	デパス	1~3	6
	プロチゾラム	レンドルミン	0.25~0.5	7
	リルマゼホン	リスミー	1~2	10
	ロルメタゼパム	エバミール・ロラメット	1~2	10
中間作用型	ニメタゼパム	エリミン	3~5	21
	フルニトラゼパム	サイレース・ロヒプノール	0.5~2	24
	エスタゾラム	ユーロジン	1~4	24
	ニトラゼパム	ベンザリン・ネルボン	5~10	28
長時間作用型	フルラゼパム	ダルメート・ベンゾール	10~30	66
	ハロキサゾラム	ソメリン	5~10	86
	クアゼパム	ドラール	15~30	38

文献(3)より引用改変

ルネスタ[®]錠

ルネスタ[®]錠(一般名:エスゾピクロン)は、ラセミ体であるゾピクロンを光学分割して得られた一方のエナンチオマー((S)-エナンチオマー)であり(図1A)⁶⁾、ゾピクロンの薬理活性の大部分を有しています。そのため、ゾピクロンよりも低用量で催眠効果を得ることができます。また、その催眠作用は、エスゾピクロンが中枢神経系のGABA_A受容体複

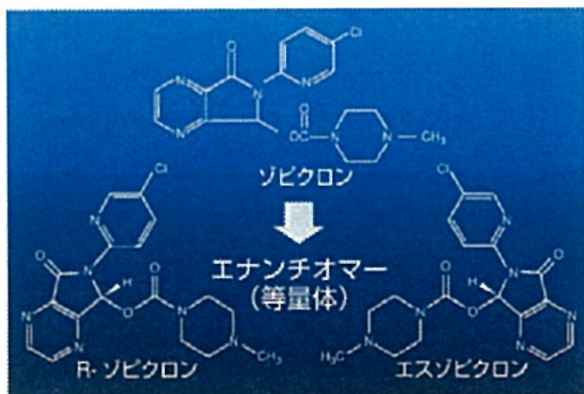


図1A エソゾピクロンとゾピクロンの構造の違い

文献(6)より引用

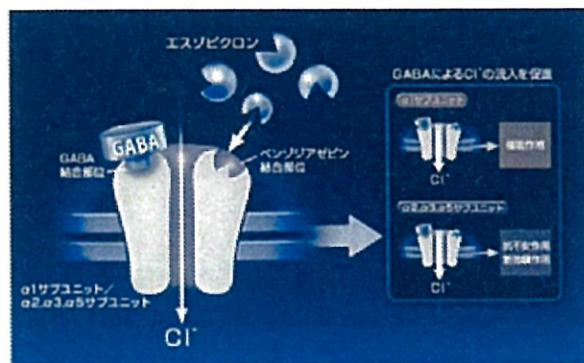


図1B ルネスタ錠(エソゾピクロン)の作用機序

GABA_A受容体は α_1 , α_2 , α_3 , α_5 などのサブユニットから構成されており、それぞれ催眠作用、抗不安作用、筋弛緩作用などに関連している。 α_1 は主に催眠作用に関わっており、エソゾピクロンは α_2 , α_3 , α_5 に比べ、 α_1 にやや高い親和性を示す。

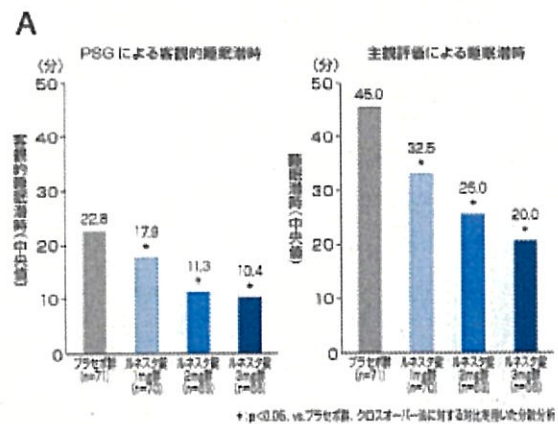
文献(7)より引用

合体のベンゾジアゼピン結合部位に結合し、GABAによる塩素イオン (Cl^-) の神経細胞内への流入が促進され、GABAの作用が増強されることで生じます (図1B)⁷⁾。

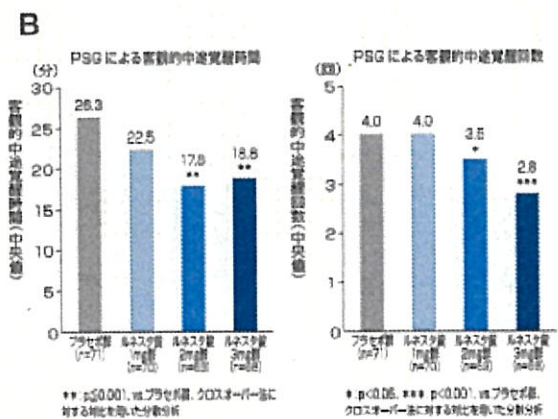
1. 臨床成績

1) 入眠障害および中途覚醒に対する有効性 (国内第Ⅱ/Ⅲ相試験)

原発性不眠症 (基礎疾患のない、眠れないこと自体が病態の不眠症) 患者72例を対象に、二重盲検法によりルネスタ錠1, 2, 3mg、プラセボを投与し、終夜睡眠ポリグラフ検査 (polysomnography: PSG) を用いて睡眠潜時 (就床してから入眠までの時間)、中途覚醒時間 (入眠後から起床時までの間の覚醒時間の合計) 及び中途覚醒回数を調査し



* p<0.05, vs.プラセボ群, クロスオーバー法に対する対比を意味した分散分析



** p<0.001, vs.プラセボ群, クロスオーバー法に対する対比を意味した分散分析

* p<0.05, *** p<0.001, vs.プラセボ群, クロスオーバー法に対する対比を意味した分散分析

図2 ルネスタ錠(エソゾピクロン)の睡眠導入作用及び維持作用

客観的睡眠潜時及び主観評価による睡眠潜時いずれにおいても、ルネスタ錠のすべての用量で、プラセボ群と比較して有意な短縮が認められた(図2A)。

客観的中途覚醒時間及び客観的中途覚醒回数いずれにおいても、ルネスタ錠2, 3mg群でプラセボ群に対して有意な改善が認められた(図2B)。

文献(8)より引用改変

たところ、PSGによる客観的睡眠潜時は、ルネスタ錠のすべての用量で、プラセボ群に対して有意に短縮しました。また、主観評価による睡眠潜時においても、ルネスタ錠では、プラセボ群と比較して有意な短縮が認められました(図2A)⁸⁾。

また、睡眠維持の指標であるPSGによる客観的中途覚醒時間は、ルネスタ錠2, 3mg群でプラセボ群に対して有意な改善が認められました。客観的中途覚醒回数においても、同様に、ルネスタ錠2, 3mg群でプラセボ群に対して有意な改善が認められました(図2B)⁸⁾。

2) 連用による耐性形成 (6ヵ月間のプラセボ対照比較及び6ヵ月間のオープン試験)

原発性不眠症患者788例を対象に、二重盲検期として6ヵ月、続いてオープンラベル期として6ヵ月を設定し、二重盲検期にはルネスタ錠3mg又はプラセボを、オープンラベル期には全ての患者に、ルネスタ錠3mgを就寝時に投与し、睡眠潜時および中途覚醒時間を調査したところ、ルネスタ錠3mg群では、プラセボ群と比較して睡眠潜時、中途覚醒時間及び総睡眠時間が有意に改善されました ($p<0.001$)。ルネスタ錠3mg群による改善効果が二重盲検期を通じて維持され、オープンラベル期でも減弱しなかったことから、ルネスタを12ヶ月間連用しても耐性が形成されないことが示されました (図3)⁸⁾。

2. 安全性

成人および高齢者を対象とした長期投与試験 (24週間投与) において、臨床検査値、バイタルサイン、心電図について、臨床的に問題となる異常変動はみられませんで

た。また、投与終了後のフォローアップ期に、依存性調査票を用いてルネスタ長期投与による依存性の有無を調査したところ、成人、高齢者のいずれの投与群においても、明らかな精神依存または身体依存を示唆するような傾向は認められませんでした (国内190-150試験)。

国内の並行群間比較試験において、総症例325例中156例 (48.0%) に副作用が報告されています。主な副作用は、味覚異常 (36.3%)、傾眠 (3.7%) でした。なお、重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー様症状、依存性、呼吸抑制、肝機能障害、精神症状、意識障害及び一過性前向性健忘、もうろう状態 (いずれも頻度不明もしくは1%未満) があります。

本剤には警告が設定されており、「服用後に、もうろう状態、睡眠随伴症状 (夢遊症状等) があらわれることがある。また、入眠までの、あるいは中途覚醒時の出来事を記憶していないことがあるので注意すること。」とされています。

3. 用法及び用量に関する使用上の注意

国内及び外国臨床試験から、高齢者は成人と比べ、血漿中消失半減期が延長し、また、高度の肝機能障害患者及び高度の腎機能障害患者では、本剤のAUC_{0-inf}が増加することが確認されており、そのため、高齢者及び高度の肝機能障害又は高度の腎機能障害のある患者では、1回1mgを就寝前に投与し、増量する場合には1回2mgを超えないよう明記されています。

また、食後投与では、空腹時投与に比べ本剤の血中濃度が低下することがあるので、食事と同時に又は食直後の服用は避けるよう注意されています。

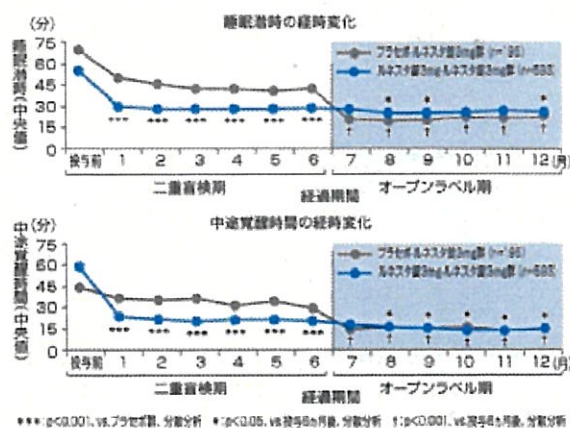


図3 ルネスタ®錠 (エスゾピクロン) の長期連用による耐性形成の有無

ルネスタを12ヵ月連続投与した群と、6ヵ月間プラセボを投与した後ルネスタを6ヵ月投与した群とで、睡眠潜時・中途覚醒時間を比較したところ、二重盲検期ではルネスタ群で有意に改善したが、オープンラベル期では有意差は認められなかった。すなわち、6ヵ月間の投与において耐性が認められなかったことを意味している。

文献(8)より引用改変

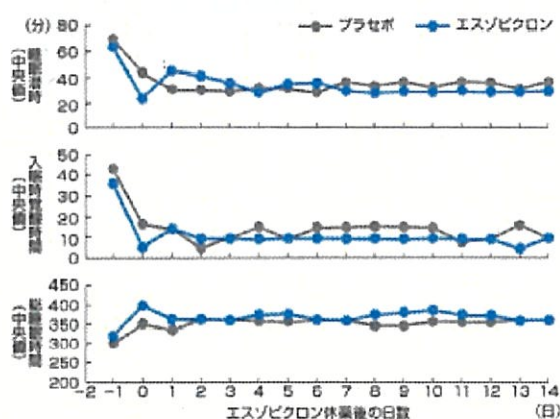


図4 ルネスタ錠(エソピクロン)の休薬後の睡眠状況の変化(海外データ)

ルネスタ錠3mgを6ヵ月間投与し、その後2週間休薬したところ、休薬初日から2~3日後は投与中に比べて効果が減弱したものの、それ以降、睡眠状況は落ちつき、反跳性不眠は認められなかった。

文献(10)より引用改変

おわりに

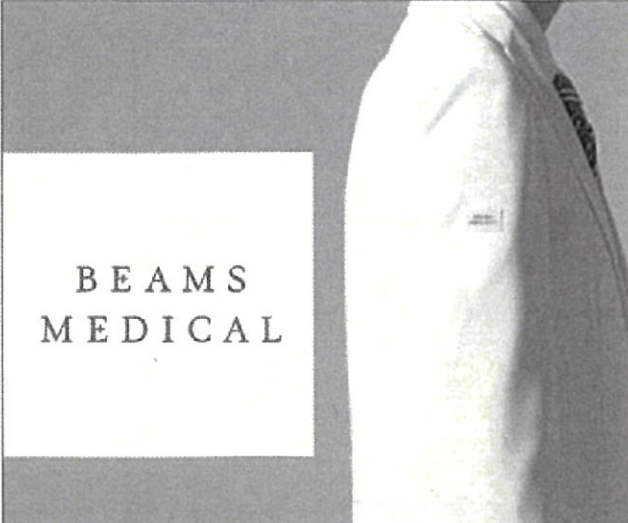
一般市民を対象とした睡眠薬に対する意識調査では、依存性や耐性について不安を抱えている方が7割近くを占めます⁹⁾。それに対しルネスタ錠は、投与12ヵ月後でも耐性が

形成されないこと、休薬後に反跳性不眠を起こさないこと(図4)¹⁰⁾を示すエビデンスを有しています。このようなエビデンスは、従来の睡眠薬では示されていません。また、ルネスタ錠には1mg錠という低用量があり、高齢者にも使用しやすい薬剤であると言えます。以上の点から、ルネスタ錠は臨床で使用しやすい睡眠薬であると考えられます。

また、本稿ではデータを示しませんでした。うつ病、不安障害、関節リウマチ、パーキンソン病に伴う併発性不眠症(肉体的もしくは精神的な基礎疾患に付随する不眠症)において、本剤は不眠症状の改善だけでなく、基礎疾患そのものや、日中機能、QOLを改善することが確認されています^{11)~14)}。併発性不眠症は比較的新しい概念であるため、従来の睡眠薬では併発性不眠症に対する有効性を検討したエビデンスはなく、この点でもルネスタ錠に優位性があると言えます。

[詳細は添付文書参照]

【参考文献】(1) 米国睡眠医学会：睡眠障害国際分類 第2版, p.1-2(2010)医学書院 (2) 内山真, 土井永史, 清水徹男監修：ローテーターのための睡眠医学, p.318-321(2005)アステラス製薬株式会社 (3) 内山真ら：睡眠障害の対応と治療ガイドライン 第2版, p.107-108(2012)じほう (4) Liu X et al. : Psychiatry Research, 93(1) : 1-11(2000) (5) 平成19年 厚生労働省国民健康・栄養調査結果の概要 (6) ルネスタの特性 (2012) エーザイ株式会社 (7) ルネスタ錠®インタビューフォーム (2012) エーザイ株式会社 (8) ルネスタ錠®総合製品情報概要 (2012) エーザイ株式会社 (9) 平成21年度 厚生労働科学研究・循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業 三島和夫「睡眠薬に対する日本人の意識調査」(10) 実地臨床における不眠症治療の実践(エソピクロンの臨床的位置付け)(2012) エーザイ株式会社 (11) Fava M, et al. Biol Psychiatry ; 59 : 1052-1060(2006) (12) Pollack M, et al. Arch Gen Psychiatry ; 65(5) : 551-562(2008) (13) Roth T, et al. Prim Care Companion J Clin Psychiatry ; 11(6) : 292-301(2009) (14) Menza M, et al. Mov Disord ; 25(11) : 1708-1714(2010)



「信頼と安心を、曲線に込めて」

有機的な曲線は、見る人に安心感を与えます。
では、究極の有機的な曲線とは何か。
これは人間の身体が生み出す曲線に他なりません。
男らしい背中のフォルム。女性らしい曲線美。これらを最大限に引き出し、
なおかつ必要な機能を盛り込んだ(BEAMS MEDICAL)は、
人と人とがふれあう医療の現場において、「信頼」「安心」、
そしてそこから生まれる「幸せ」を大切にしたい。新しいメディカルウェアです。

●お問い合わせ
株式会社 **スズケン** ケンツ事業部 TEL.052-950-6325
製造元：株式会社 高浜ユニフォーム