

MS01-3 Ramelteon: 睡眠障害治療薬としての新規メラトニン受容体作動薬

○加藤 浩紀¹, 宮本 政臣¹

¹武田薬品医薬研究本部

副作用のない安全な新しい睡眠障害治療薬の開発を目指し、概日リズムを司るメラトニンに着目してその受容体アゴニストを探索し、MT₁/MT₂受容体に非常に選択性の高いramelteonを見出した。Ramelteonは、MT₁およびMT₂受容体に対してKi値が 14 および 112 pMという非常に高い親和性を示し、アゴニスト活性 (ヒトMT₁: EC₅₀ = 21 pM)も確認された。Ramelteonは昼間の自由行動下のネコにおいて0.001 mg/kg以上で徐派睡眠の増加作用を示し、またmelatonin分泌の高い夜間の自由行動下のサルにおいても0.03 mg/kg以上で睡眠潜時の短縮を伴う徐派睡眠の増加作用を示し、その作用はともにmelatoninよりも強力かつ持続的であった。サルの脳波の周波数解析の結果、zolpidem (30 mg/kg)は徐派睡眠時に速波成分の増加を示し、自然睡眠と質的に異なっていたが、ramelteon投与時の徐派睡眠脳波は対照群と変わらず自然睡眠に近いことが示された。Ramelteonは、ラットにおける8時間位相前進時の自発運動リズムの再同調を促進した。臨床試験においては、成人および高齢者対象第Ⅲ相試験において、ramelteon (4, 8, 16 mg) は睡眠ポリグラフによる客観的評価ならびに睡眠ラボにおける患者報告または睡眠日誌による自覚的評価の両面において、睡眠潜時の短縮作用ならびに総睡眠時間の延長作用を示した。また、反復投与時の耐性や休薬時の反跳性不眠は起こさなかった。Ramelteonは、benzodiazepine系薬物と異なってヒトで薬物依存性を示さず、記憶・学習系および運動系に対して有害作用を示すこともなかったことから、生理的睡眠をもたらす安全な睡眠障害治療薬として期待される。