ロゼレム錠8 mg

2.2　緒言

武田薬品工業株式会社

2009年12月版

2.2 緒言

TAK-375 は、メラトニン受容体のうち概日リズムに関与する MT_1 及び MT_2 受容体に対する選択性と親和性が高い化合物として選択された、新規の睡眠薬（メラトニン受容体作動薬）である。本剤は武田薬品工業（株）により開発され、入眠困難の特徴を有する不眠症を効能・効果として、米国、フィリピン、インドネシア及びタイで承認されている。

TAK-375 は MT_1 及び MT_2 受容体のアゴニストであり、これら受容体に作用することにより睡眠を促す。すなわち、睡眠と覚醒を調節する「概日リズム機構」及び「恒常性維持機構」の 2 つの機構のうち、前者に作用することにより睡眠を促す新規作用機序の睡眠薬である。

既存のベンゾジアゼピン系及び非ベンゾジアゼピン系薬剤は恒常性維持機構（神経機構）に作用し、覚醒中枢を薬理学的に強制的に抑制する。一方、概日リズム機構に作用する薬剤は、視交叉上核を介して間接的に睡眠中枢を賦活すること、すなわち、覚醒と睡眠の入れ替わり（Sleep switch）の on-off に作用し、覚醒中枢と睡眠中枢の優位性を変化させて睡眠促進作用を発揮するため、本剤はより生理学的な睡眠を促すことができると考えられる。その結果として、既存薬で問題となっている副作用（抗不安作用、抗けいれん作用、筋弛緩作用、記憶機能障害等）に対する懸念がないと期待される。

上記薬理作用を踏まえ、本剤の開発にあたっては、「$GABA_A$ 受容体に作用する既存薬が達成し得ない特長」が、本剤の特性として明確になるように臨床試験を計画し、実施した。

すなわち、既存薬のもつ臨床用量依存の原因となる反跳性不眠や退薬症候、服用する患者の不安の原因となる依存性や健忘、残遺効果及び筋弛緩作用などの副作用に対する本剤のプロファイルを明確にするように、

・本剤の睡眠薬としての有効性、安全性の成績が示されること

・既存薬で問題となっている副作用に対する臨床的特長及び有用性が示されること

の 2 つの観点から臨床試験を構成・計画した。

TAK-375 の国内臨床データパッケージは、以下の第Ⅰ相～第Ⅲ相試験及び臨床薬理試験から構成される。本剤の第Ⅰ相～第Ⅲ相試験はすべて国内で実施し、本剤の臨床的特長となる安全性を検討するための実薬対照試験及び特殊患者層を対象とした試験は外国試験成績を活用した。

第Ⅰ相試験においては、健康成人及び高齢者を対象とした忍容性ならびに薬物動態を検討し（CPH001、CPH002、CPH005、CPH006）、併せて薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した（CPH001、CPH007）。

第Ⅱ相試験においては、慢性不眠症患者を対象に PSG による客観的な睡眠パラメータを用いて用量反応性を検討し（CCT001）、第Ⅱ/Ⅲ相試験として睡眠調査票による自覚的な睡眠パラメータを用いて用量反応性を検討した（CCT002）。さらに、第Ⅲ相試験として自覚的睡眠パラメータにより有効性を検証した（CCT003）。

本剤の臨床的特長となる安全性については、国内第Ⅱ相試験、第Ⅱ/Ⅲ相試験、第Ⅲ相試験において慢性不眠症患者において反跳性不眠、退薬症候等を検討した。また、薬物依存性並びに呼吸器に及ぼす影響については特殊患者層を対象とした外国試験（臨床薬理試験）を用いて検討した。残遺効果、脱力・ふらつき、記憶機能障害については、主として

外国の第Ⅱ、Ⅲ相試験（PSG による評価を実施した試験）及び実薬対照試験（臨床薬理試験）を用いて検討した。

本剤の臨床的特長となる安全性プロファイルを示すため、また、長期投与時の有効性・安全性を補足するために複数の外国試験成績を評価資料として用いた。更に、これらの試験成績を用いる前提となる外国での用量反応性を示す試験も参考資料として用いた。

以上の臨床試験成績により、TAK-375 の不眠症における入眠困難の改善に対する有効性及び安全性を確認した。