創造性の育成塾　2009.8.06

“自然な睡眠を求めて”
ロゼレムの研究開発

武田薬品工業医薬研究本部

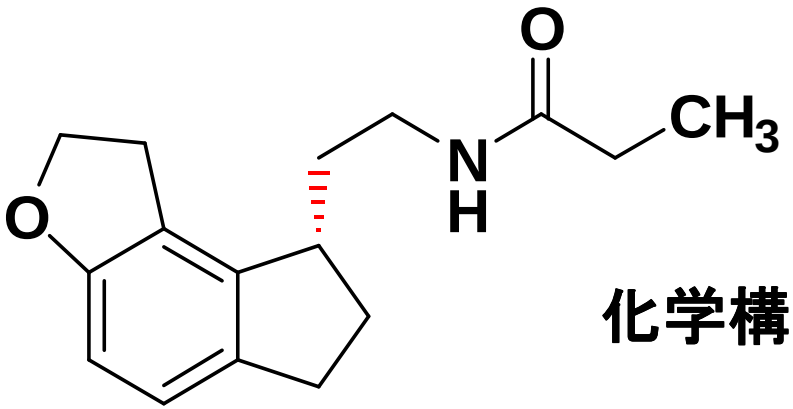
宮本政臣

新しい睡眠障害治療薬

ロゼレム（Rozerem）：商品名

ラメルテオン（Ramelteon）：一般名

TAK-375：開発コード番号



化学構造式

化学名：(*S*)-*N*-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2*H*-indeno-[5,4-b]furan-8-yl) ethyl]propionamide

睡眠とは？

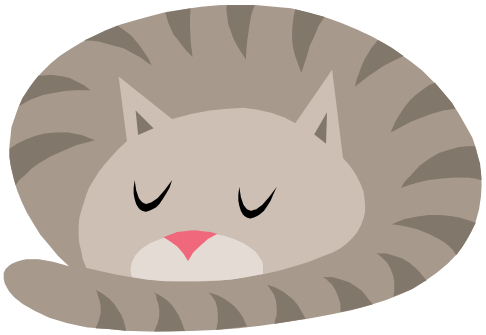
睡眠の役割

１．疲労回復

- ➢身体の休息
- ➢脳の休息

２．身体を作り強化する

- ➢ 成長ホルモンの分泌
- ➢ タンパク質の合成
- ➢ 免疫系の強化



３． 情報の処理

- ➢記憶の固定・消去

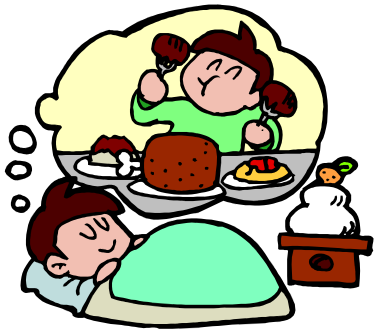
４．エネルギーの蓄積

- ➢明日に備える

レム睡眠とノンレム睡眠

レム：REM（Rapid Eye Movement）

急速眼球運動



レム睡眠：身体の休息
情報の処理
(重要な情報は記憶)
脳は活動している状態

ノンレム睡眠：脳の休息
身体を作り強くする
エネルギーを蓄える

睡眠のダイアグラム

レム睡眠

- 身体の休息
- 記憶の固定、消去
- 情報処理

覚醒

レム睡眠

ステージ 1

ステージ 2

ステージ 3

ステージ 4

睡眠の深さ

ノンレム睡眠

- 脳の休息
- 成長ホルモンの分泌
- タンパク質の合成
- エネルギー蓄積

0　2　4　6　8

入眠からの時間

睡眠の特徴

- 脳と身体を休める
- 適応力を強くする
- エネルギーを蓄える

突然の危機

火事
地震
強盗、泥棒

- 直ちに覚醒状態に戻る
- 的確に判断し行動する

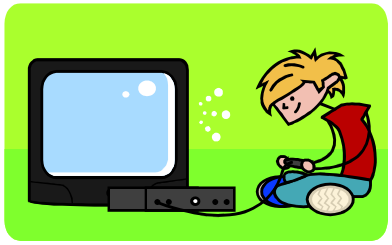
睡眠障害の分類

1．不眠症

- ストレスや加齢によるもの
- 他の病気によるもの
  - ●精神障害（不安障害、うつ病、統合失調症など）
  - ●アルツハイマー病、パーキンソン症など
  - ●その他（呼吸障害、頻尿など）

2. 概日リズムの変化による睡眠障害

- ジェットラグやシフトワークによるもの
- 学生の夜更かしやお年寄りの早起きなど



不眠症の分類

1．寝付けない（入眠障害）

2．途中で起きる（睡眠維持障害）

3．朝早く目覚める（早期覚醒）

睡眠障害の約半数は混合型である

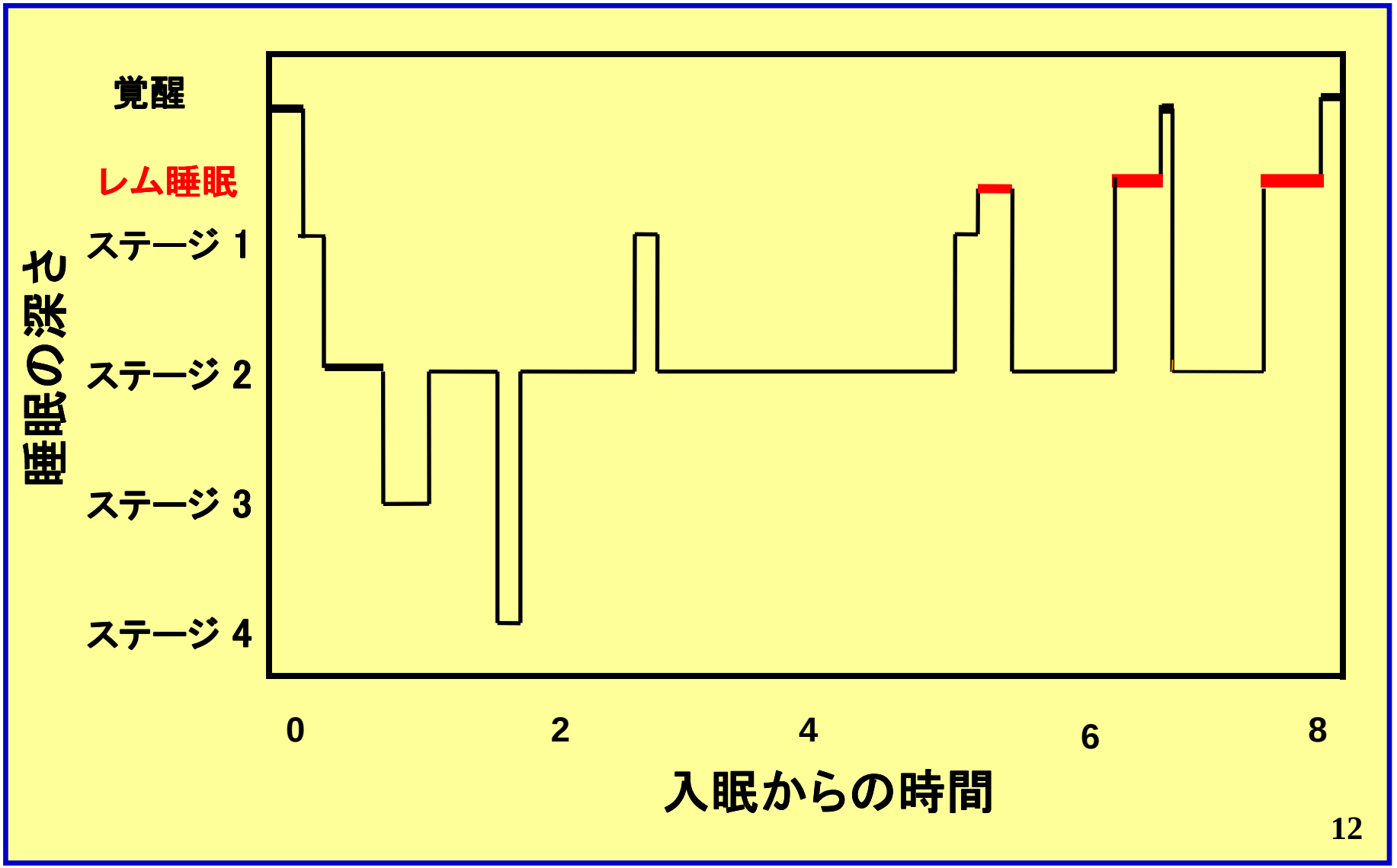
睡眠薬の歴史

バルビツール酸系	バルビタール ペントバルビタール など	呼吸抑制、記憶障害、運動障害、依存性、耐性など	鎮静型睡眠
ベンゾジアゼピン系 $GABA_A$受容体アゴニスト	トリアゾラム テマゼパム など	記憶障害、運動障害、依存性、耐性、反跳性不眠など	鎮静型睡眠
非ベンゾジアゼピン系 $GABA_A$受容体アゴニスト	ゾルピデム ザレプロン エスゾピクロン など	記憶障害、運動障害、依存性、反跳性不眠など （副作用は軽減）	鎮静型睡眠

現在の睡眠障害の問題点

- **記憶障害**ー服用したあとの記憶が障害される。
- **運動障害**ー転倒して骨折などのリスクがある
- **依存性**ー精神的にも肉体的にも依存する
- **乱用性**ー服用して陶酔感をえる
- **持ち越し**ー翌日まで作用が残る
- **リバウンド**ー服用を止めると不眠が酷くなる
- **鎮静型睡眠**−自然睡眠とは質的に異なる

ベンゾジアゼピン系薬剤の睡眠ダイアグラム



ロゼレムの研究開発経緯

1991.10　BBC---“Halcion Nightmare”を報道
Halcion（Triazolam）による健忘が社会的問題を惹起
オランダの精神科医van der Kroefの報告

⇒当時の武田の経営トップより安全な睡眠薬の創製の指示

1992.04　睡眠障害治療薬の研究を開始

1993.12　メラトニン受容体作動薬の研究を開始

1996.03　ラメルテオン（TAK-375)を発見

1999.02　臨床試験を開始

2004.09　米国で不眠症を適応としてNDA

2005.07　米国で不眠症治療薬として承認

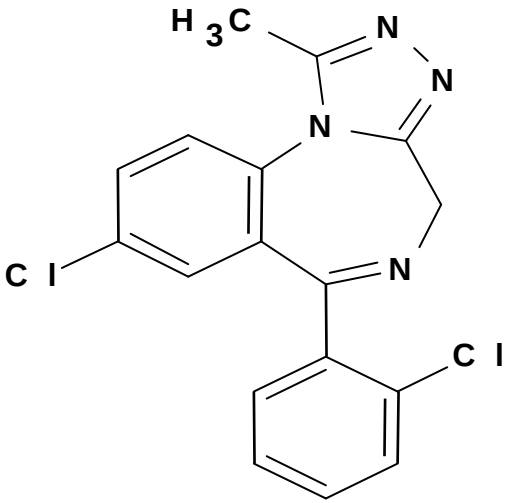
2005.09　ロゼレムの米国発売

2007.03　欧州申請

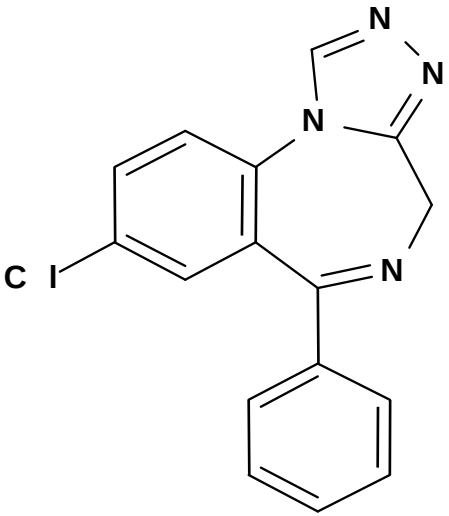
2008.02　日本申請

トリアゾロベンゾジアゼピンの発明

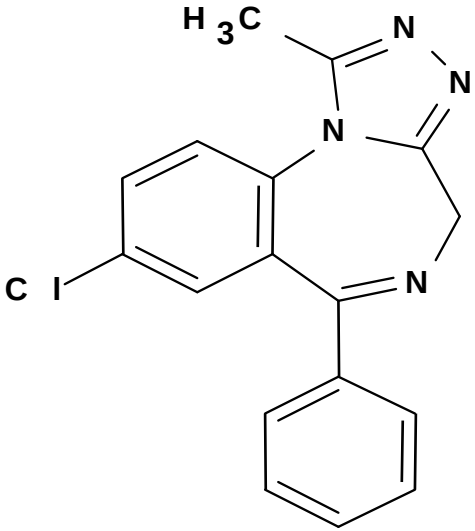
1968年出願（武田薬品）



ハルシオン
(Traizolam)



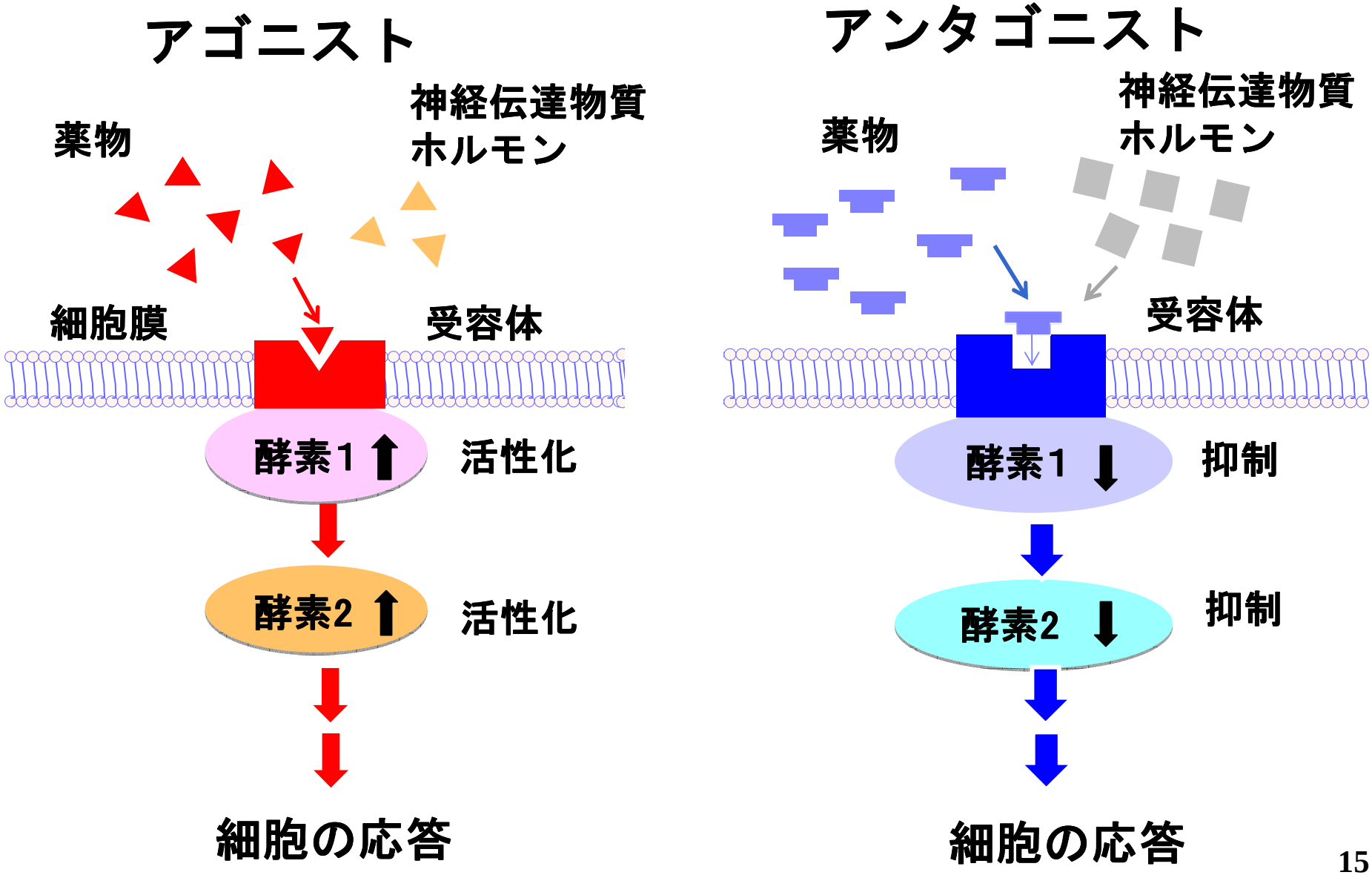
ユーロジン
(Estazolam)



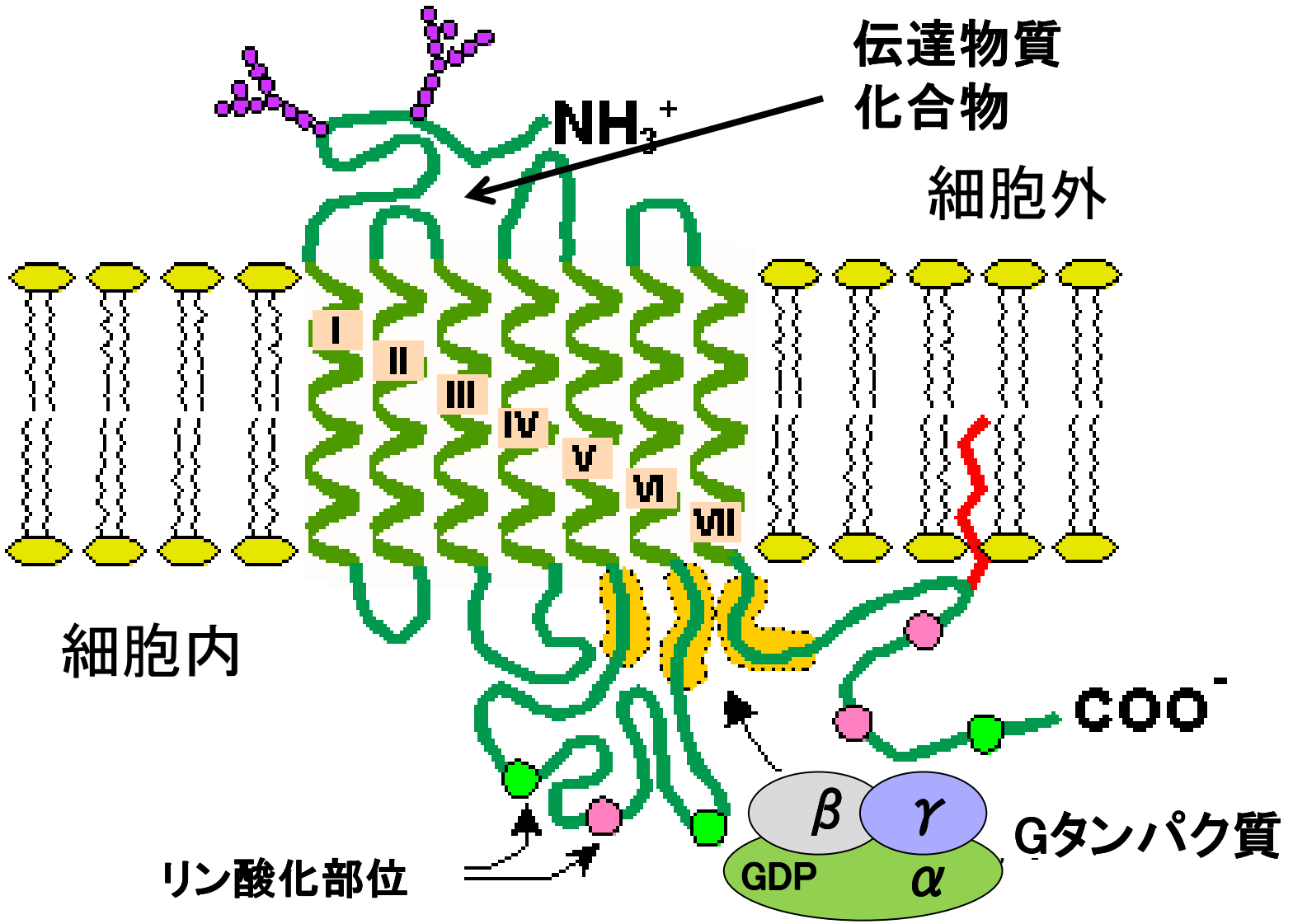
コンスタン
(Alprazolam)

米アップジョン社との競合　1969年出願（アップジョン、現ファイザー）

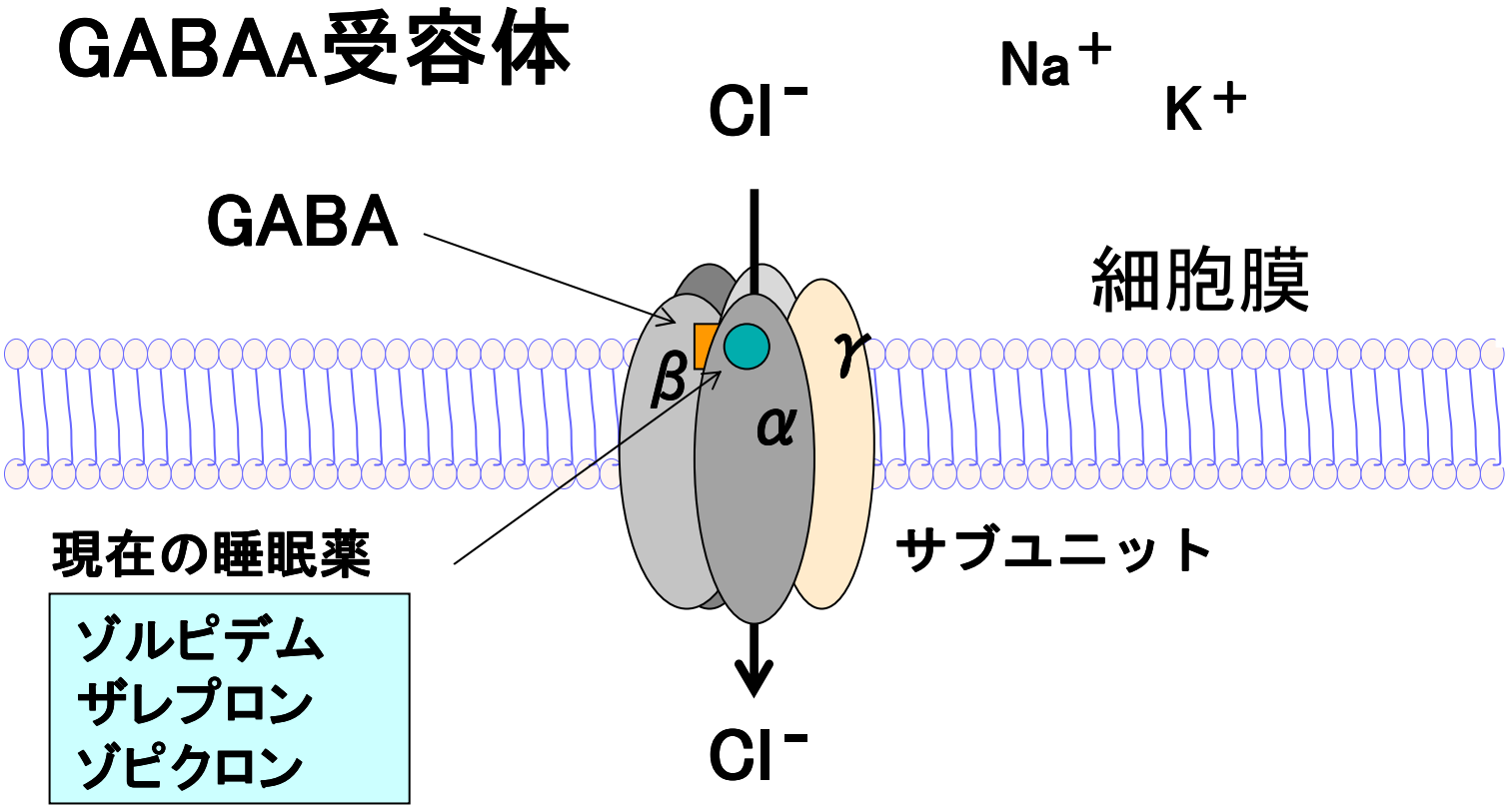
受容体の役割


アゴニスト
薬物
神経伝達物質
ホルモン
細胞膜
受容体
酵素1
活性化
酵素2
活性化
細胞の応答
アンタゴニスト
薬物
神経伝達物質
ホルモン
受容体
酵素1
抑制
酵素2
抑制
細胞の応答

Gタンパク質共役型受容体

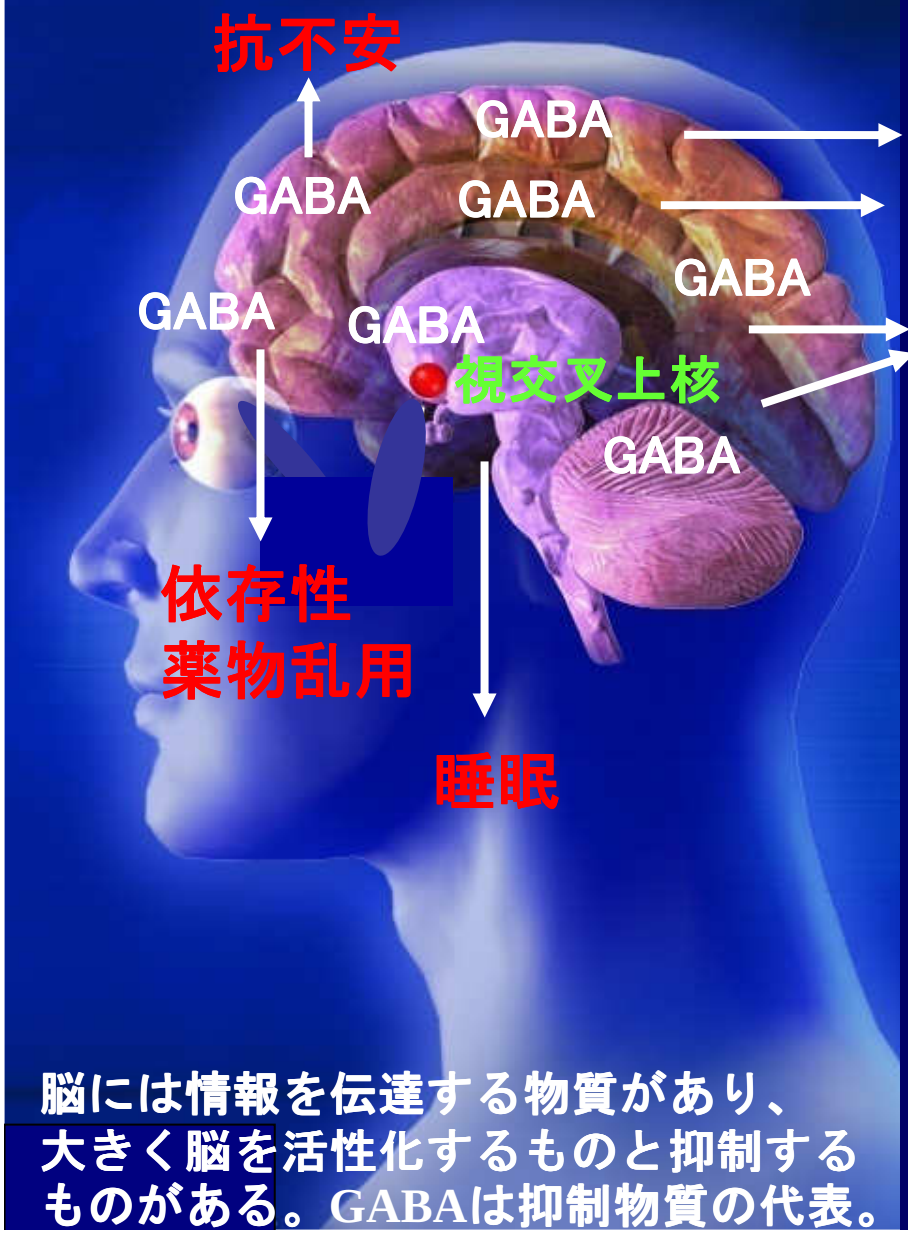


イオンチャンネルを形成した受容体



細胞興奮性の抑制

既存の不眠症治療薬（$GABA_A$受容体作動薬）



脳には情報を伝達する物質があり、
大きく脳を活性化するものと抑制する
ものがある。GABAは抑制物質の代表。

鎮静(全般的な活動性の低下)

記憶障害、抗けいれん

運動障害

$GABA_A$受容体作動薬

↓

記憶障害、運動障害、依存性など
有害作用を誘発。持ち越し効果や
反跳性不眠も問題。

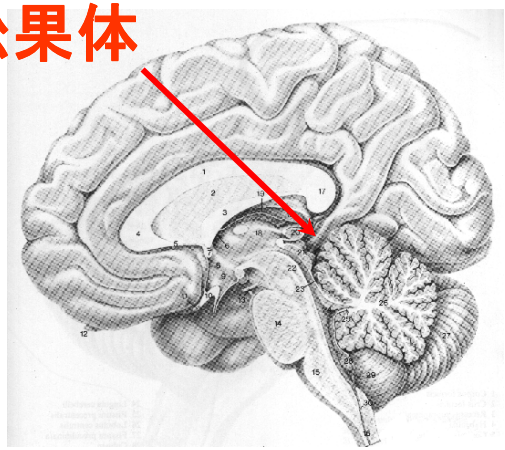
↓

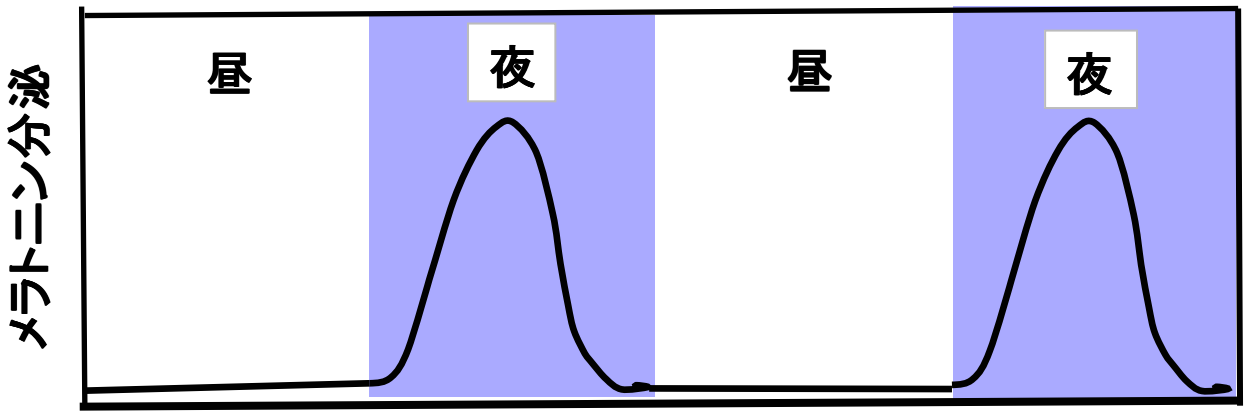
鎮静型睡眠
（ノックアウト型）

メラトニンと自然睡眠

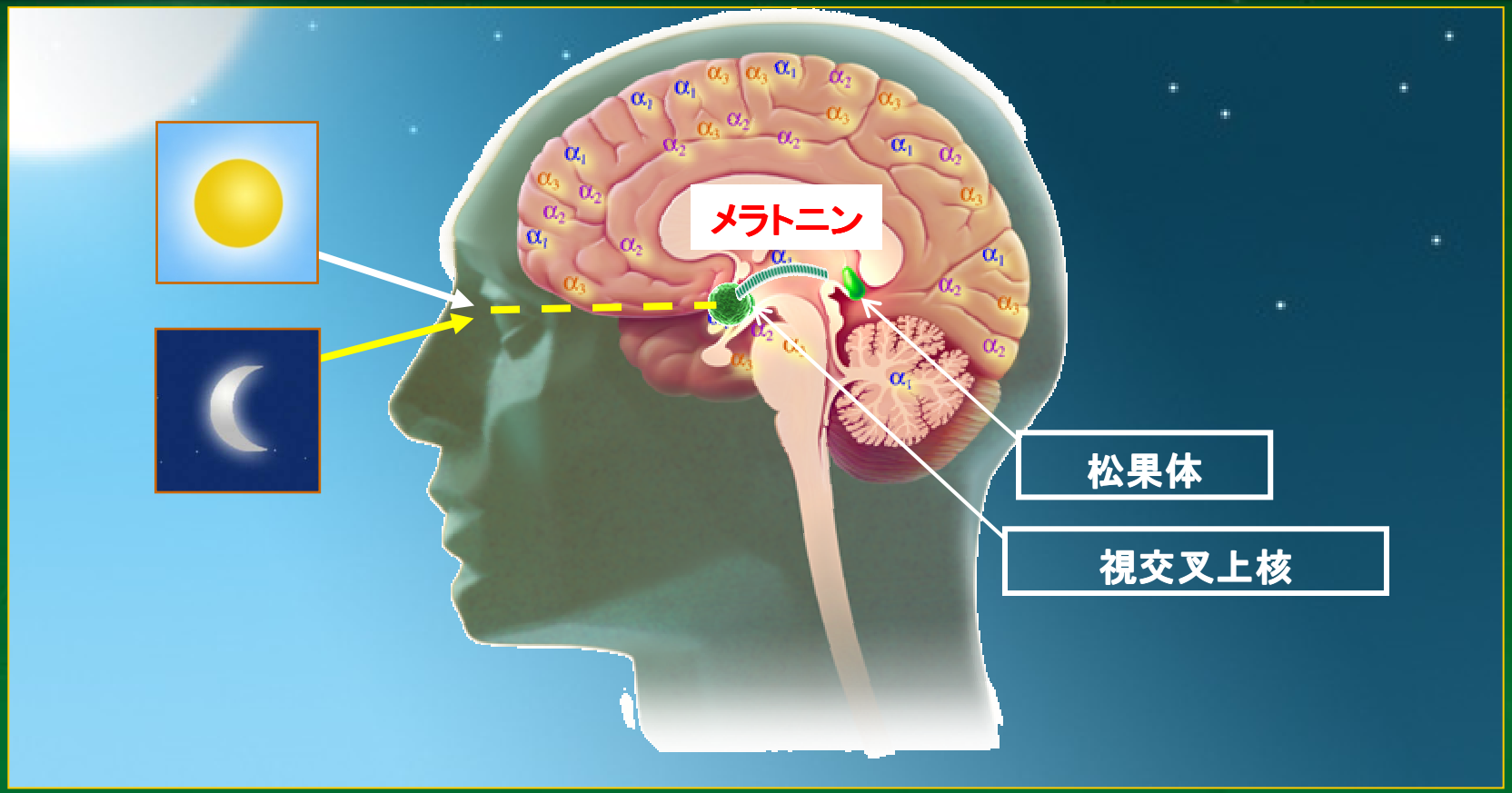
- メラトニンは松果体でトリプトファンから合成され、夜間に分泌される。視交叉上核のMT_1/MT_2受容体を活性化する。
- 生理作用
  - 概日リズム（睡眠覚醒のリズム）調節と保持
  - 睡眠誘発作用？？

松果体





睡眠と覚醒のサイクルと視交叉上核

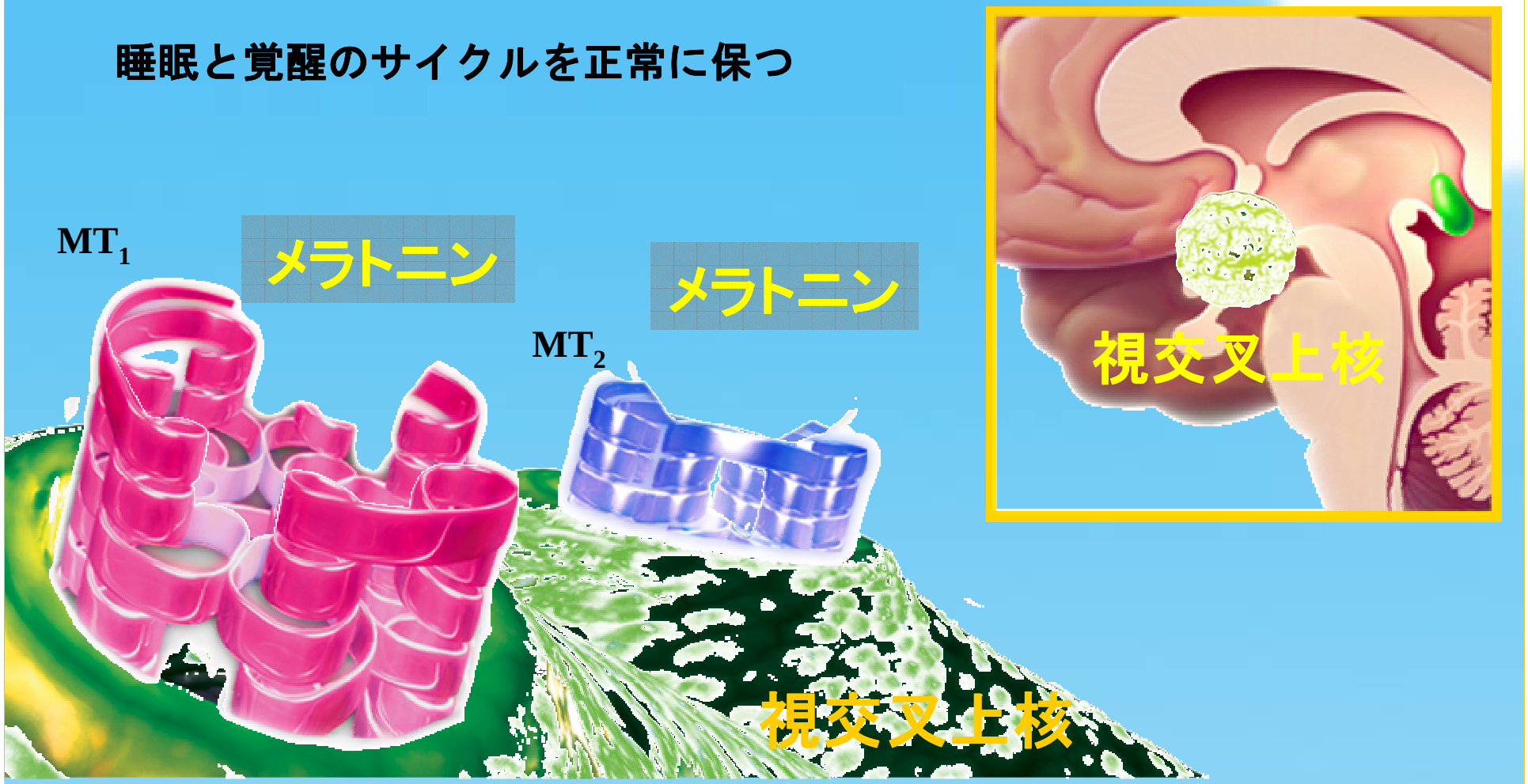


目からの光刺激が視交叉上核に入るとメ松果体でのラトニンの生成は止まる。

夜になると視交差上核からメラトニンの生成分泌の指令が出される。

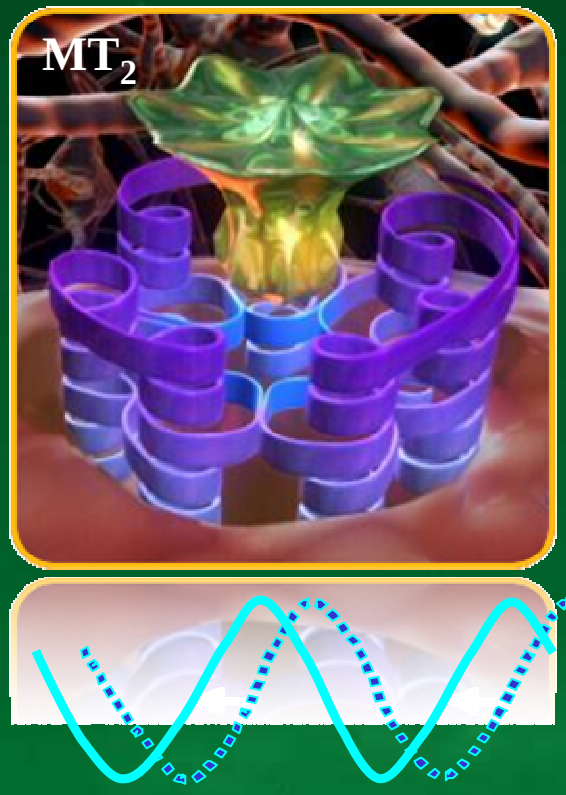
MT_1 および MT_2 受容体

睡眠と覚醒のサイクルを正常に保つ



Dubocovich ML et al. *Front Biosci.* 2003;8:d1093-1108.

MT_1 と MT_2 受容体



MT1受容体の刺激

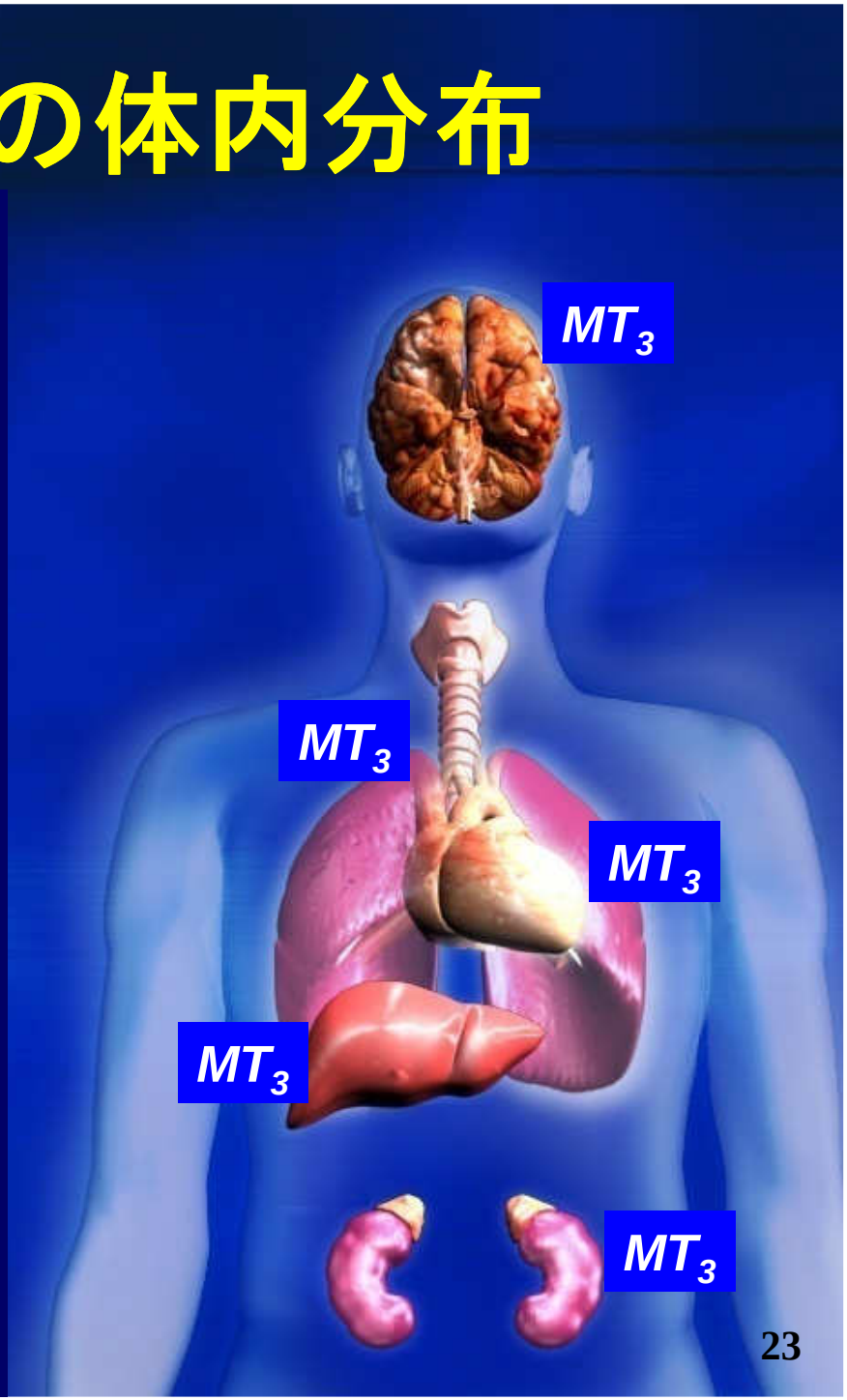
- 視交叉上核神経活動の抑制
- 睡眠の誘発？？

MT2 受容体の刺激

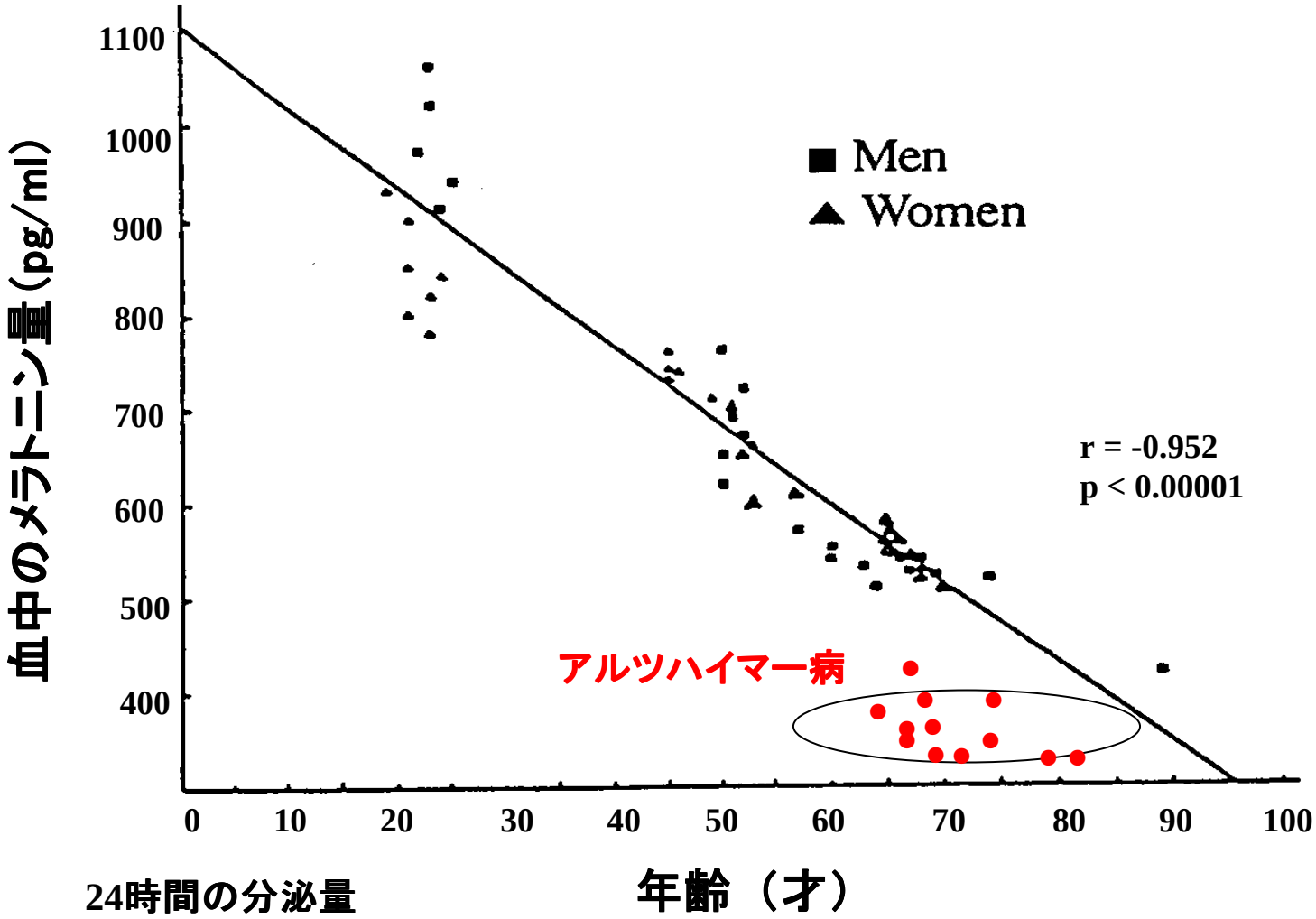
- 睡眠覚醒リズムの調整
- リズムの保持

MT_3 結合部位の体内分布

- *MT3*結合部位は脳、肝臓、心臓、腎臓、肺など全身に広く分布。
- *MT3*結合部は重要な 酵素であることが明らかとなった。

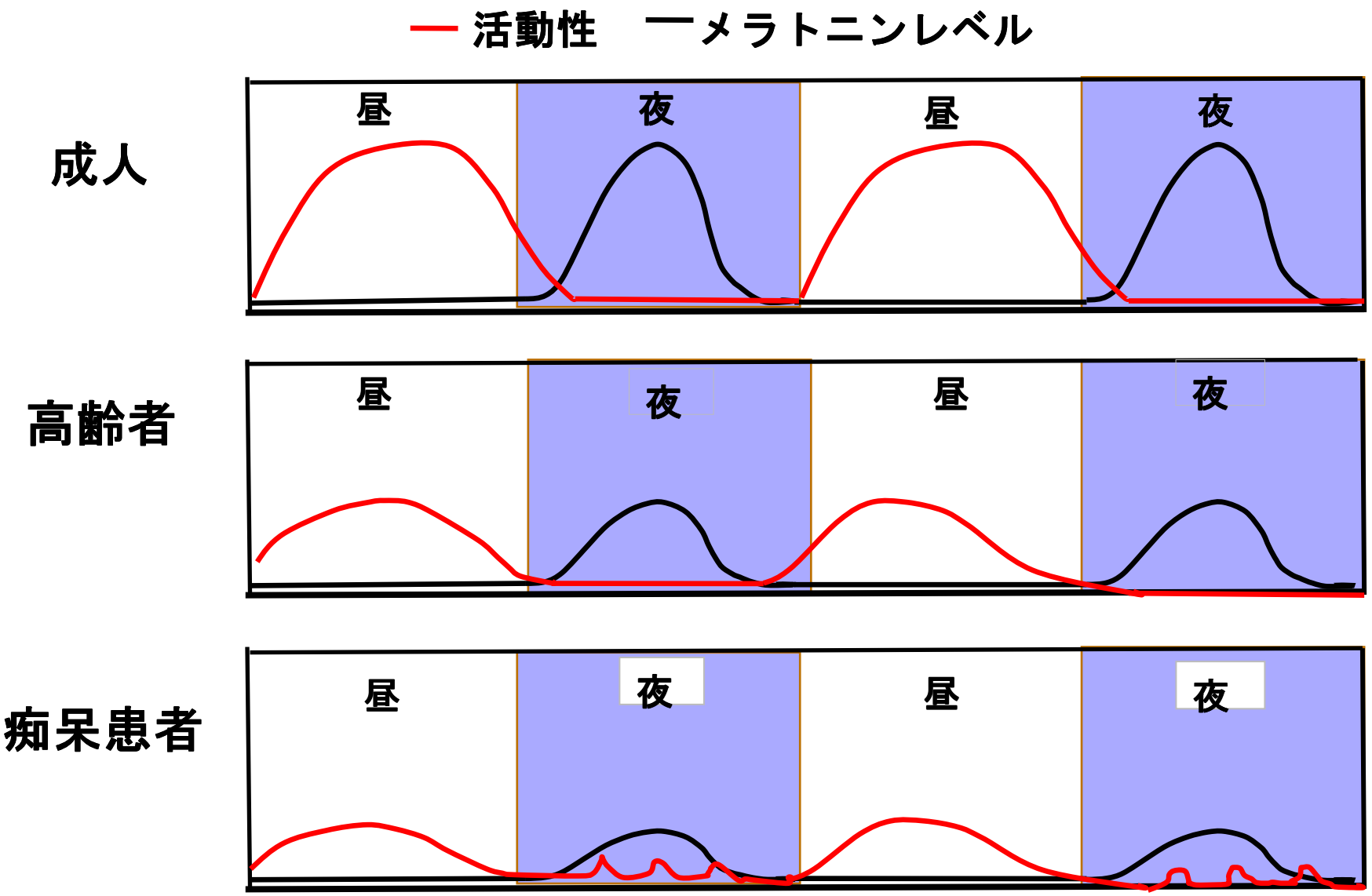


メラトニン分泌量の加齢変化

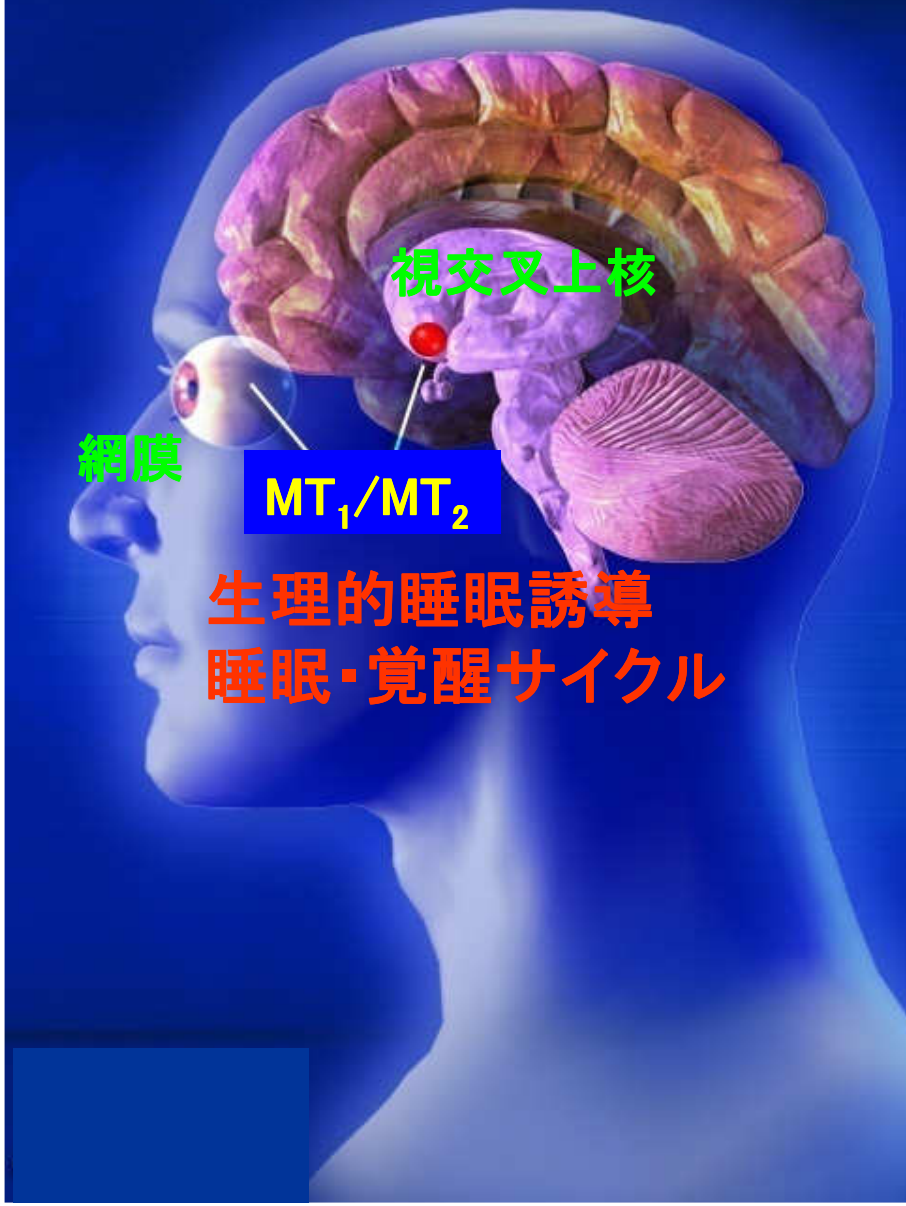


Nair et al. (1986)

日内リズムに及ぼす加齢の影響



MT_1/MT_2受容体のアゴニストの仮説

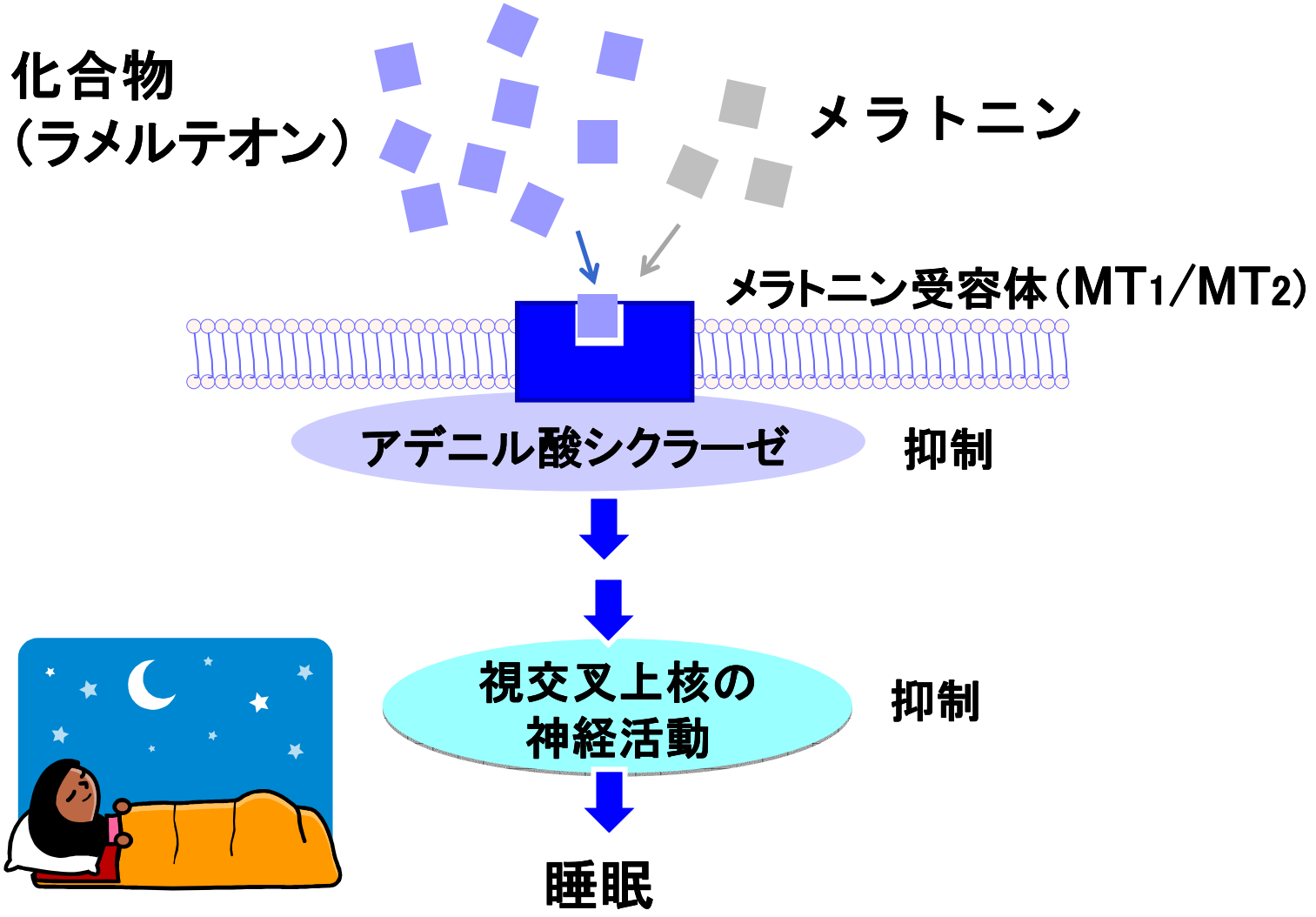


1 既存睡眠薬で問題となっている有害作用を示さない

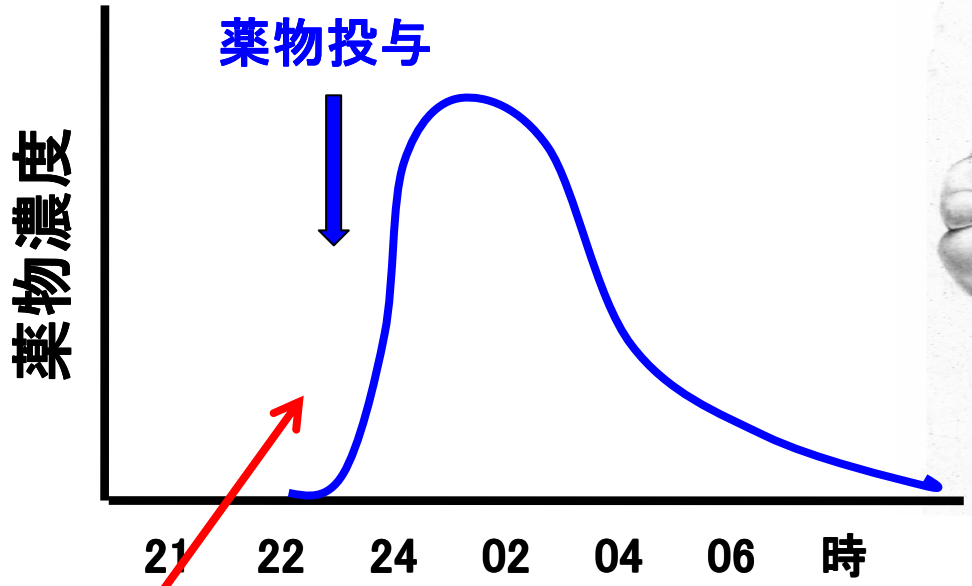
2 自然な睡眠を誘発する

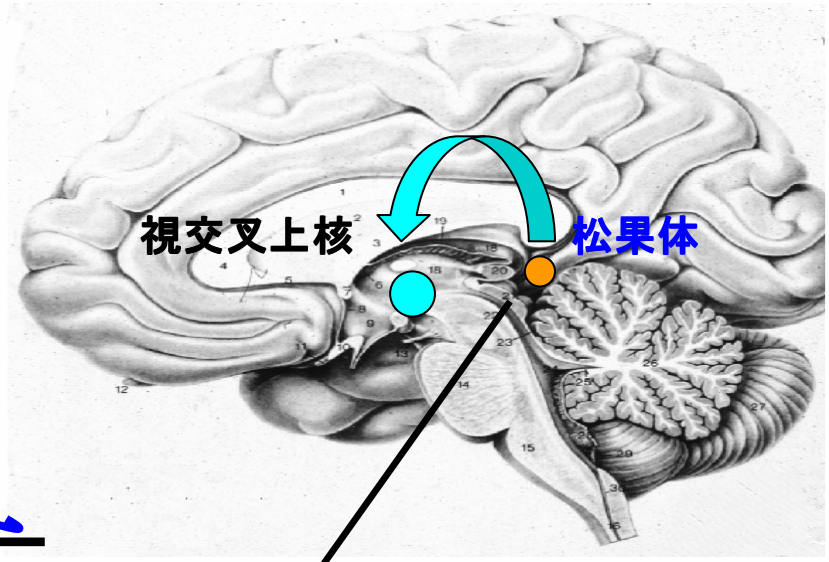
3 高齢者の睡眠障害には特に有効である

ラメルテオンのメラトニン受容体に対する作用



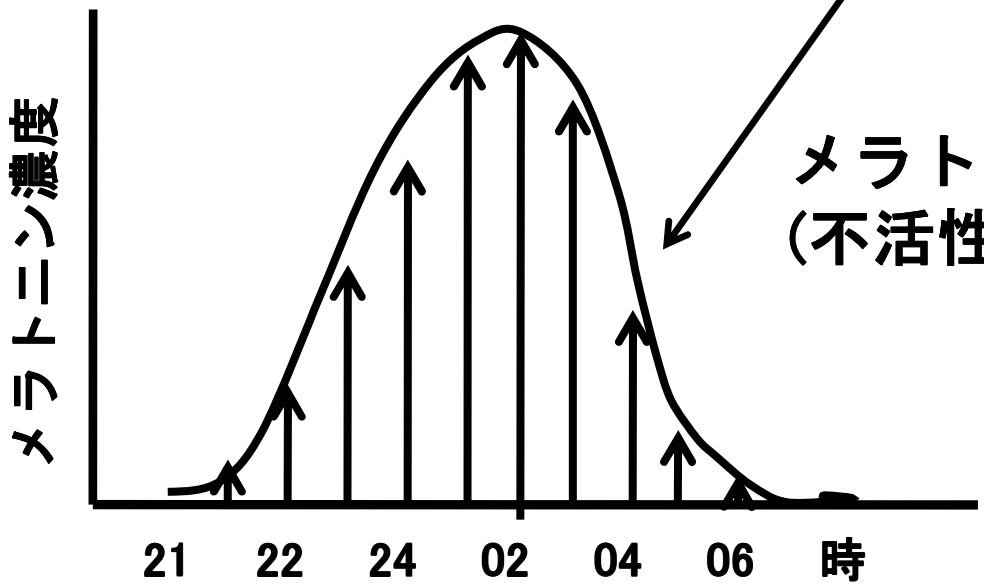
理想的な薬物





1回の投与で一晩睡眠効果がある！

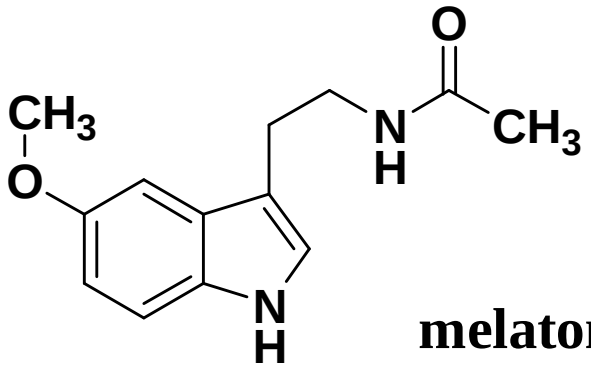
- 酵素により不活性化されにくい
- 代謝物にも効果がある



メラトニン
（不活性化が早い）

ロゼレム（ラメルテオン）の化学構造

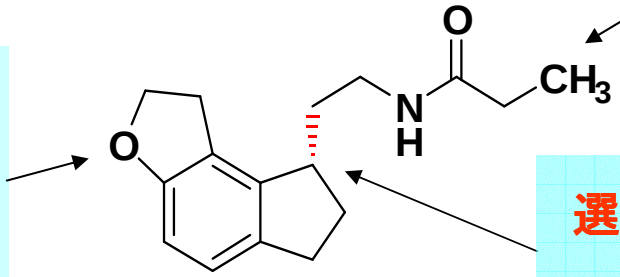
特許！



melatonin

活性上昇

MT_1/MT_2 受容体への親和性上昇



作用持続と活性上昇

十分な作用持続時間、活性代謝物M-IIでも保持、活性も上昇

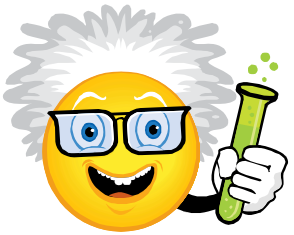
選択性

MT_1/MT_2 受容体への選択性、MT_3 結合部位には親和性がない

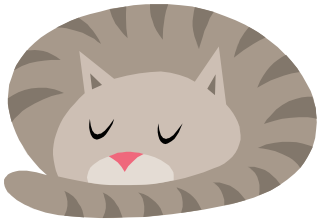
Ramelteon (TAK-375)

特許（パテント）

1. 新しい発明であること（ 新規の化学構造）。



2. 進歩性が証明されていること。



3. 国内特許と国際特許がある。

4. 出願から20年間の独占権が与えられる。
（開発期間が考慮されるので最大5年間の延長）

ロゼレムの場合は、ブリストルマイヤー社 (米）、グラクソスミスクライン社 (英）、セルビエ社 (仏）などとの競争があった。

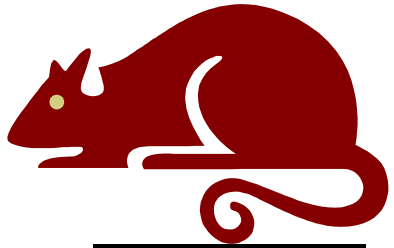
ヒト MT_1受容体に対する親和性

化合物	Ki (ピコモル)
ラメルテオン	14.0 ± 0.5
メラトニン	80.7 ± 2.1

メラトニンは速やかに酵素によって分解されるため作用が短かかった。
ロゼレムは酵素によって分解されにくかった。また、分解された代謝物にも活性があったために作用の持続はながかった。
MT_2受容体にも高い親和性を示したが、MT_3受容体には結合しない。

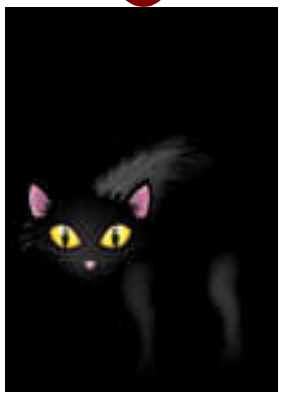
ラメルテオンは睡眠を誘発するのか？

１．ネズミ　－ ×



夜行性でメラトニンが分泌されている
ときに活動

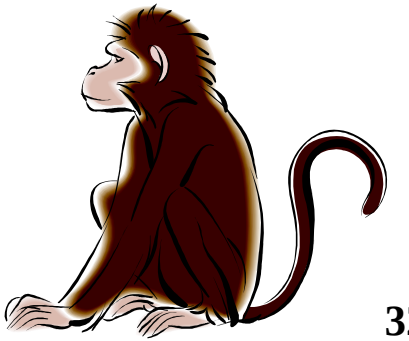
２．ネコ



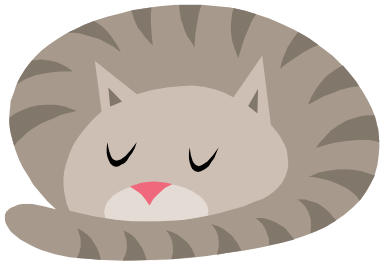
数時間のサイクルで睡眠覚醒を繰り返す

３．サル

ヒトと類似した睡眠覚醒パターンを示す



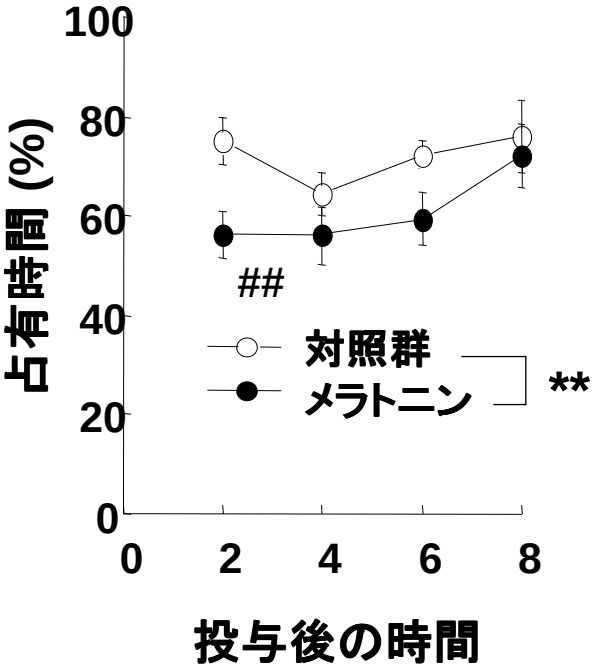
ネコはよく寝る！



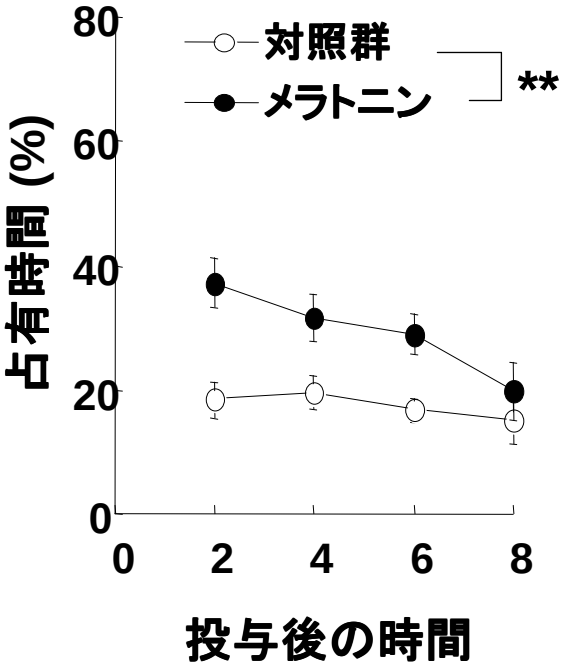
ネコにおけるメラトニンの睡眠誘発作用

メラトニン (1 mg/kg, p.o.)

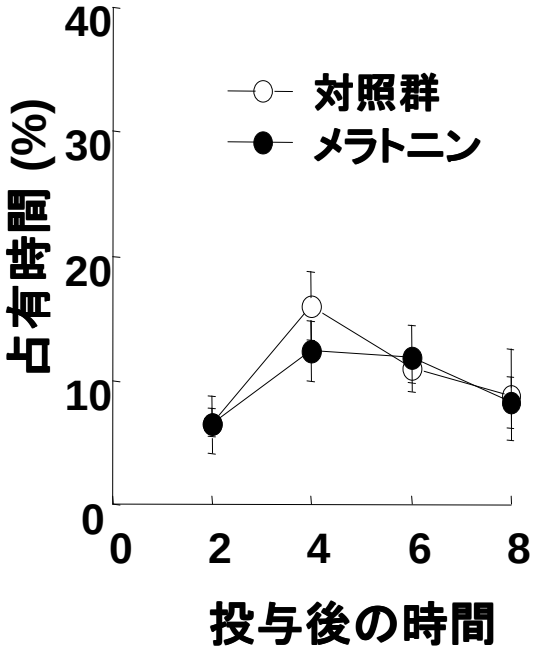
覚醒時間



徐波睡眠



レム睡眠

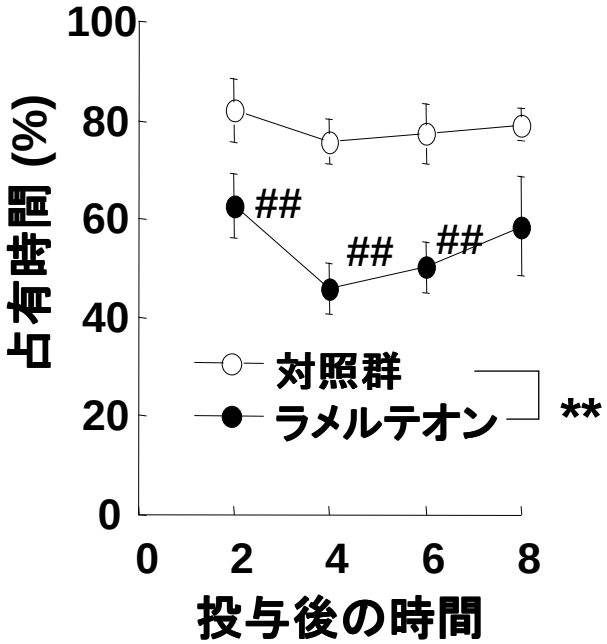


**P<0.01 対照群と比較 (ANOVA)
##P<00.1 対照群と比較 (paired t-test)

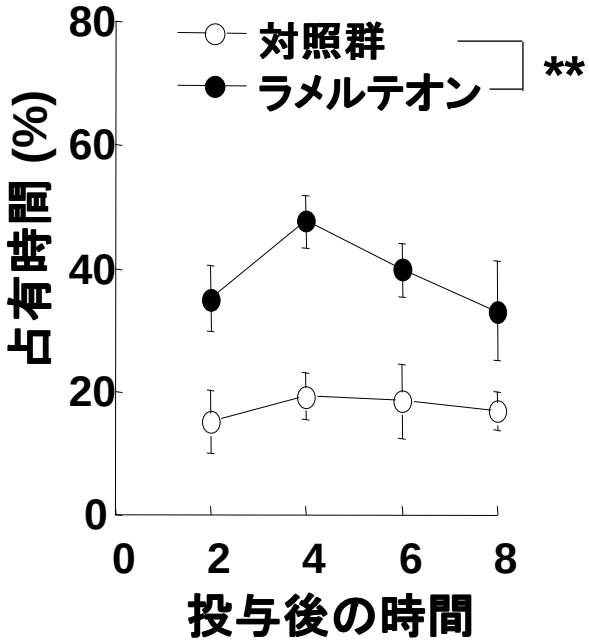
ネコにおけるラメルテオンの睡眠誘発作用

ラメルテオン (0.1 mg/kg, p.o.)

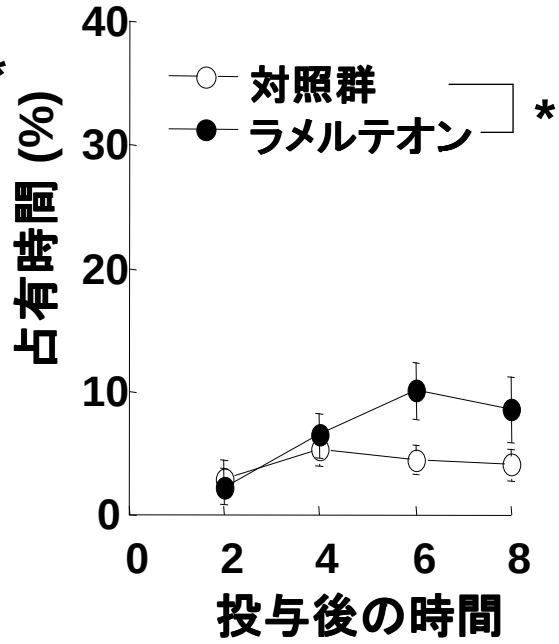
覚醒時間

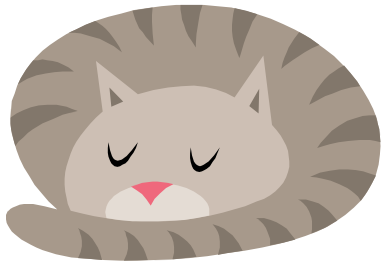


ノンレム睡眠



レム睡眠





*P<0.05, **P<0.01 対照群と比較 (ANOVA)
##P<00.1 対照群と比較 (paired t-test)

自由行動下のネコにおける ラメルテオンの睡眠誘発作用

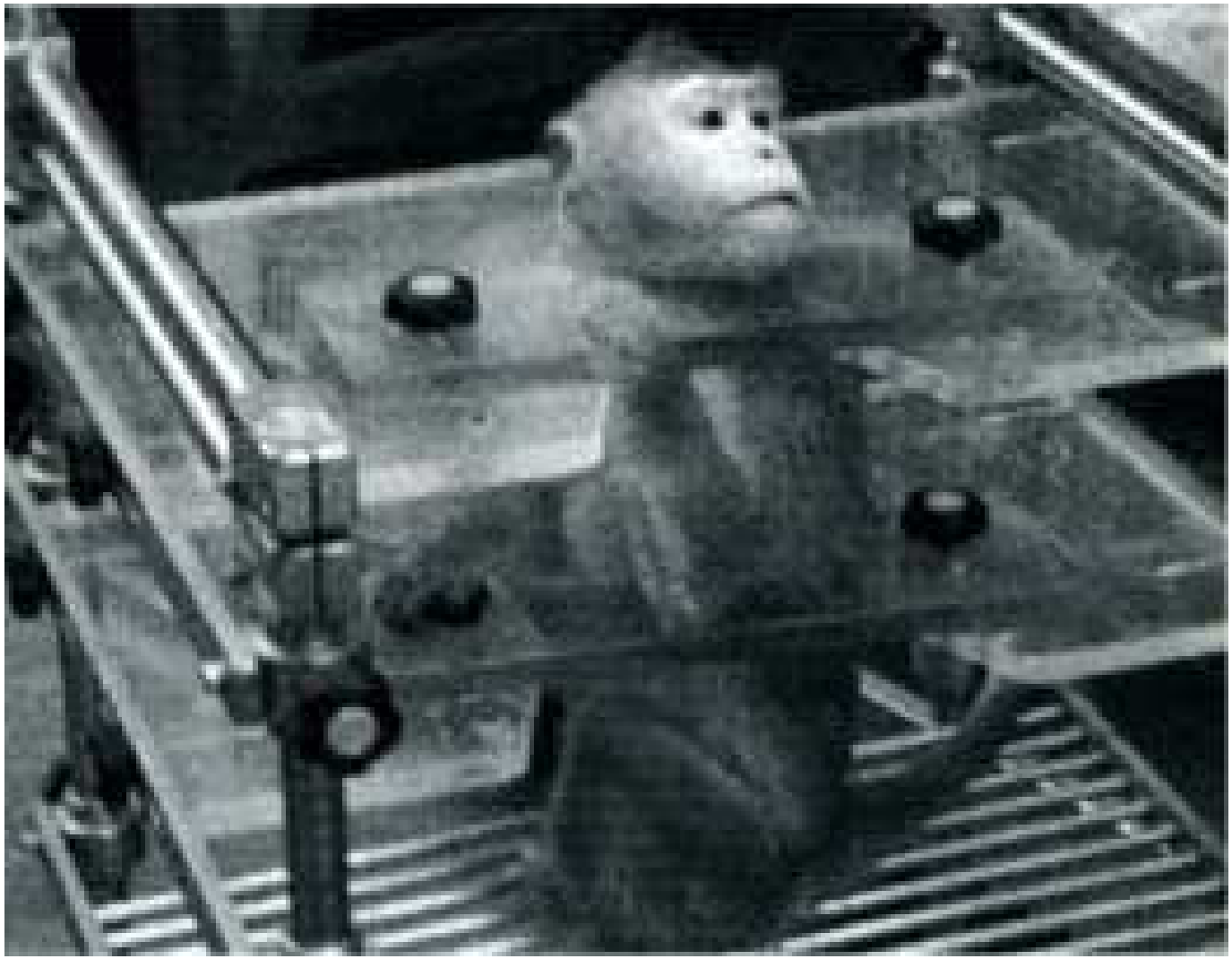
1. ラメルテオン の 0.001−0.1 mg/kg, p.o. 投与は、徐波睡眠および REM 睡眠の増加を伴う睡眠を誘発。その作用は約 6時間持続。入眠潜時も短縮。

2. メラトニンは、0.01−1 mg/kg, p.o. 投与により、同様な睡眠誘発作用を示したが、その作用持続はラメルテオンと比較して短く 約2時間であった。

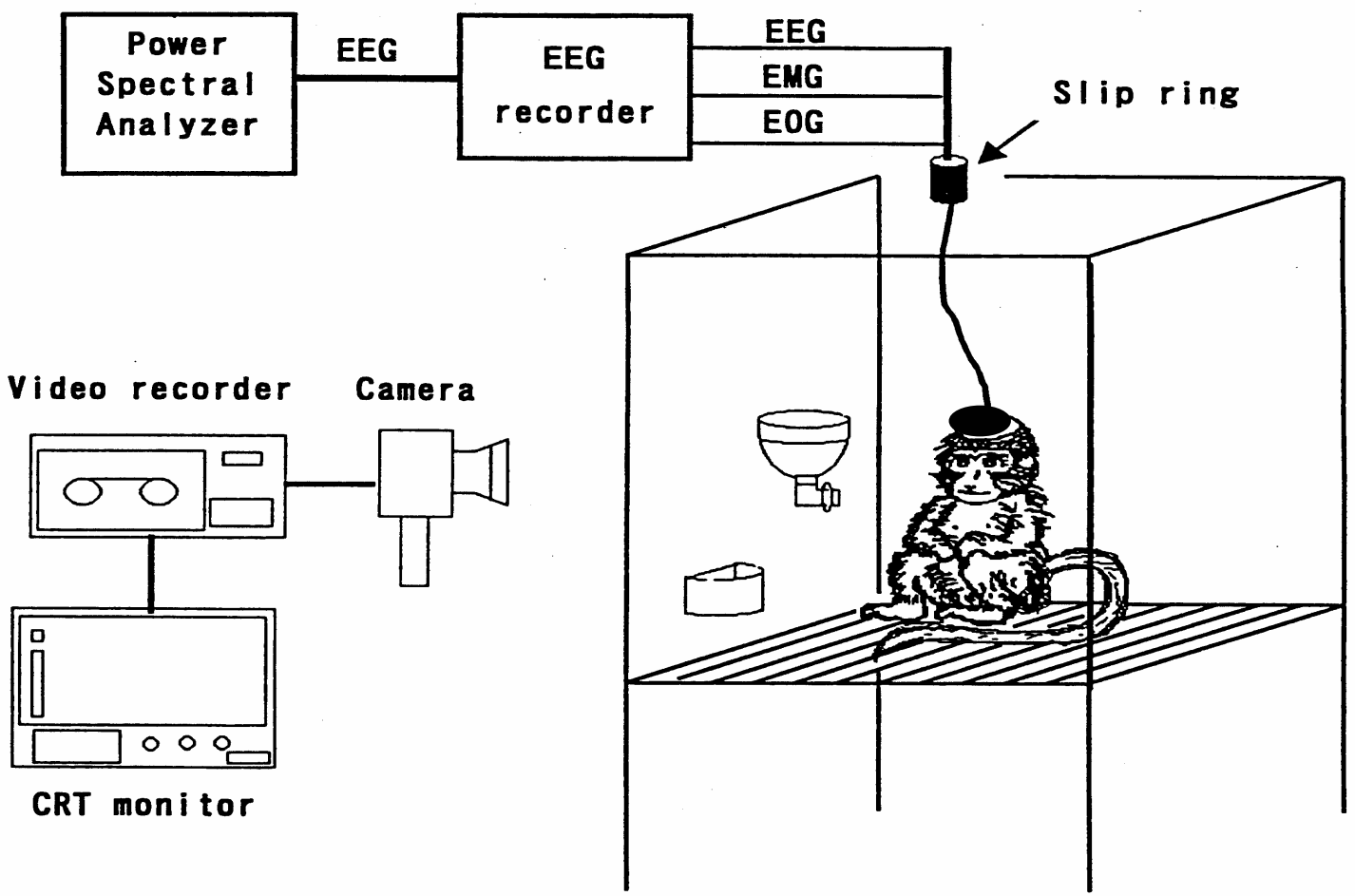
↓

ラメルテオンはメラトニンより強力な睡眠誘発作用を示し、その作用持続時間も長い。

モンキーチェアでの実験？？



自由行動下での睡眠脳波測定



サルの夜間睡眠に及ぼす影響

1. 動物

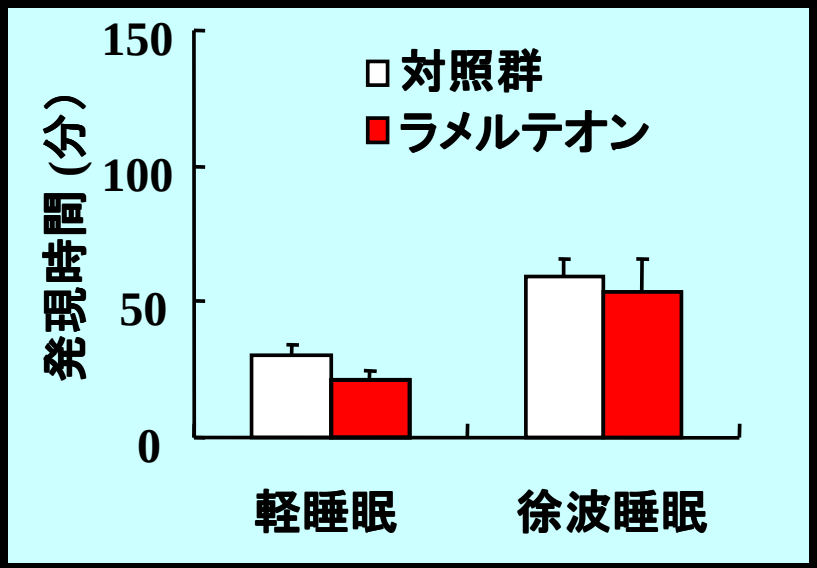
雌カニクイザル（2.5–4.9 kg）

- 覚醒
- Stage 1+2　（軽睡眠）
- Stage 3+4（ 徐波睡眠）
- REM（レム睡眠）

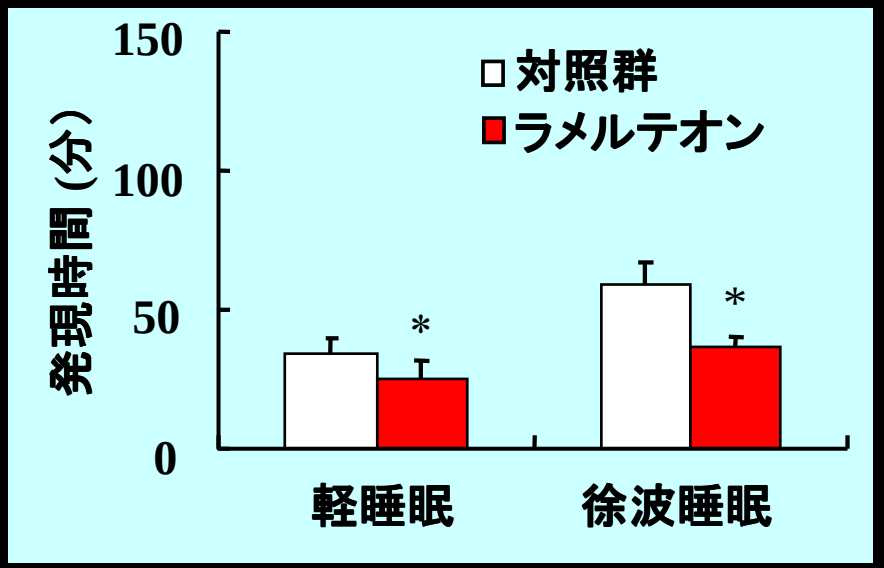
2. プロトコール

ラメルテオンの睡眠潜時に及ぼす影響

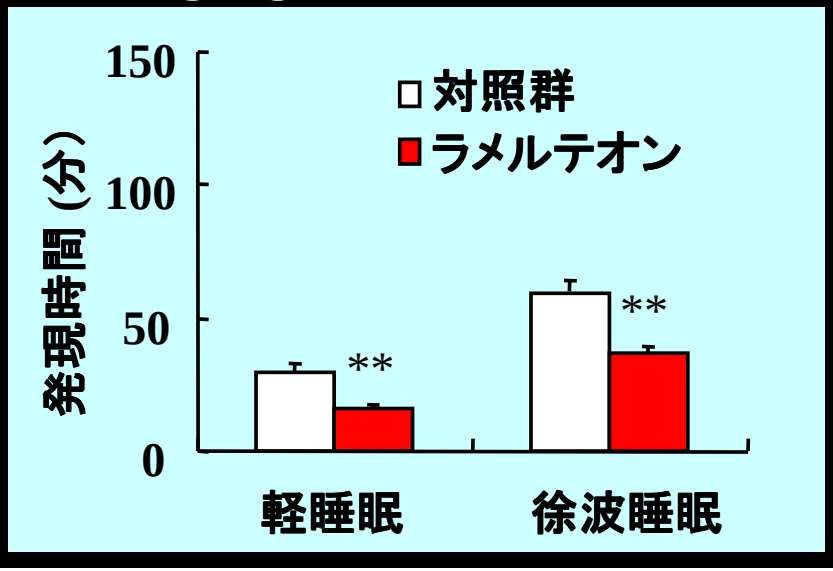
0.003 mg/kg



0.3 mg/kg



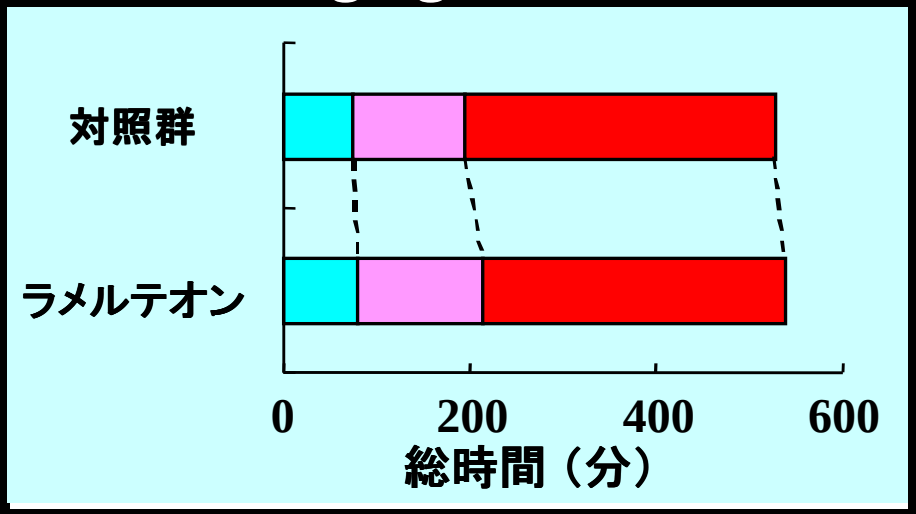
0.03 mg/kg



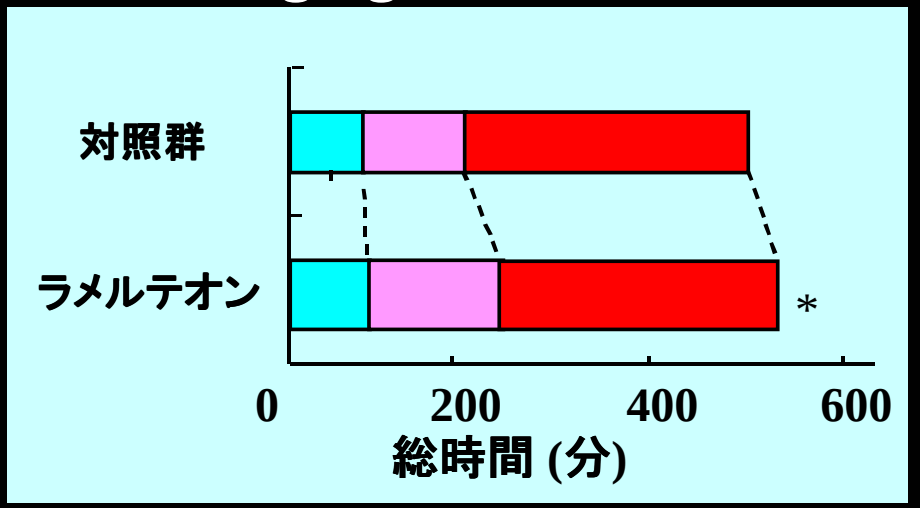
*P<0.05,**P＜0.01（対照群と比較）

ラメルテオンの夜間睡眠量に及ぼす影響

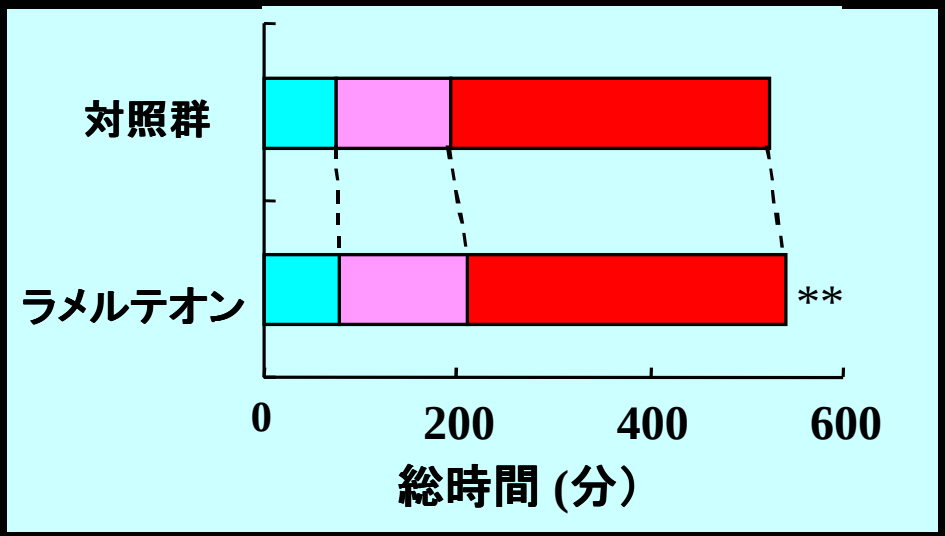
0.003 mg/kg



0.3 mg/kg



0.03 mg/kg



SWS

＊ P<0.05, ＊＊ P＜0.01（対照群と比較）

ラメルテオンは安全か？

１．学習記憶に対する作用

ラットを用いた学習記憶試験で影響なし

２．運動系に対する作用

マウス、ラット、ネコの運動系に有害作用なし

３．薬物の乱用性（依存性）に対する作用

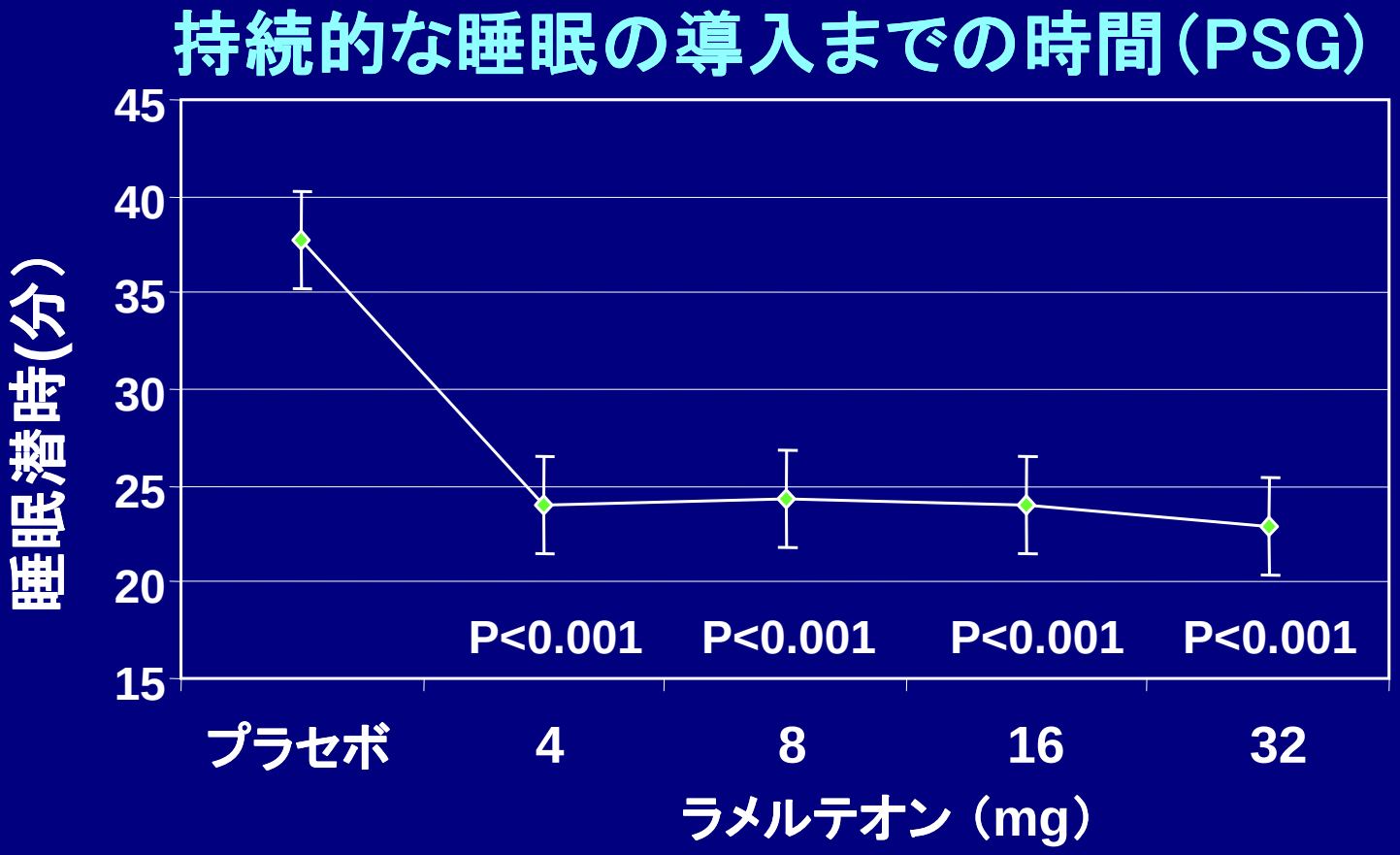
ラット、サルにおいて薬物の嗜好性、依存性なし

４．他の受容体や酵素に対する作用

メラトニンMT_1及びMT_2受容体以外の受容体や酵素には無影響

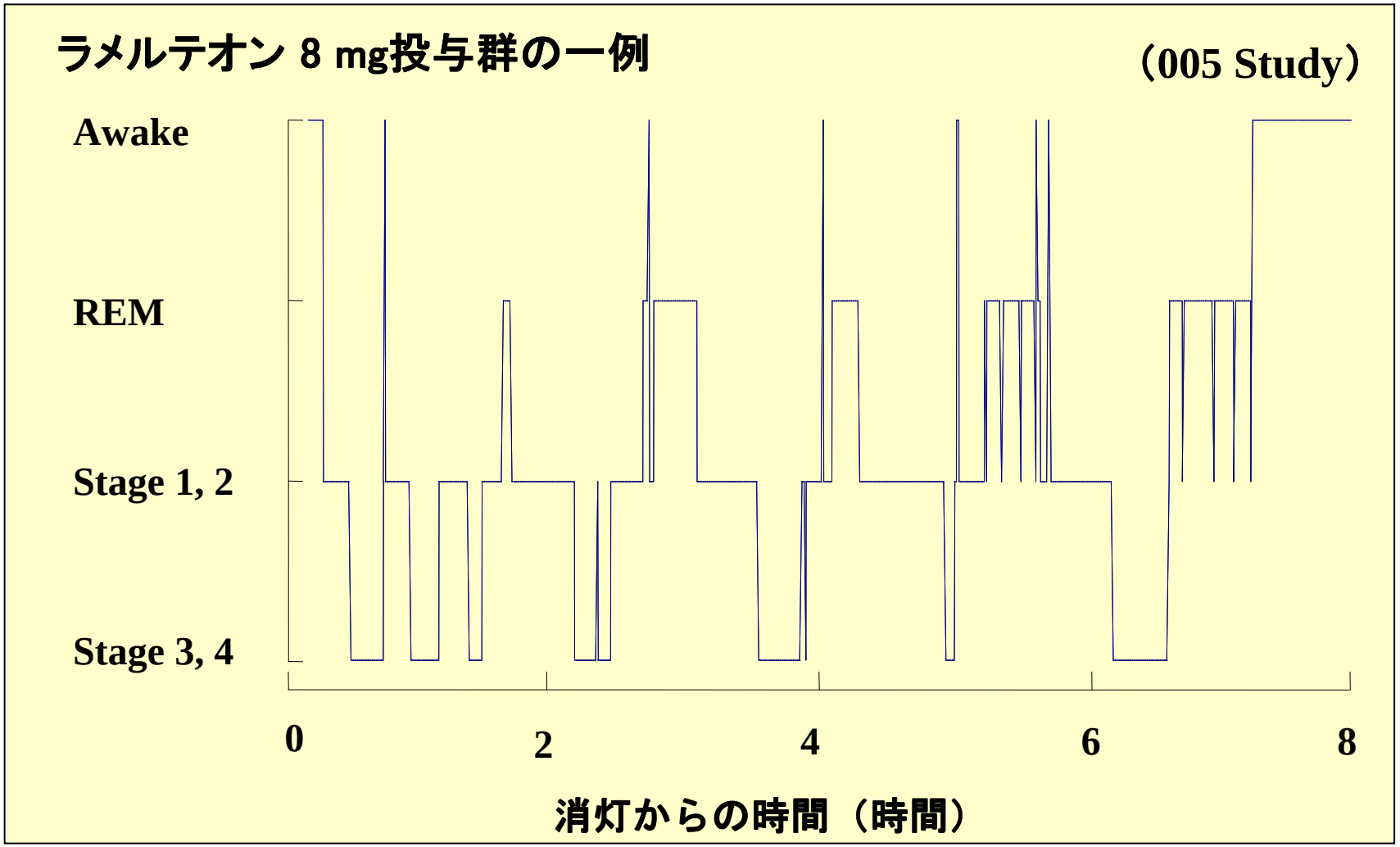
極めて安全性の高い薬剤であることが判明

慢性不眠症患者におけるラメルテオンの睡眠誘発作用

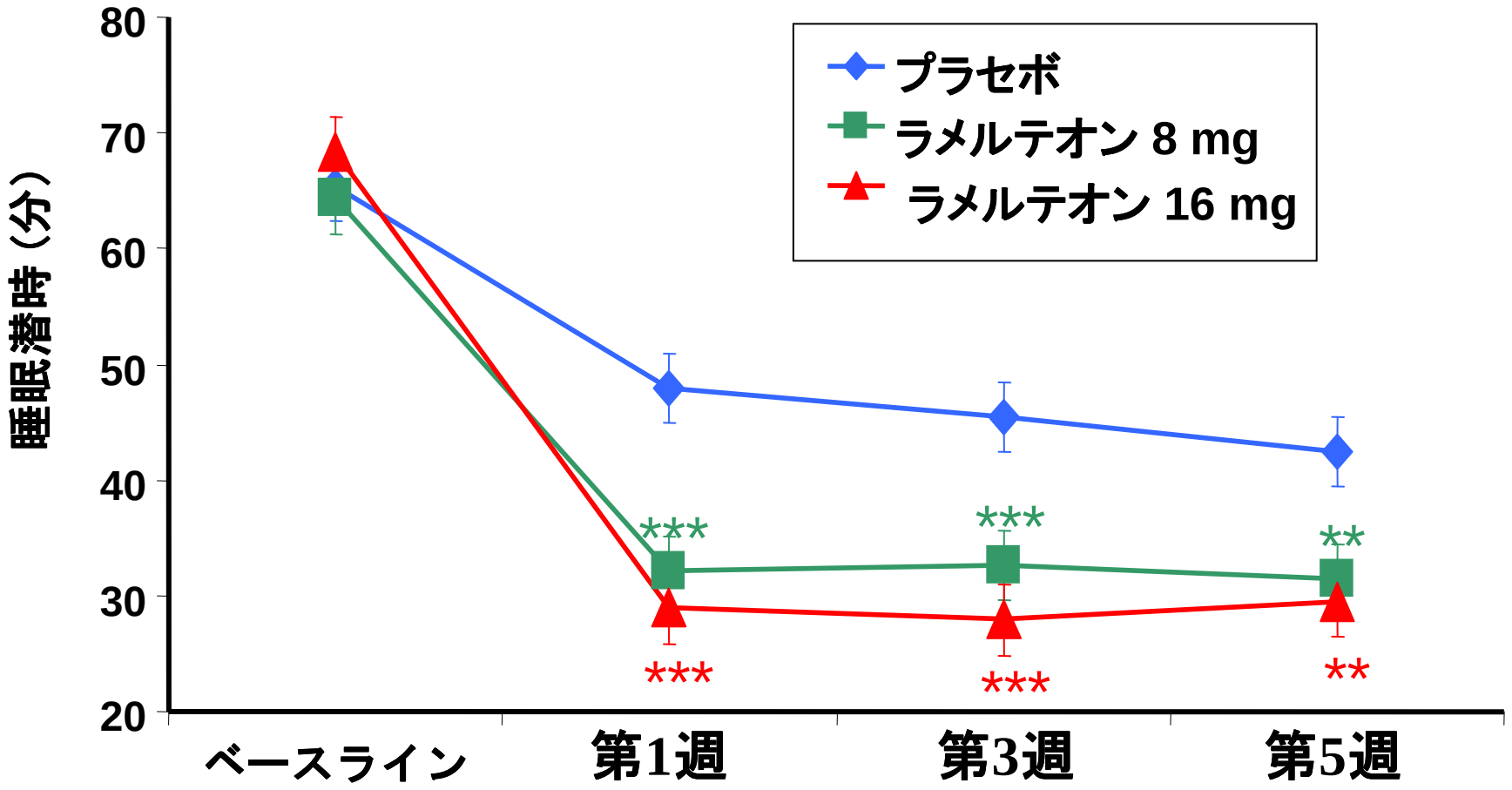


ラメルテオン投与はプラセボ投与群より明らかに早く睡眠状態になった。

ラメルテオン投与時の睡眠ステージ変化



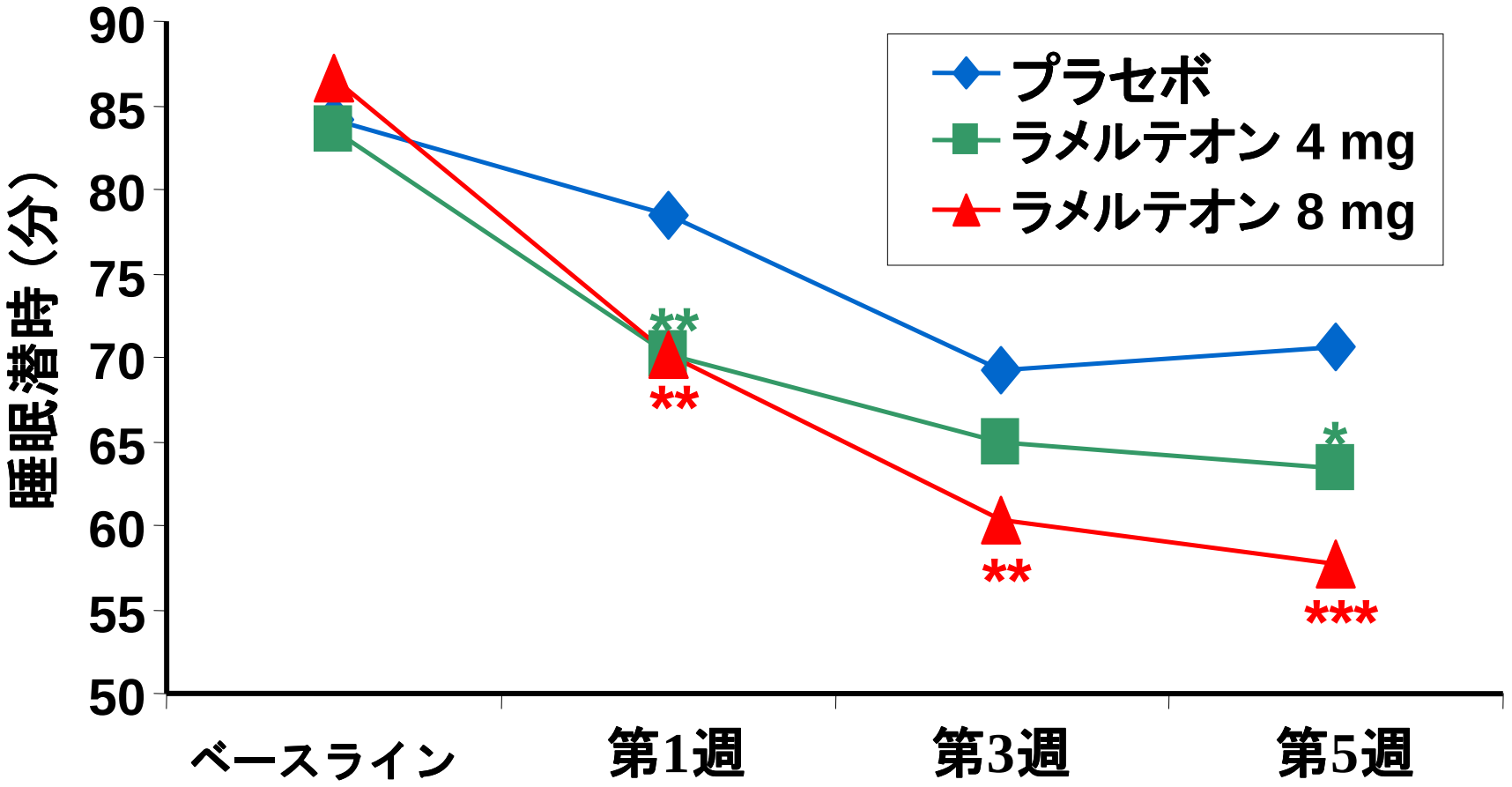
脳波で判定した睡眠開始までの時間



**P≤0.01　***P≤0.001

反復投与による耐性はない

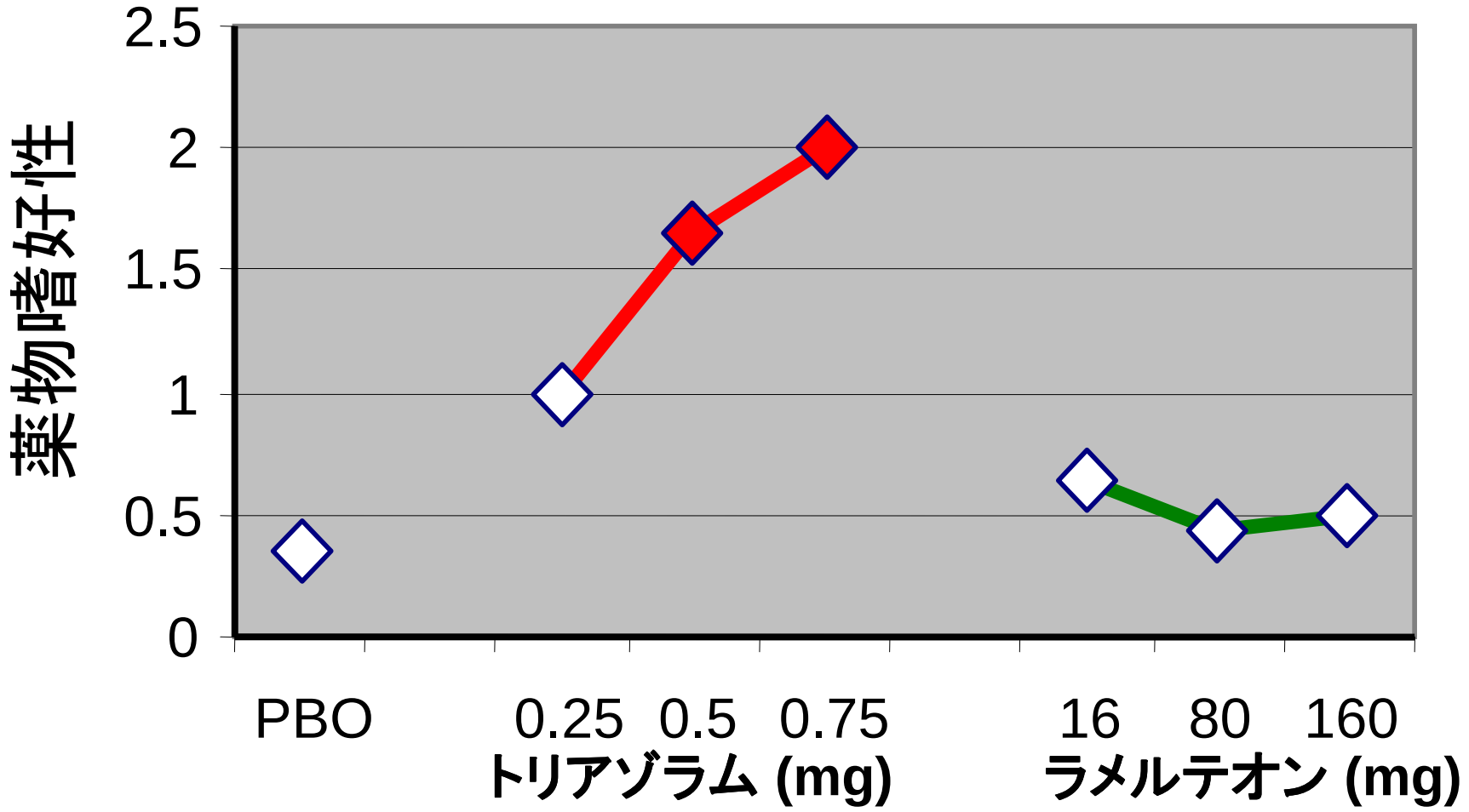
高齢者での自覚的な睡眠潜時（睡眠日誌）



*P≤0.05　**P≤0.01　***P≤0.001

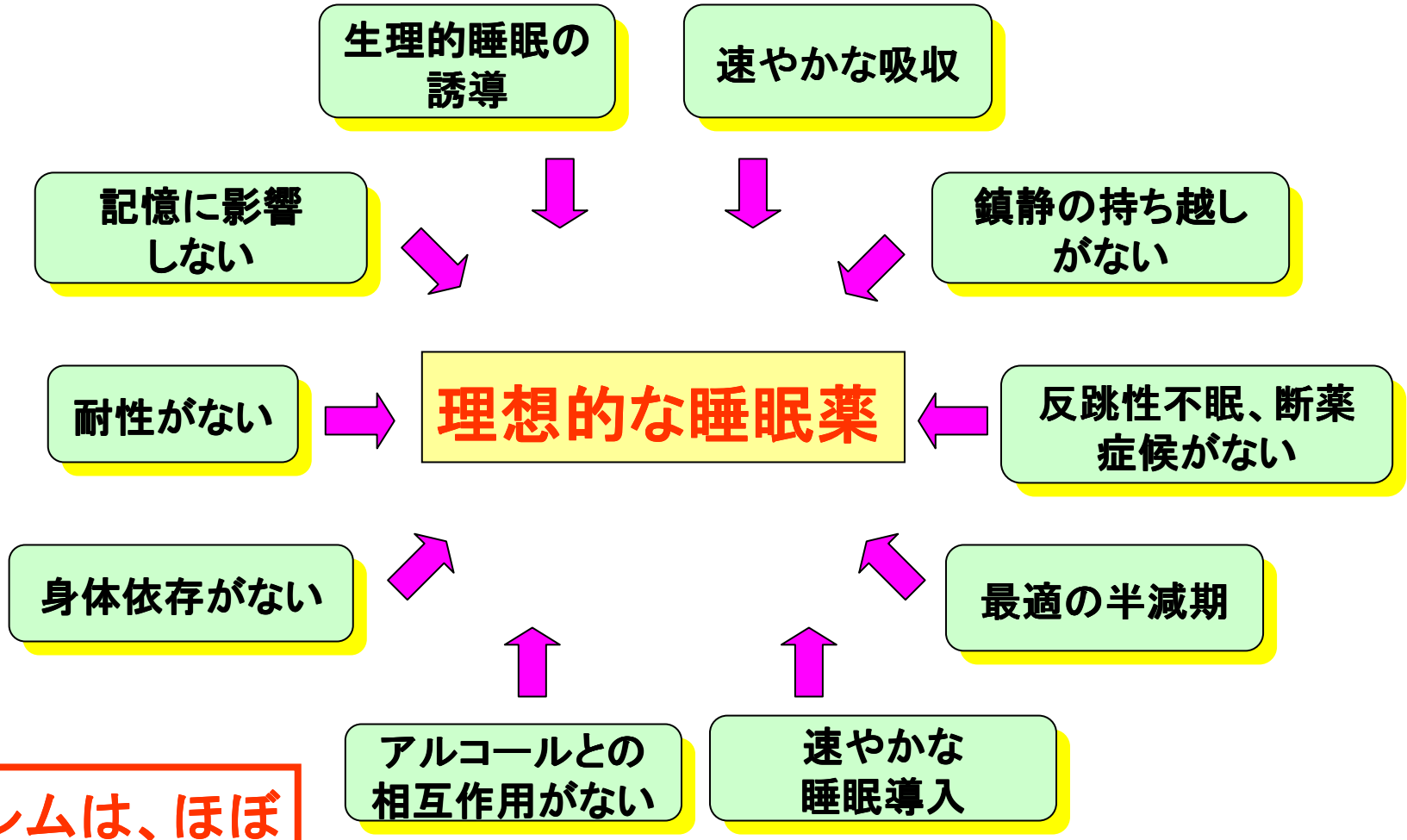
薬物嗜好性（Drug Liking)

(薬物嗜好性の質問：スコア 0-4)



ラメルテオンには薬物乱用性がない

理想的な不眠症治療薬



ロゼレムは、ほぼ全条件をクリア

Source : Datamonitor （2004）

次世代の睡眠障害治療薬

- ロゼレムは、睡眠覚醒サイクルを司る MT_1/MT_2 受容体に作用し、生理的睡眠をもたらす。
- 既存睡眠薬で問題となっている依存性、薬物乱用性、記憶障害、運動障害などの有害作用がない。

鎮静型睡眠 ➡ **自然な睡眠**

おわり

研究者にとって大切なこと

１．既成概念にとらわれない

２．やってみる

３．最後まで諦めない