

# 審 査 報 告 書

令和2年2月7日

薬学研究科長

岡本 正志 殿

論文審査委員会

主査 教 授 武田真莉子



副査 教 授 李 英培



副査 教 授 久米 典昭



本学学位規則第8条の規定により論文審査の結果の要旨および学位の授与に関

し下記のとおり報告致します。

記

論文題目	健康長寿社会に向けた新規睡眠薬の追加効果の探索と 安全性検討
氏 名	鳥 井 栄 貴

## 論文審査の結果の要旨

わが国は、かつてない超高齢化社会に突入し、高齢者人口が急速に増加している。このような背景のもと、狭心症や心筋梗塞などの冠動脈疾患(CHD)の患者数が増加しており、健康への脅威であることから対策が急務となっている。脂質異常症、糖尿病、高血圧や肥満などの生活習慣病は、動脈硬化の進展に関連し、それがCHD発症に密接に関連することが明らかにされている。脂質異常症は、動脈硬化性疾患予防ガイドライン(JAS-GL)に掲載される検査項目である低比重リポ蛋白コレステロール(LDL-C)、高比重リポ蛋白コレステロール(HDL-C)、トリグリセリド(TG)もしくは非高比重リポ蛋白コレステロール(non-HDL-C)の値から診断されるものであるが、脂質低下療法によるLDL-C、non-HDL-Cの制御が、CHD発症リスクの低下に寄与することが周知されている。

近年、脂質異常症のリスク因子として睡眠障害が注目されている。短時間睡眠が脂質異常症と関連することや、不適切な睡眠時間がCHDによる死亡に関連することが指摘されており、不眠症治療の適正化がCHD発症予防に重要と考えられる。また、高齢者の不眠症の発症機序として、加齢性変化によるメラトニン(睡眠誘発ホルモン)分泌低下が有力な説に挙げられる。このメラトニンの作用を補填する機序を持つ非鎮静型の新規睡眠薬ラメルテオン(ロゼレム錠<sup>®</sup>)が2010年に販売された。

そこで、本研究は、新規睡眠薬の追加効果の探索と、安全性評価について検討することを目的として、まず第一章では、メラトニンの投与が血清脂質を改善したとする過去の研究報告を参考にし、ラメルテオン投与による脂質検査値の改善効果について後ろ向きカルテ調査により検討した。また、わが国では不眠症の有病率は年齢の増加とともに高くなり、これに相関して睡眠薬の処方率が高まることが指摘される。高齢者では薬物代謝能が低下し、副作用リスクが高まることから、高齢者にやさしい睡眠薬が一層求められる。このような社会を背景に、2014年にスボレキサント(ベルソムラ錠<sup>®</sup>)が上市された。これは覚醒に関与するオレキシン受容体に拮抗し、脳の覚醒が睡眠にシフトするのを助ける機序を持つ非鎮静型の新規睡眠薬である。これらラメルテオンやスボレキサントは、鎮静性薬剤のベンゾジアゼピン受容体作動薬と比較して脳への作用範囲が限定的であり、重大な副作用を起こしにくく、高齢者に適用しやすいと思われる。しかし、臨床応用されて間もないことから、実臨床における有効性と安全性の情報は不足している。そこで第二章では、高齢者に致命的な有害事象となる転倒事故を重要リスク因子として着目し、これら新規睡眠薬が高齢者の転倒事故に関連するか否かを、75歳以上の入院患者を対象として、ケース・クロスオーバー研究デザインで検討した。

本研究の結果、ラメルテオンの服用がCHD発症のリスク因子であるLDL-C値やnon-HDL-C値を有意に低下させることが明らかに示された。このことから、ラメルテオンの服用によって脂質異常状態の改善効果が期待でき、CHD発症リスクを低減できる可能性が示唆された。また、鎮静性のベンゾジアゼピン受容体作動薬は有意に転倒リスクと関連したが、非鎮静性のラメルテオンとは関連しなかったことから、ラメルテオンは、高齢者に比較的安全に使用できる可能性が示唆された。

以上のように本研究は、超高齢化社会を迎えた我が国の医療施策に対して、重要な知見を提供するものと評価され、さらに、睡眠薬の脂質検査値への有効性や新規睡眠薬の転倒リスクを検討した臨床報告としては、いずれも初めての報告となり、新規性が非常に高い研究である。以上のことから、本論文は、博士(薬学)の学位を授与するに相応しいものと認める。