

ROZEREM® (Ramelteon) 製品戦略

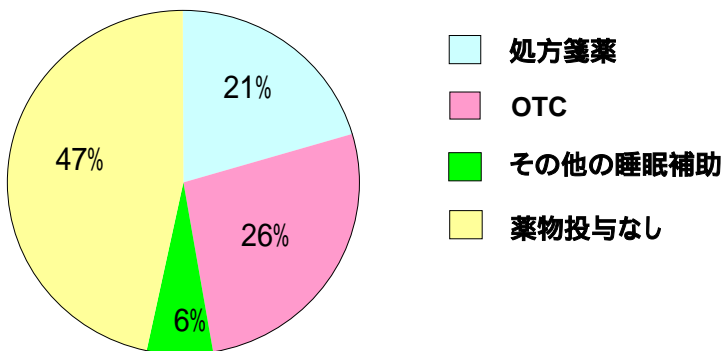
製品戦略部

池谷一晟

資料中の数値及び開発見通し等は、現時点において入手可能な情報に基づくものであり、その内容は宣伝広告、医学的アドバイスを目的としているものではありません。

米国での睡眠障害治療薬市場

潜在患者数：75,960,000人(18歳以上)



Sleep in America poll (2005)

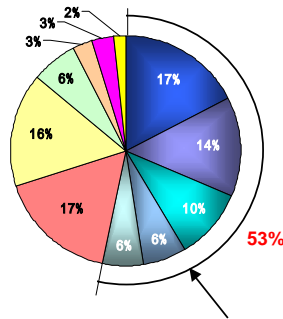
不眠症治療処方薬の意識調査

(処方薬を服用していない患者)

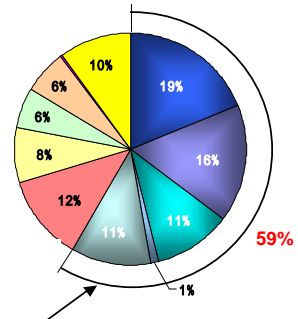
- 習慣性が心配
- 翌日グロッキーになるのが心配
- 長期使用の影響が心配
- 強すぎて心配
- 主治医が止めさせようとする

- 処方薬が嫌い
- 自己管理すべきと思う
- 睡眠困難が翌日の活動に無影響
- 睡眠困難はそれほど重くない
- 睡眠困難はたまにしかない
- 自分にはOTCが良いと思う
- 処方薬を特に心配していない

処方薬、OTCとも服用していない患者
(436例の調査)



OTCのみ服用している患者
(323例の調査)



Rozeremのターゲット

市場調査(2004年3月実施) 2

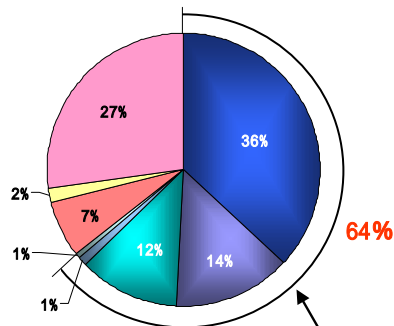
不眠症治療処方薬の意識調査

(処方薬服用患者)

- 習慣性が心配
- 翌日グロッキーになるのが心配
- 長期使用の影響が心配
- 強すぎて心配
- 主治医が止めさせようとする

- 処方薬が嫌い
- 自己管理すべきと思う
- 睡眠困難が翌日の活動に影響しない
- 睡眠困難はそれほど重くない
- 睡眠困難はたまにしかない
- 自分にはOTCが良いと思う
- 処方薬を特に心配していない

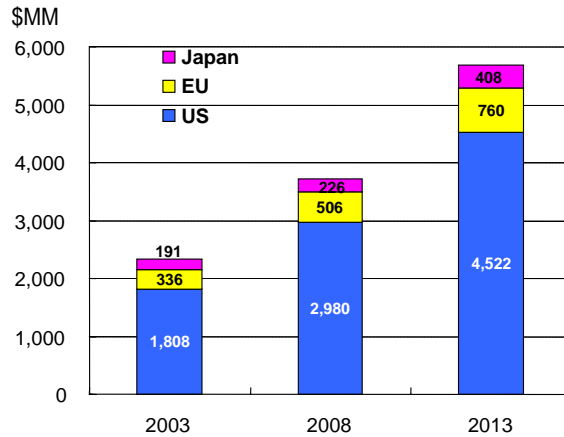
処方薬を服用している患者
(241例の調査)



Rozeremのターゲット

市場調査(2004年3月実施) 3

不眠症治療薬の市場予測

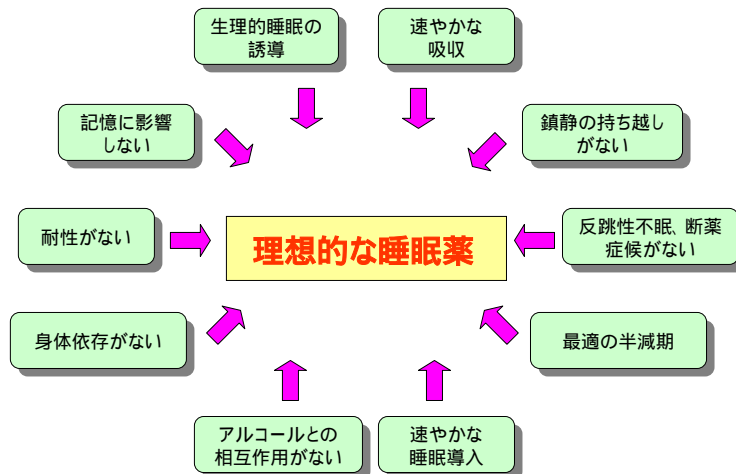


処方箋薬服用率は低く、さらなる市場拡大が期待される

Source : Decision Resources (DecisionBase 9)

4

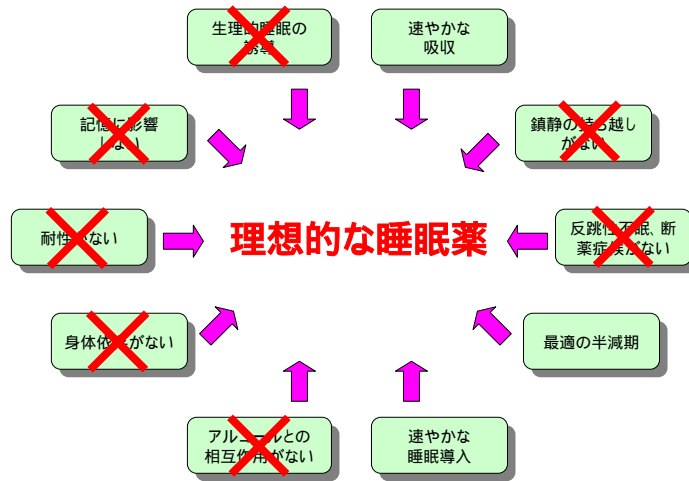
理想的な不眠症治療薬



Source : Datamonitor (2004)

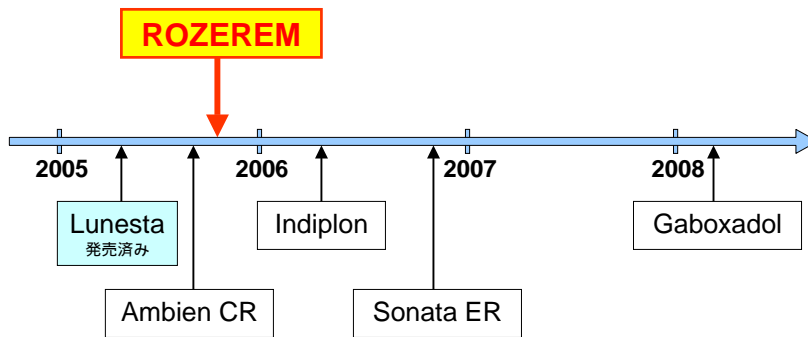
5

GABA_A受容体作動薬系睡眠薬



6

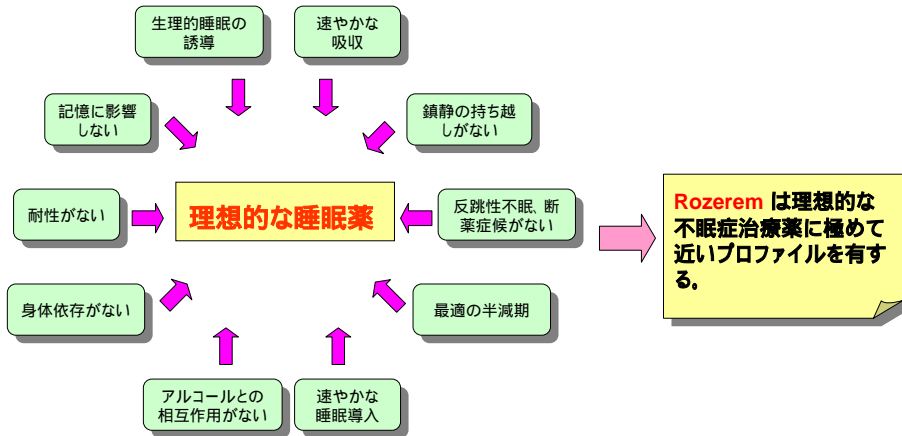
他社競合品状況



他社競合品はいずれもGABA_Aアゴニストであり、従来の不眠症治療薬にくらべて安全性は高くなっているものの、本質的に問題点は解消されていない。

7


理想的な不眠症治療薬



8

ROZEREM 販売戦略

- 販売体制: MR500名増員中 + CSOの採用を検討中
- 対象: 開業医および睡眠 KOL (Key Opinion Leader)
- 医師・患者への啓発の重要性
 - * 生理的な睡眠とは何か?
 - * 理想的な不眠症治療薬に求められるものは何か?

- 
- 医師、患者の睡眠に関する理解を深める。
 - Rozeremは新規作用機序の不眠症治療薬で、生理的睡眠を誘導することを訴求する。
 - 安全に使用できる第一選択薬としての位置付けを確立する。

Key message :

Sleep without the Worry

9

ROZEREM® (Ramelteon)

製品特性とPh 成績について

製品戦略部

宮本政臣

資料中の数値及び開発見通し等は、現時点において入手可能な情報に基づくものであり、その内容は宣伝広告、医学的アドバイスを目的としているものではありません。

1

睡眠障害の分類

1. 不眠症

- A) 原発性不眠
ストレス、加齢など
- B) 二次性不眠
 - a) 精神障害(不安障害、うつ病、統合失調症など)
 - b) 神経学的障害(アルツハイマー病、パーキンソン症など)
 - c) その他(COPD、Sleep Apnea、頻尿など)

2. 概日リズム性睡眠障害(CRSD)

- A) 時間帯域変化(ジェットラグ)症候群
- B) 交代勤務性睡眠障害(シフトワーク)
- C) 不規則型睡眠・覚醒パターン
- D) 睡眠相後退症候群(DSPS)
- E) 睡眠相前進症候群(ASPS)
- F) 非24時間型睡眠・覚醒障害

2

睡眠障害の治療

1. 不眠症治療

GABA_A受容体作動薬

(トリアゾラム、ソルピデム、ザレプロン、エスゾピクロンなど)

1) 副作用

記憶障害、運動障害、依存性、薬物乱用、持ち越し効果、耐性、反跳性不眠など

2) 睡眠の質

鎮静型睡眠(自然睡眠とは質的に異なる)

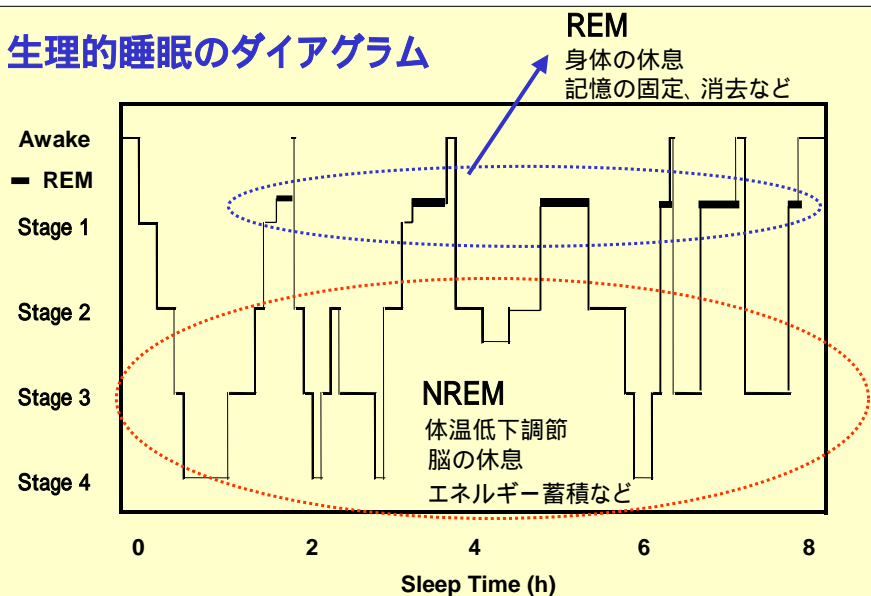
2. 概日リズム性睡眠障害(CRSD)

現在のところ治療薬なし

3

睡眠とは？

生理的睡眠のダイアグラム



NREM睡眠とREM睡眠の役割

NREM睡眠

(低体温に調節)

1. 脳の睡眠
(大脳皮質の休息)
2. 成長ホルモンの分泌
3. 蛋白の生成
4. 免疫系の活性化

REM睡眠

1. 身体の休息
2. 記憶の固定、消去
3. 情報処理

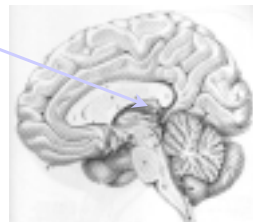
睡眠時の安全性確保

基礎代謝の低下によるエネルギーの蓄積

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
 - 睡眠誘発作用
 - 概日リズム調節作用

松果体



創薬コンセプト(1)

従来の不眠症治療薬(GABA_A受容体作動薬)の問題点

- 1) 記憶障害、運動障害、依存性、持ち越し効果などの副作用が顕著である。
- 2) 鎮静型睡眠(睡眠の質が自然睡眠と異なる)。



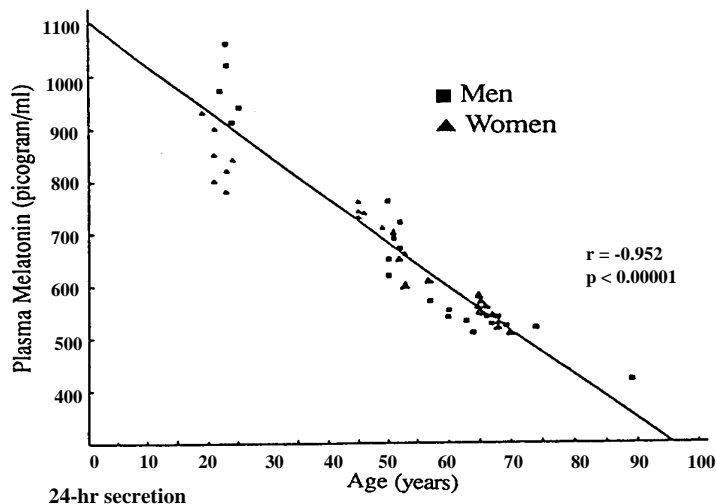
副作用がなく生理的睡眠を誘発する睡眠障害治療薬
メラトニン MT₁/MT₂受容体--睡眠誘発作用、概日リズム調整
メラトニン MT₃結合部位 - QR2(quinone reductase)



MT₁/MT₂受容体作動薬

7

メラトニン分泌量の加齢変化



Nair et al. (1986) 8

創薬コンセプト(2)

老化とメラトニン

メラトニンの産生分泌は加齢と共に減少



中・高年者の不眠(入眠障害、途中覚醒、早期覚醒)
メラトニン分泌低下の関与を示唆



中・高年者の不眠には、
MT₁/MT₂受容体作動薬が有効

9

創薬コンセプト(3)

CRSDの治療

- 1) 時間帯域変化(Jet Lag)
- 2) 交代勤務
- 3) 睡眠相後退(前進)症候群など



概日リズム障害

メラトニン分泌異常の関与を示唆



MT₂(MT₁)受容体作動薬

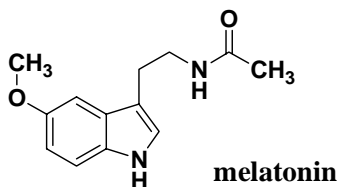
10

ROZEREM (Ramelteon) 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 Ramelteon (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

11

ROZEREM (Ramelteon) の化学構造

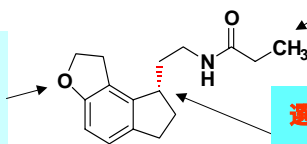


melatonin



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



Ramelteon (TAK-375)

活性上昇

MT₁/MT₂ 受容体への親和性上昇

選択性

MT₁/MT₂ 受容体への選択性、MT₃ 結合部位には親和性がない

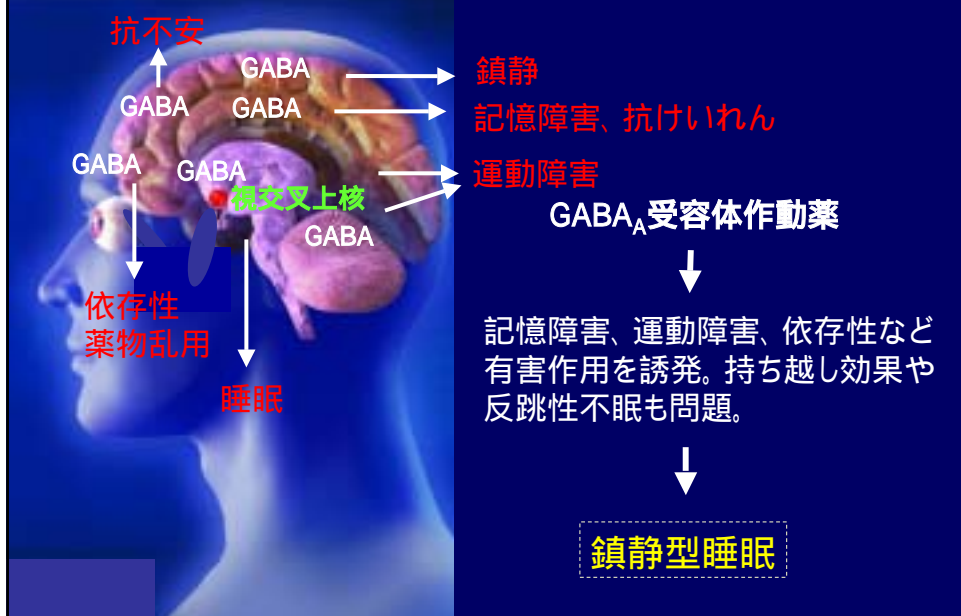
ROZEREM (Ramelteon) の前臨床成績のまとめ

1. ROZEREMはMT₁/MT₂受容体に選択的なアゴニストであり、他の受容体や酵素には作用しない。その活性はメラトニンの3-17倍。
2. ROZEREMは実験動物においてメラトニンより強力かつ持続的な睡眠誘発作用を示し、その睡眠は自然睡眠に極めて近い。活性は10倍、作用持続は3-4倍。
3. ROZEREMはラットにおける新規リズムへの再同調を促進する。
4. ROZEREMは高用量においても学習記憶、薬物嗜好性、運動系には無影響であり、有害作用は極めて少ない。

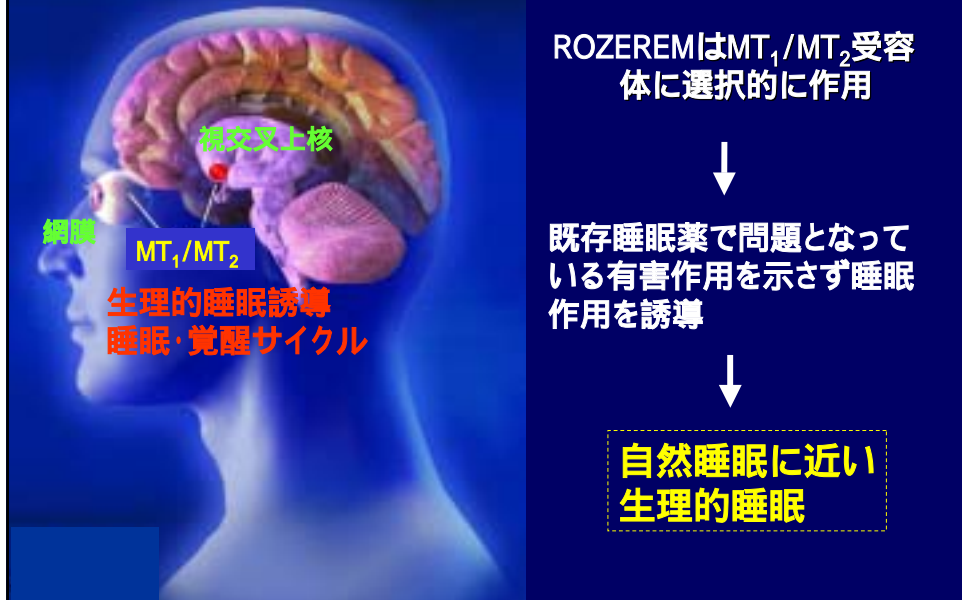
新規睡眠障害治療薬として有用性を示唆

13

既存不眠症治療薬 (GABA_A受容体作動薬)



ROZEREM (MT₁/MT₂受容体作動薬)



Phase 試験

(第19回 APSSにおける発表)

1. 成人不眠患者における5週間投与による有効性と安全性
(PSG*による客観的評価を主体)

*ポリソムノグラフィー:睡眠中に、主に、脳波(EEG)、眼電図(EOG)、筋電図(EMG)などを測定し、一夜の睡眠特徴を客観的に調査する方法。

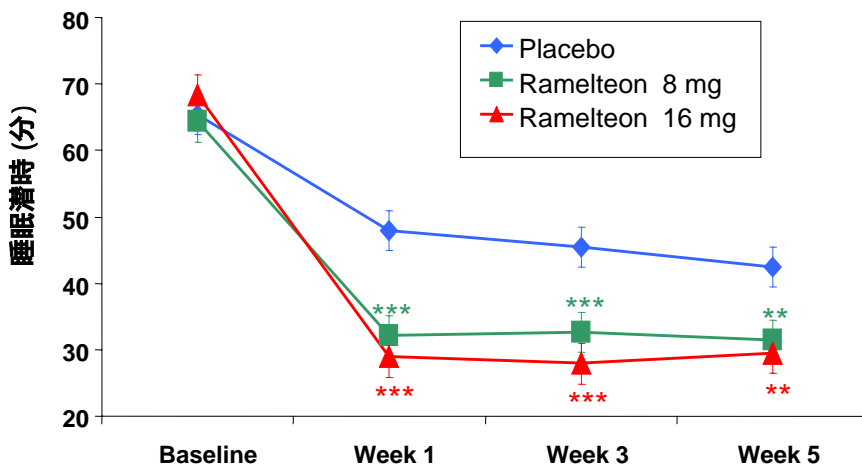
2. 高齢不眠患者における5週間投与による有効性と安全性
(睡眠日誌による主観的評価)

成人不眠症患者対象反復投与試験 (APSS #680)

- 対象:不眠症患者(平均年齢39.3歳)
- 例数:405名(男性133名、女性272名)
- 群構成:Ramelteon 8mg,16mg, Placebo
- 期間:5週間投与、2日間の反跳性不眠(リバウンド)測定
- 有効性と安全性評価:客観的睡眠潜時、総睡眠時間(PSG)、患者報告による自覚的睡眠潜時と総睡眠時間、投薬中止時の反跳性不眠など

17

客観的睡眠潜時 (PSGによる評価)



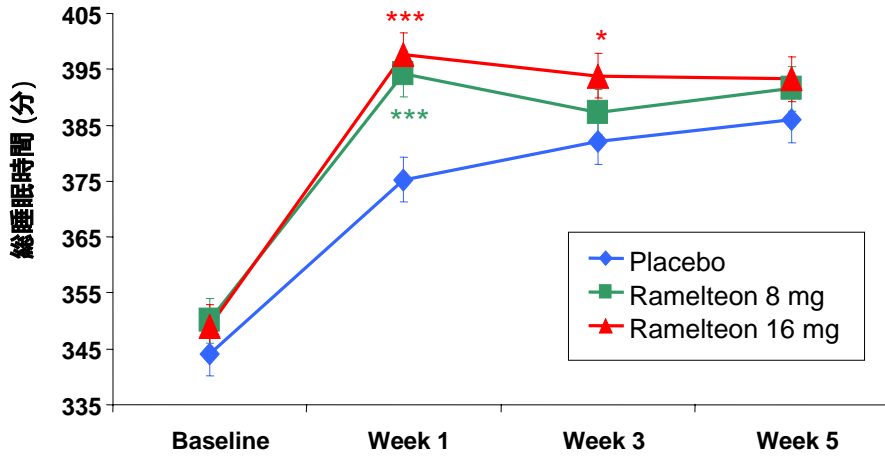
P<0.01 *P<0.001

反復投与による耐性はない

18

客観的総睡眠時間

(PSGによる客観評価)

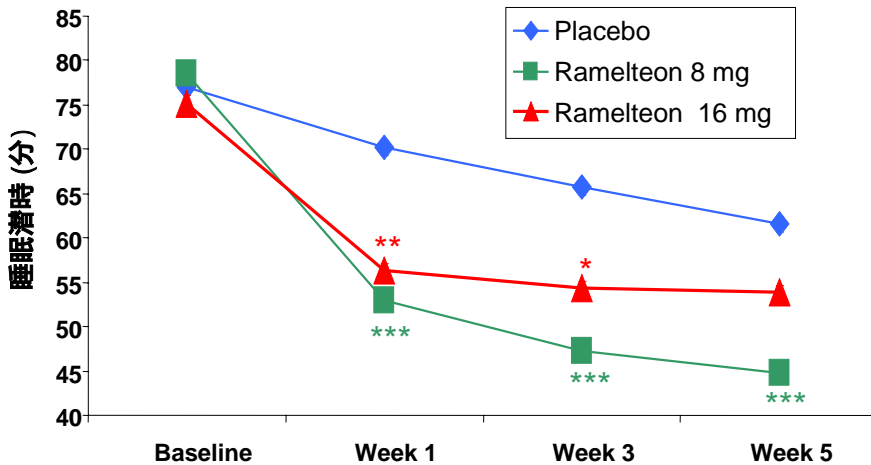


*** $P \leq 0.001$ * $P \leq 0.05$

19

自覚的睡眠潜時

(翌朝の質問に対する回答)

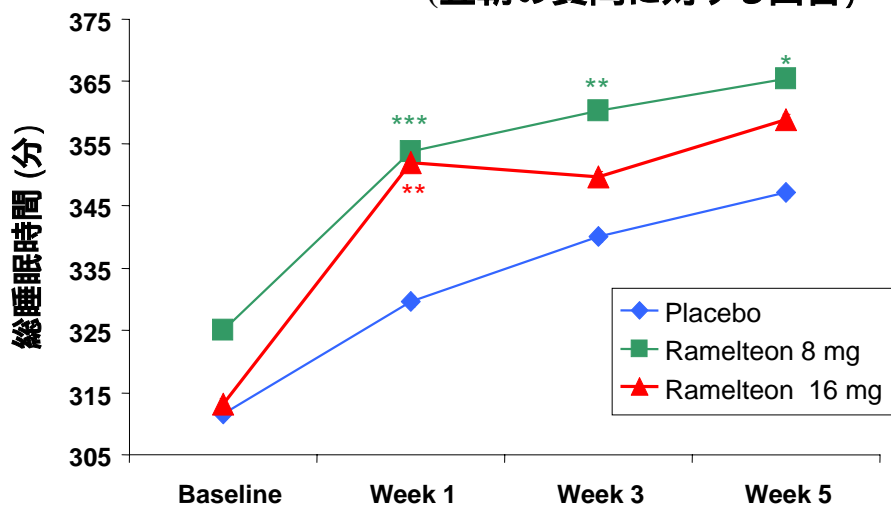


*** $P \leq 0.001$ ** $P \leq 0.01$ * $P \leq 0.05$

20

自覚的総睡眠時間

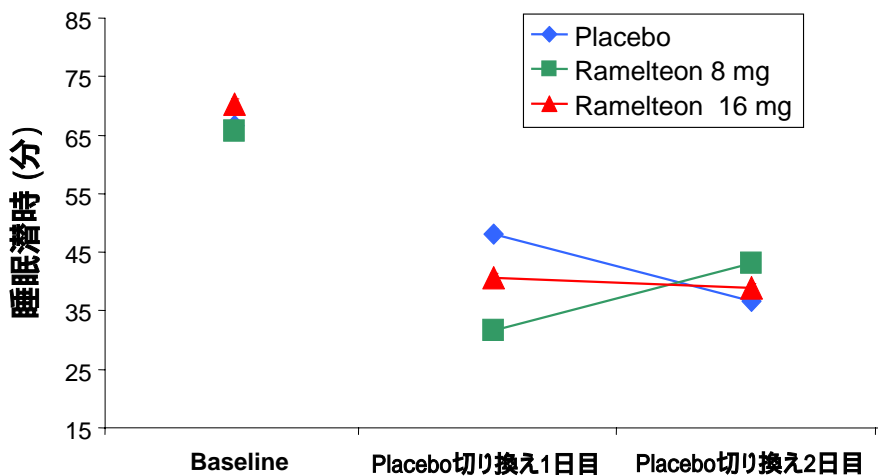
(翌朝の質問に対する回答)



*** $P \leq 0.001$ ** $P \leq 0.01$ * $P \leq 0.05$

21

反跳性不眠



反跳性不眠(リバウンド)は起こらない

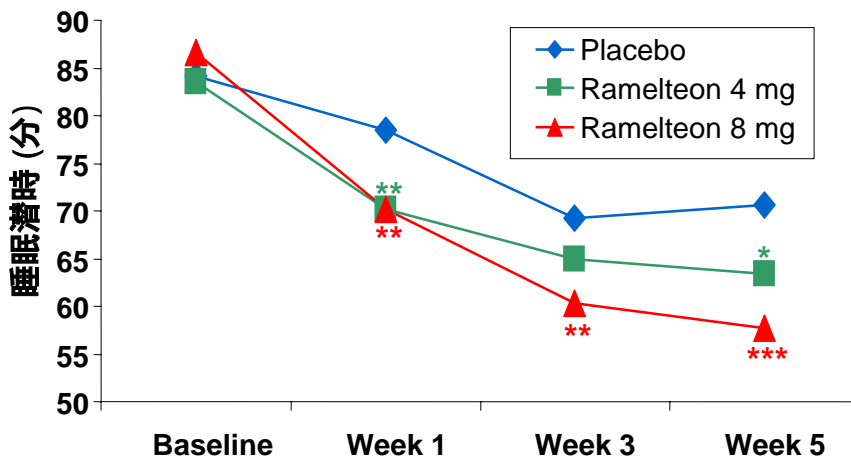
22

高齢者対象Ph 試験 (APSS #679)

- 対象: 不眠症の高齢者 (平均 72.4歳)
- 例数: 829名 (男性341名、女性488名)
- 群構成: Ramelteon 4mg, 8mg, Placebo
- 期間: 5週間、1週間のリバウンド測定
- 有効性と安全性評価:
 - 睡眠潜時、総睡眠時間、投与中止による反跳性不眠、離脱症状 (睡眠日誌による) など

23

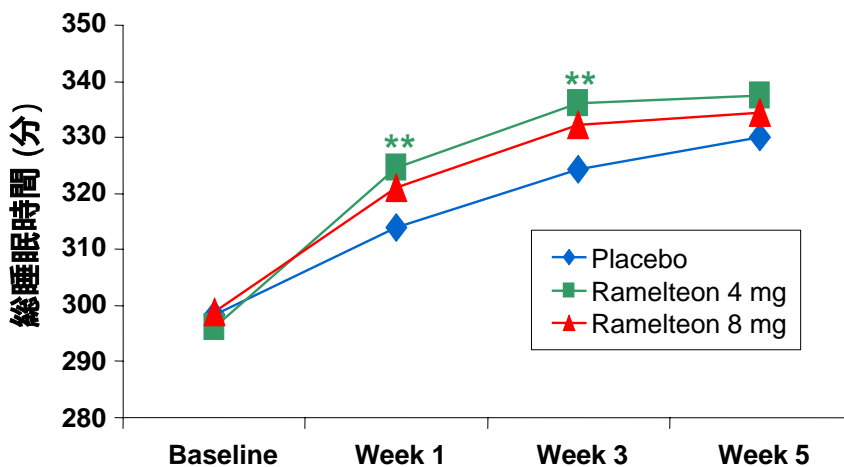
自覚的睡眠潜時



* $P \leq 0.05$ ** $P \leq 0.01$ *** $P \leq 0.001$

24

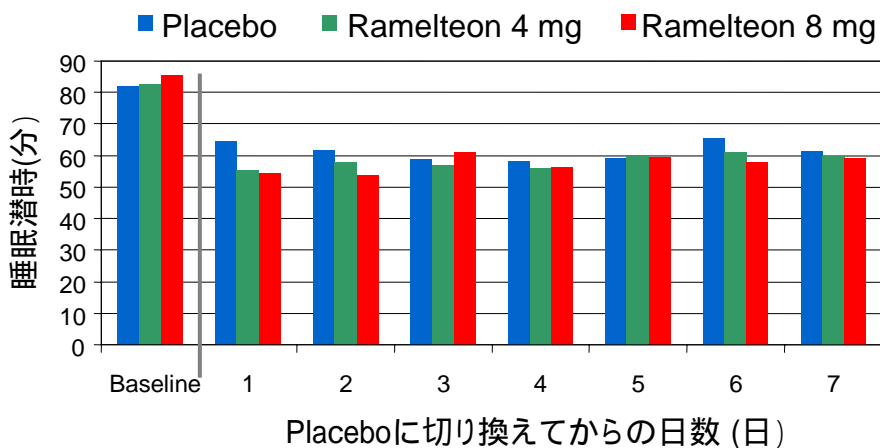
自覚的総睡眠時間



**P<0.01

25

反跳性不眠



高齢者でも反跳性不眠(リバウンド)は起こらない

26

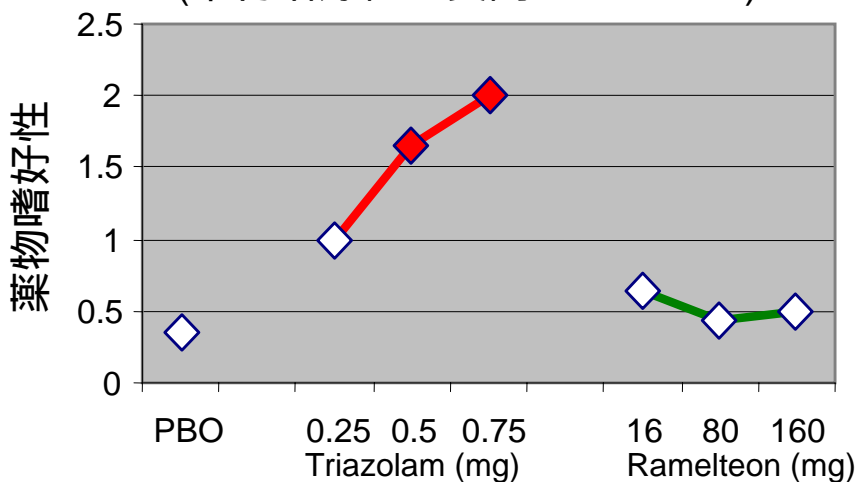
ヒトにおける薬物乱用性試験 (APSS #130)

- 対象: 睡眠薬乱用経験者 (平均年齢27.6歳)
- 例数: 14名 (男性13名、女性1名)
- デザイン: Alprazolamの嗜好性を確認
 - Ramelteon 16、80、160 mg
 - Triazolam 0.25、0.5、0.75 mg
 - Placeboの7群ランダムで嗜好性を評価
- エンドポイント: 薬物効果質問 (Drug Effect Questionnaires) によりスコア (0-4点)

27

薬物嗜好性 (Drug Liking)

(薬物嗜好性の質問: Scale 0-4)



Ramelteonには薬物乱用性がない

28

Ph 試験成績からいえること

- 自覚的および客観的指標いずれにおいても有用性が確認された。
- 非高齢者/高齢者、男性/女性など患者背景による有効性・安全性の差は見られず、広く使用可能。
- 反復投与においても耐性は見られなかった。
- 投与中止による反跳性不眠(リバウンド)や離脱症状は見られなかった。
- 記憶系、運動系など、安全性において懸念される有害事象はなかった。
- ヒトにおいても薬物乱用性はなかった。

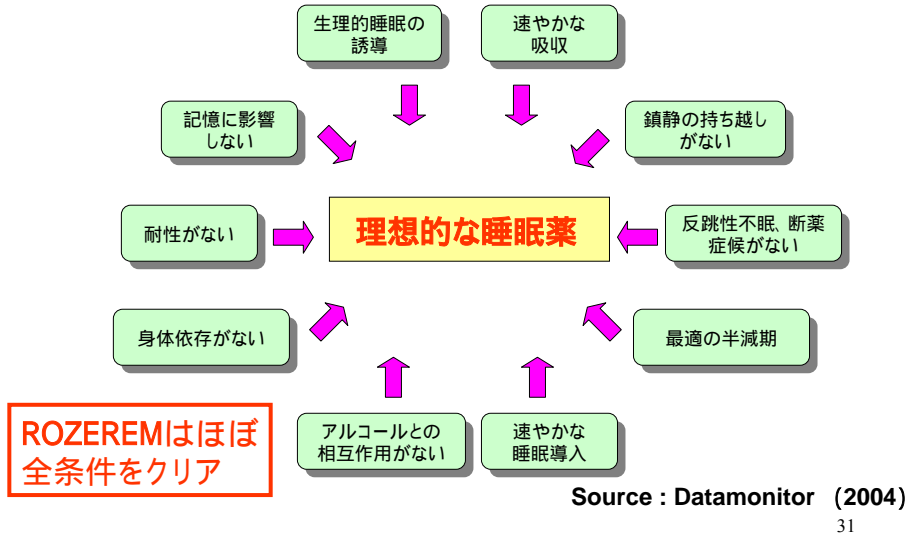
29

メラトニンとの比較

受容体への親和性 および活性	• ROZEREMはメラトニンの3-17倍強力。
作用の持続	• ROZEREMは長い (T _{1/2} :1.5-2時間、 活性代謝物M-IIIはT _{1/2} が 2.5-3時間)。 • メラトニンは短い (T _{1/2} : 0.5時間)。
睡眠潜時に対する 効果	• ROZEREMは一貫して強力な 睡眠潜時 短縮作用を示す。 • メラトニンも短縮するが、極めて弱い。
総睡眠時間	• ROZEREMは一貫して延長。 • メラトニンはほとんど作用なし。

30

理想的な不眠症治療薬



不眠症治療薬の歴史

世代	薬剤	副作用	睡眠型
バルビツール酸系	バルビツール ペンバルビツール 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
↓			
MT ₁ /MT ₂ 受容体 作動薬	Ramelteon	特記すべき 副作用なし	生理的睡眠

次世代の睡眠障害治療薬

- ROZEREM®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



生理的睡眠

