

睡眠改善薬ドリエル®の睡眠及び日中のQOLに及ぼす影響

エスエス製薬株式会社¹、松澤呼吸器クリニック²
○増田賢二¹、万谷智美¹、森陽子¹、浦嶋紀久子¹、守本慎一¹、川瀬一朗¹、阿出川滋¹、松澤邦明²

目 的

ドリエル（DW）の有効成分であるジフェンヒドラミン塩酸塩は、海外でも市販の睡眠改善薬として長く利用されてきた成分であるが、その中枢作用について客観的指標を用いて解析した研究は少なく、またジフェンヒドラミンの薬効における個体差の原因についてはほとんど明らかにされていない。本試験では、不眠症と診断された経験がなく、入眠障害の頻度が週2日以上、OTC医薬品の適応と考えられる被験者を対象として、DWが睡眠構築に及ぼす影響を睡眠ポリグラフィ（PSG）を用いて二重盲検下で検討すると共に、OSA睡眠調査票（MA版）（OSA）及びVASを用いて、日中のQOLに対する影響についても検討した。また、薬効の個体差を生じる要因として代謝酵素の遺伝子多型及び血漿中薬物のタンパク結合率に着目し、予備的に前述の試験結果と比較検討した。

方 法

文書同意取得後、スクリーニング検査を実施し、試験責任医師が適格と判断した一時的な不眠（週2回以上の入眠障害）を訴える成人男性12例を対象に、プラセボ（DW-P）を対照とした2薬剤2期の無作為二重盲検クロスオーバー試験を実施した。各投与群に割り付けられた試験薬2錠（DW（ジフェンヒドラミン塩酸塩として50mg）又はDW-P）を一定量の水（150mL）とともに就寝前（21時頃）に単回経口投与した。

結 果

睡眠への影響

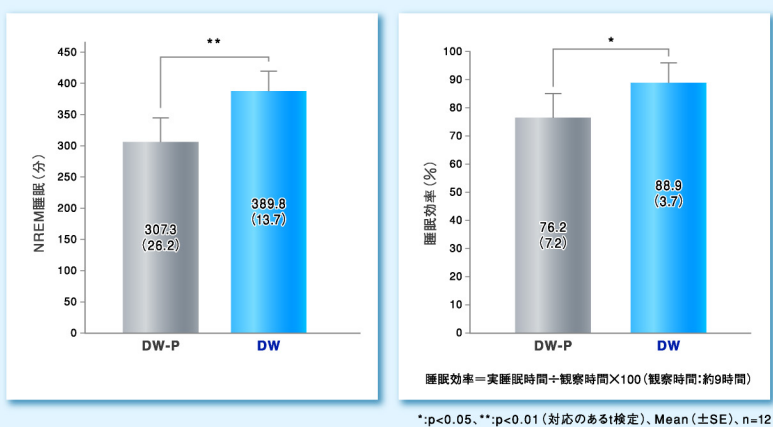


図1 NREM睡眠及び睡眠効率への影響

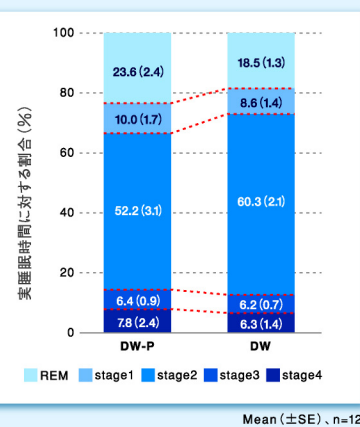


図2 睡眠段階の割合

翌日のQOLへの影響

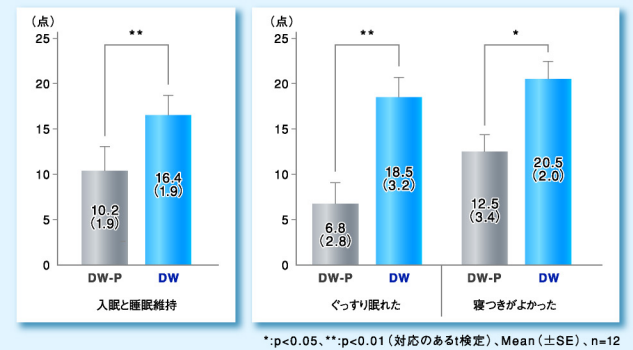


図5 OSAによる起床時の自覚症状の評価

OSAを用いて、起床時の睡眠感（自覚症状）について調査した。

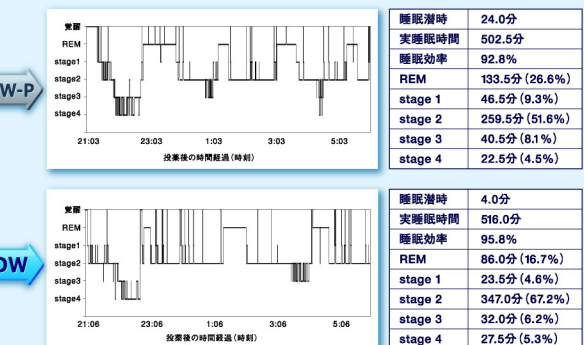


図3 本試験における典型的なパターンを示した被験者の睡眠経過図

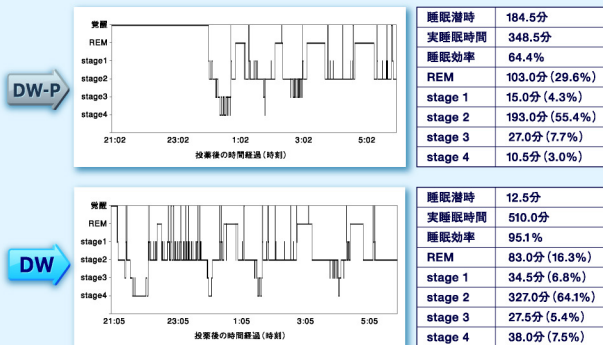


図4 入眠障害が顕著に改善した被験者の睡眠経過図

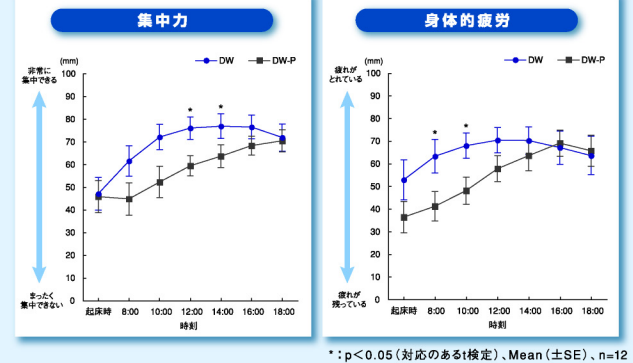


図6 VASによる自覚症状の経時的変化

VAS (0～100mm)を用いて、起床時、8、10、12、14、16、18時に覚醒度、気分、意欲、集中力、身体的疲労についてのアンケートを実施した。

遺伝子多型及びタンパク結合率の検討

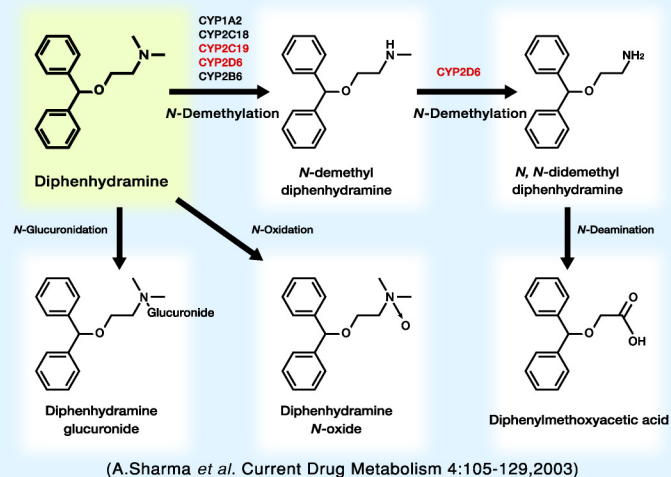


図7 ジフェンヒドラミンの代謝経路

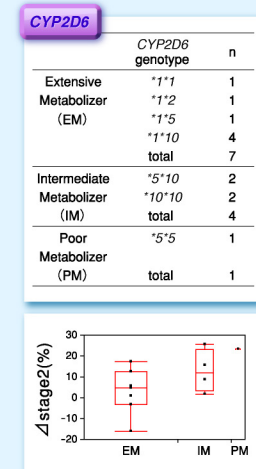


図8 CYP2D6とstage2との相関図

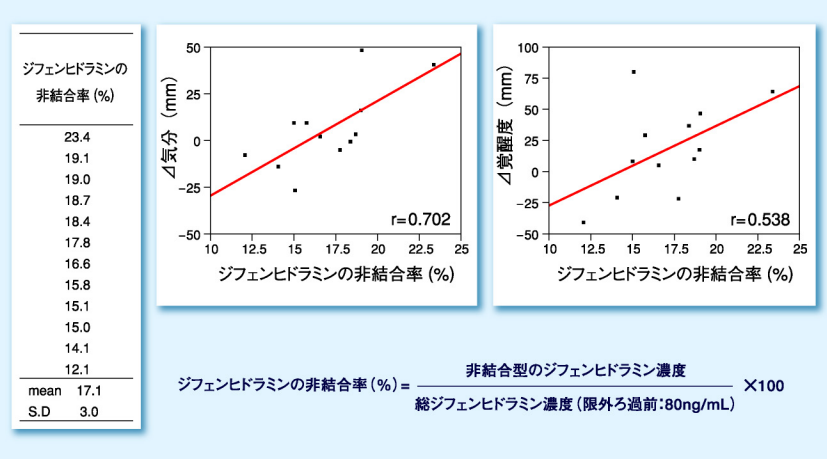


図9 非結合型ジフェンヒドラミンと自覚症状（気分覚醒度）の相関性

VASは午前10時の試験データを使用した。

遺 伝 子 検 査：スクリーニング検査において採取した血液に対し、(株)東洋紡ジーンアナリシスにて、CYP2D6 (*1,*2,*4,*5,*10,*14,*21,*36及び重複)及びCYP2C19 (*1,*2及び*3)の遺伝子多型解析を実施した。
タンパク結合率：スクリーニング検査において採取した血液を遠心分離 (3000rpm、10分、4℃) し、血漿を採取した。得られた血漿に、ジフェンヒドラミンとして80ng/mL (50mg服用時のCmax) となるように添加した。30分のインキュベーション後、限外ろ過法にて非結合型ジフェンヒドラミンを分離した。HPLCにて分離前の総ジフェンヒドラミン濃度と非結合型のジフェンヒドラミン濃度の測定を行い、タンパク結合率を算出した。

総 括

DWは、一時的な不眠（数日間）を対象としたOTCの睡眠改善薬であり、不眠症に用いられる医療用睡眠薬とは区別される。本試験の結果から、DWは、実睡眠時間及び睡眠効率を有意に改善し、「入眠と睡眠維持」が有意に高かったことから、一時的な不眠の症状をもつ患者に有用であることが示された。更に、服用翌日の集中力及び身体的疲労が改善したことから、DWは日中のQOL改善にも有用である可能性が示唆された。一方で、DWの効果が翌日まで残る患者も想定されることから、今回はその個体差の原因の候補として遺伝子多型及びタンパク結合率を取り上げ、PSG/OSA/VASの結果と比較検討した。CYP2D6の代謝能が低下するに従い、stage2が増加し、また非結合型ジフェンヒドラミンが増えるほど、気分と覚醒度が高くなる傾向を確認したが、明確な相関は認められなかった。