

不眠症治療薬(1) — 不眠と薬の分類 —

○不眠症治療薬の種類(当院採用薬)

分類	薬剤名(成分名)	用量	半減期	
非ベンゾジアゼピン系	超短時間作用型	ゾルピデム錠(ゾルピデム)	5~10mg	約2時間(注1)
		ルネスタ錠(エスゾピクロン)	1~3mg	約3.5時間
ベンゾジアゼピン系	短時間作用型	トリアゾラム錠(トリアゾラム)	0.125~0.5mg	約3時間
		レンドルミン錠(プロチゾラム)	0.25~0.5mg	約7時間
		ロラメット錠(ロルメタゼパム)	1~2mg	約10時間
	中間作用型	リスミー錠(リルマザホン)	1~2mg	約10時間
		エチゾラム錠(エチゾラム)	1~3mg	約6時間
		サイレース錠(フルニトラゼパム)	0.5~2mg	約24時間
	長時間作用型	ユーロジン錠(エスタゾラム)	1~4mg	約24時間
ベンザリン錠(ニトラゼパム)		5~10mg	約27時間	
メラトニン受容体作動薬	ドラール錠(クアゼパム)	15~30mg	約36.5時間	
メラトニン受容体拮抗薬	ロゼレム錠(ラメルテオン)	8mg	約1時間(注2)	
オレキシン受容体拮抗薬	ベルソムラ錠(スボレキサント)	15~20mg	約10時間(注3)	

(注1) 高齢者や女性では半減期が延長することが知られています。
(注2) 睡眠導入薬ではないので、半減期はあまり指標になりません。
(注3) 明け方オレキシン濃度が上昇するため、効果は6~8時間ほどだと考えられています。

○漢方薬(当院採用薬) 漢方相談ガイド参照

ツムラNo16 半夏厚朴湯

(適応) 不安神経症、神経性胃炎、つわり、せき、しわがれ声、神経性食道狭窄症、不眠症
※不安・うつ・のどの違和感を感じるような不眠

ツムラNo54 抑肝散、ツムラNo83 抑肝散加陳皮半夏

(適応) 神経症、不眠症、小児夜なき、小児疳症
※神経過敏、易怒性、不安、焦燥感のある入眠障害や熟眠障害

ツムラNo15 黄連解毒湯

(適応) 鼻出血、高血圧、不眠症、ノイローゼ、胃炎、二日酔、血の道症、めまい、
動悸、湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症
※不安、焦燥感、心窩部膨満感のある入眠障害

○市販薬にある睡眠改善薬

ドリエル、ウツ、奥田脳神経薬、レスティなど

成分はH₁ブロッカー(ジフェンヒドラミン)、尿素系(ブロムワレリル尿素など)、漢方が主流。
薬剤性不眠(抗ヒスタミン薬)や依存・耐性(尿素系)など問題点が多く、市販のため手に入りやすく安易に使用されがちですが、使用には十分注意が必要です。

○不眠の分類

不眠は症状からと原因から分類する仕方があります。

(1)不眠の原因分類

① 不眠(一次性不眠、精神生理性不眠、神経症性不眠)

睡眠障害で最も多い。精神的緊張や不安によって引き起こされます。

治療は、生活指導(睡眠環境の改善)や睡眠導入薬を用います。

②薬原性(薬剤性)不眠

他疾患の治療に使用している薬の副作用によって引き起こされる場合があります。

原因薬剤の中止もしくは用法の変更など薬剤ごとに対応が変わります。

原因薬剤: イソニアジド、ドパミン製剤、β遮断薬、インターフェロンなどが有名。

抗ヒスタミン薬、ステロイド、抗精神病薬、カフェイン、アルコールなどの嗜好品など

他多数存在します。意外なものもありますのでご注意ください。

③身体疾患による不眠

身体疾患による諸症状(痛みや掻痒感など)の悪化を起因とする不眠です。

尿路系刺激(fluid shihtなど夜間頻尿)による中途覚醒なども知られています。

夜間頻尿などでは一部の睡眠導入剤が有効との報告もあります。

④精神疾患による不眠

精神疾患の初期、特にうつ病(9割が不眠と言われています)に多く見られます。

⑤脳器質性疾患による不眠(認知症を含む)

アルツハイマー病、パーキンソン病などの脳器質性疾患による。

⑥現代型不眠、生理的不眠

加齢や不適切な睡眠習慣による不眠。夜勤、夜の光刺激、遅い食事など。

メラトニン分泌低下が原因と考えられており、睡眠習慣の是正が必要です。

(2)不眠症の症状分類

不眠のタイプ		症状	治療薬
入眠障害型		なかなか寝付けない 眠るまでに1時間以上かかる	超短時間作用型～ 短時間作用型睡眠導入剤
睡眠維持障害型	中途覚醒	夜中に何度も目が覚める覚醒後なかなか寝付けない	初期治療では超短時間作用型～長間作用型睡眠導入剤まで、状態に合わせて使い分けます。
	早朝覚醒	予定よりも何時間も早く目が覚め、まだ眠りたいと思ってもそれ以降は寝つけない。	
熟眠障害		睡眠時間が十分でも、熟睡感が得られない状態。不適切な睡眠習慣や薬剤などによるノンレム睡眠の低下が原因であることが多い。	超短時間作用型～短時間作用型睡眠導入剤 メラトニン受容体作動薬
注) 入眠困難と睡眠維持障害の両者を有する患者に対して、複数の睡眠薬を併用することに科学的根拠はなく、むしろ副作用のリスクを高める可能性があります。初期治療は単剤での治療を推奨しています。 (「睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン」参照)			

不眠症治療薬(2) — 作用機序と副作用 —

○作用機序

1) ベンゾジアゼピン(BZD)受容体作動薬

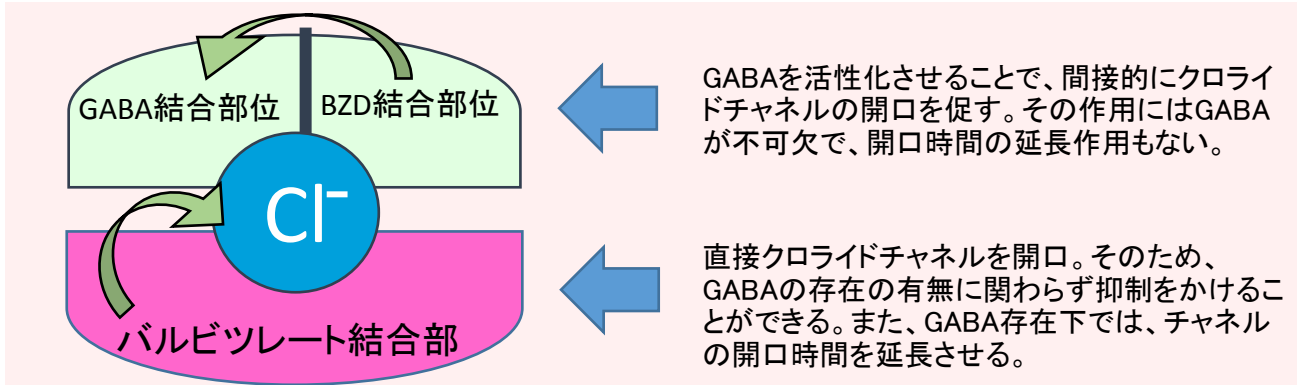


図1 GABA受容体-クロライドチャンネル複合体

●GABA

中枢における代表的な抑制性神経伝達物質である。GABA受容体-クロライドチャンネル複合体の開口により神経細胞内にクロライドイオンが流入し、神経細胞の発火を抑制する。そのため、中枢神経における様々な神経興奮を抑制するため、睡眠、鎮静、抗不安作用の他、筋弛緩作用なども発現する。

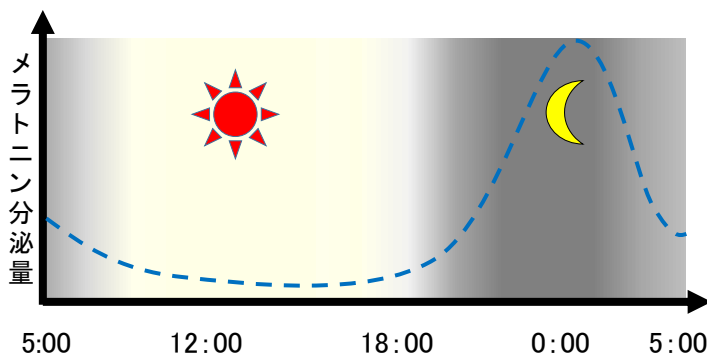
●ベンゾジアゼピン系睡眠導入剤の特徴(非ベンゾを含む)

- ・抑制系神経であるGABA作動神経を間接的に賦活化する。
- ・GABA存在下でのみ効力を発揮する。
- ・BZD受容体には $\omega 1$ 、 $\omega 2$ 、 $\omega 3$ のサブタイプの存在が知られている。
- ・ $\omega 1$ は大脳皮質、脳幹、小脳などに分布。⇒ 鎮静・睡眠に作用。
- ・ $\omega 2$ は大脳辺縁系(海馬など)、脊髄などに分布 ⇒ 記憶障害、筋弛緩作用、抗不安作用

2) メラトニン受容体作動薬(ロゼレム:ラメルテオン)

●メラトニン

脳の松果体から分泌されるホルモン。血中濃度が1日のサイクルで変動することで、概日リズム(サーカディアンリズム)が発生する。その血中濃度は昼に低く夜に高く、睡眠と関連している。



●メラトニンの特徴

- ・光によって分泌が抑制される。
- ・体温、血圧、脈拍が低下する。
- ・睡眠、抗酸化作用、新陳代謝を促す。
- ・加齢とともに分泌量が低下する。

注意!

メラトニンは睡眠までの状態(体温や血圧などの低下)を作るホルモンであり、直接睡眠を促すものではありません。睡眠の質を改善するホルモンになります。

図2 メラトニンの日内分泌リズム

3) オレキシン受容体拮抗薬(ベルソムラ:スボレキサント)

●オレキシン

視床下部から産生される神経ペプチドで、青斑核や縫線核などに作用し、は摂食行動の制御系と睡眠・覚醒の制御系に関与していると考えられている。ペプチドとしてオレキシンAとBの二つが、受容体のサブタイプにオレキシン1受容体とオレキシン2受容体の二つの存在が確認されている。

○オレキシンの特徴

- (1) オレキシン1受容体に対する親和性はオレキシンAの方が50倍ほど高く、オレキシン2受容体に対する親和性はAとBともに同等である。
- (2) 縫線核のオレキシン受容体を遮断すると情動性脱力発作が、青斑核のオレキシン受容体を遮断すると睡眠発作(ナルコレプシー)が起こる。
- (3) オレキシン1受容体は薬物乱用や摂食行動に関与していると考えられている。
- (4) 日中や食事などによって分泌量が増加する。
- (5) ベルソムラはオレキシン1・2受容体両方を遮断する。

○副作用

1) BZD系、非BZD系

1. 持ち越し効果

効果が翌日まで残留し、起床後もふらつき等が出現する状態です。

作用時間が長い薬剤や条件によって血中濃度を維持しやすいゾルピデムでよく見られます。

2. 筋弛緩作用

脊髄に存在するBDZ ω 2受容体の作用によるものと考えられています。

抗不安も ω 2のため、筋弛緩作用が弱い薬剤は抗不安作用も弱いことが予想されます。

3. 前向き健忘

服用後ある一定期間または夜間に覚醒したときのことを記憶していない現象のことをさします。

海馬に存在する ω 2受容体の作用によるものと考えられており、特にBDZ系の超短時間型作動薬(トリアゾラム)で顕著に見られる副作用です。 ω 1受容体選択性のゾルピデムでは、ほとんど無いと思われていましたが、近年、高用量使用にて散見されるようになってきています。

4. 反跳性不眠

BZD系睡眠薬をある期間服用し、途中で突然休薬した時に服用以前より強い不眠がでる現象。

休薬や減量には注意が必要です。

5. 耐性・依存

睡眠導入剤の効きが悪くなり使用量が増加(耐性)したり、服用しなければ眠れないとの強迫観念(精神依存)や休薬すると反跳性不眠などの禁断症状(身体依存)がでる症状。

長年の使用や高用量の服用、患者自身の勝手な自己調節などによって引き起こされます。

2) メラトニン受容体作動薬

- 現在のところ目立った副作用は報告されていません。

使用成績調査においても副作用発現率は2.57%と少なく、内容も傾眠(0.64%)、頭痛(0.26%)、浮動性めまい(0.51%)、倦怠感(0.26%)と重篤なものは認められていません。また、販売前より「長期服用で内因性メラトニン分泌の低下が起きるのではないか？」との懸念もありましたが、現在のところ分泌能の低下は認められていません。

- 併用禁忌薬には注意！

フルボキサミンマレイン酸塩(ルボックス錠、デプロメール錠など)
(ラメルテオンの濃度が上昇し効果が非常に強く表れる恐れがある為。)

耐性や依存もなく、従来の睡眠導入剤で見受けられた副作用もほとんどありません。懸念されていたメラトニン分泌の低下も現在認められておらず、安全性が非常に高い薬剤といえます。

3) オレキシン受容体拮抗薬

- 主な副作用は、傾眠(4.7%)、頭痛(3.9%)、疲労(2.4%)で重篤なものはありません。

特徴的な副作用は、悪夢(1.2%)、異常な夢(0.8%)です。

- 懸念されているナルコレプシー、情動性脱力発作は今のところ報告されていません。

- 併用禁忌薬

CYP3Aを強く阻害する薬剤
イトラコナゾール、クラリスロマイシン、リトナビル、サキナビル、ネルフィナビル、インジナビル、テラプレビル、ポリコナゾール
(スポレキサントの作用を著しく増強させるおそれがあるため。)

4) 市販薬

成分と主な商品	解説
H1ブロッカー(ジフェンヒドラミン) ドリエル、ネオディ、カローミンなど	第一世代抗ヒスタミン薬です。目立った副作用はありませんが、薬剤性不眠の原因薬の一つです。効能効果にも「一時的な不眠」(注1)への使用となっているように不眠症への治療としては適しません。
ブロムワレリル尿素 ウット、奥田脳神経薬など	古くから催眠・鎮静剤として使用されている薬剤。依存・耐性の問題だけでなく、自殺などの用途(注2)によく使用されており、社会問題になっています。ブロムワレリル尿素による中毒は日本中毒学会でも警鐘を鳴らされている日本国内における代表的な薬物中毒の一つです。
アрилイソプロピルアセチル尿素 解熱鎮痛剤等の鎮静薬として使用	
漢方・生薬 レスティ、パンセダン、イララックなど	漢方が主流で、その他ハーブなども配合されているものが目立ちます。使用に関して、大きな問題はありませんが、種類が多く(注3)、選択するのが困難です。

注1: 精神疾患等の病的原因のない一過性(持続期間は数日間で、一週間を超えない範囲)の不眠のことを指します。

注2: 2008年のインターネット大量購入による自殺未遂が大々的に報道され有名になりました。

注3: 漢方としては抑肝散加芍薬黄連水がよく使用(例:レスティ)されています。ほとんどの漢方薬が購入できるので、当院採用の漢方薬以外にも多数存在します。また、生薬に関しては有名なところだけでもパッションフラワー、セイヨウヤドリギ、カギカズラ、セントジョーンズワート、カモミール、ラベンダーなど様々なものが商品化されています。

不眠症治療薬(3) — 不眠治療と薬物療法 —

○二次性不眠症

何かしらの物理的、化学的原因や直接関係の無い疾病によって引き起こされる二次的な不眠症。原因疾患の治療が第一治療となります。

●不眠の原因となる疾患

逆流性食道炎などの消化器疾患、夜間狭心症、喘息、無呼吸発作、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、糖尿病、高血圧、偏頭痛、かゆみなどの皮膚疾患、神経症、うつ病、夜間頻尿、fluid shiftなど様々な疾患があります。

○一次性(原発性)不眠

睡眠異常そのものが原発の疾患となる不眠症。

定義:最低でも1カ月間続く入眠障害、または睡眠維持の困難や非回復性の睡眠の発現
治療は睡眠衛生指導や認知行動療法、薬物療法を主体に行います。睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドラインのアルゴリズム(図1)を参照されて下さい。

●睡眠衛生指導とは

患者に睡眠に関する正しい知識を身につけてもらい睡眠生活の改善を実行する療法です。

1. 睡眠時間は人それぞれ、日中の眠気で困らなければ十分。
2. 刺激物を避け、眠る前には自分なりのリラックス法を。
3. 眠たくなってから床に就く。就寝時間にこだわりすぎないように。
4. 同じ時刻に毎日起床しましょう。
5. 朝日光を、夜は照明を暗くするなどの光の利用でよい睡眠を。
6. 規則正しい3度の食事。規則的な運動習慣を身に着けましょう。
7. 昼寝をする場合は、15時前の20~30分。
8. 眠りが浅い時は、積極的に遅寝・早起きに。
9. 睡眠中の激しいイビキ、呼吸停止、足のぴくつき・むずむず感に要注意。
10. 十分眠っても日中の眠気が強い時は専門医へ。
11. 睡眠薬代替りの寝酒は不眠のもと。
12. 睡眠薬は医師の指示で正しく使えば安全。

表1:厚生労働省の研究班のまとめた睡眠障害対処12の指針

●不眠の認知行動療法

生理、情動、認知、行動の悪循環による不眠症の学習の成立を断つ為の認知行動療法。
刺激統制法、睡眠制限法、睡眠衛生教育(睡眠衛生指導)、逆説的志向、リラクゼーション、認知的再体制化、認知的統制法、思考妨害法など。

●薬物療法

BZ系睡眠導入剤、ロゼレム、ベムソムラ、抗うつ薬、抗不安薬、向精神病薬などを状態に合わせて使用する薬物療法。

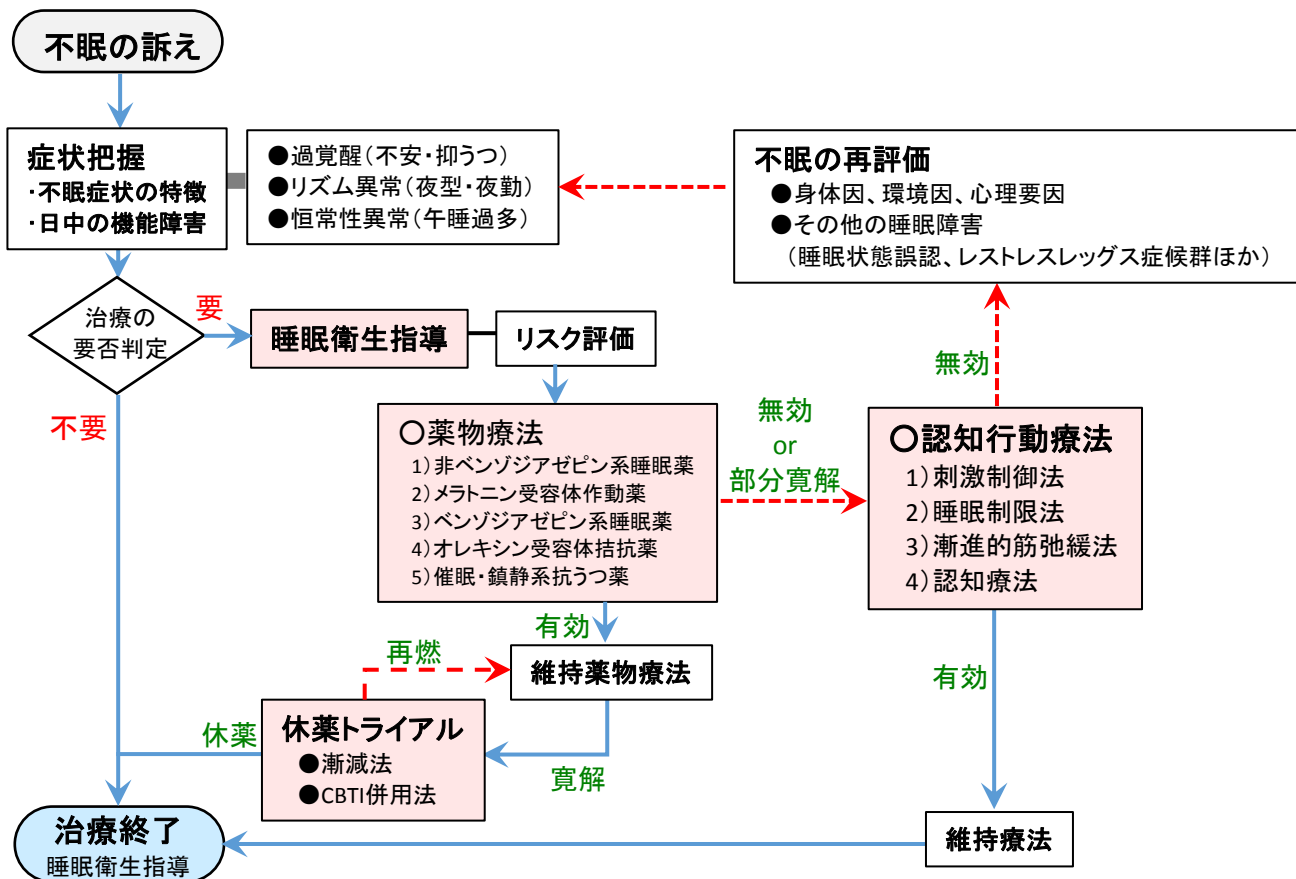


図1: 不眠症の治療アルゴリズム(睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン)

○薬物療法 — ガイドラインとその問題点 —

○ベンゾジアゼピン(BZ)系睡眠導入剤

不眠症の初期治療における第一選択薬。高い安全面とバルビツール酸系と比較して耐性・依存が少ないことから世界的に使用されています。しかしながら**長期連用**、**高用量の使用**、**多剤併用**などによる依存や乱用が社会問題化してきます。薬剤の選択と使用期間をきちんと設定して、計画的に使用するよう求められています。

(1) 薬物選択と使用の基準(睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン)

- ① 入眠困難には半減期の短い睡眠薬、睡眠維持障害には半減期がより長い睡眠薬を推奨。
- ② 異なる半減期を有する複数の睡眠薬を併用することは基本的に推奨しない。
- ③ 少なくとも治療初期には、可能な限り単剤で対処することが望ましい。
- ④ BZ系および非BZ系睡眠薬の間で短期的効果には大きな差はない。
- ⑤ ゾルピデムの頓用が定期服用と同等の治療効果を有し、不眠症治療の選択肢の一つとなりえる。
- ⑥ BZ系については休薬毎に薬物離脱性の不眠症状の悪化が見られる危険性が否定できないため、頓用は推奨されず、必要な場合には慎重に行うべきである。
- ⑦ 頓用薬は超短時間作用型の睡眠薬とし、起床時刻の6~7時間前までに服用を推奨する。
- ⑧ 更年期障害に伴う不眠に対しては、非BZ系であるエスゾピクロン、ゾルピデムが推奨される。
ただし、長期服用時の効果と安全性についてのエビデンスが乏しく、慎重に処方すべきである。
- ⑨ 高齢者の原発性不眠に対しては非BZ系睡眠薬が推奨される。

※薬の分類に関してはDINwes No.4「不眠症治療薬(1) — 不眠と薬の分類 —」を参照されて下さい。

(2) 「睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン」の問題点

- ① ゾルピデムの頓用を推奨している一方で、薬物離脱性不眠の危険性のため、推奨を否定もしている。
基本的にBZ系(非BZ系も含む)の長期間の頓用は反跳性不眠を引き起こす可能性が高く、また精神的依存を形成することも知られています。短期治療や短期必要時は別として治療として頓用を使用することは、推奨できないと考えられます。

②高齢者への非BZ系睡眠薬を推奨しているが、ゾルピデムに関しては幾つかの問題がある。

エスゾピクロンやゾルピデムは、筋弛緩作用が弱く、他BZ系と比較して耐性・依存ができ難いという利点があります。また、トリアゾラムと同様の超短時間型で、様々な不眠症に対して有用な非常に優れた薬剤です。しかし、ゾルピデムには幾つかの問題があります。

1. FDAによる勧告もありましたが、女性に対して**持ち越し効果**が認められる。(※1)
2. **蛋白結合率が非常に高く**、高齢者やその日の体調次第で持ち越しが予想される。(※2)
3. 高齢者の夜間転倒は、必ずしも筋弛緩作用によるものではない。(※3)

③論文報告と薬理学のみで、PMDAなど実際の副作用報告や薬物動態学を考慮していない。

BZ系睡眠薬の選択基準を半減期で決定していますが、ゾルピデムなど明らかに血中濃度の延長があったり、PMDAの服用報告件数(割合)が多かったりする薬剤を考慮していません。

④発刊が2013年のため、ベルソムラは発売されておらず、ロゼレムのデータも少ない。

(※1)平成25年1月10日 ゾルピデムに対する米食品医薬品局(FDA)の注意

服用後の翌朝に血中濃度が高い患者がみられ、運転など注意を要する行動に影響が出る恐れがあることから、同剤の製造企業に現在の推奨用量を減量することを求めています。特に**女性**の不眠症患者では、血中濃度が下がりにくく、翌朝まで**持ち越し**、覚醒状態を必要とする運転などの作業に影響を及ぼす恐れがあることが示されており、運転シミュレーションや臨床試験などに基づく新たなデータでは、ゾルピデムの徐放性製剤で特に翌朝の機能障害のリスクが高いことが示されています。

(※2)マイスリー(ゾルピデム)添付文書

「高齢患者7例(67～80歳、平均75歳)にゾルピデム酒石酸塩錠5mgを就寝直前に経口投与したところ、高齢患者の方が健康成人に比べて**Cmaxで2.1倍、最高血漿中濃度到達時間(Tmax)で1.8倍、AUCで5.1倍、t1/2で2.2倍**大きかった。」となっており、**高齢者やアルブミン値が低下している患者**では血中残留性が上がることが分かっています。

(※3)夜間転倒は、過活動膀胱やfluid shiftによる夜間覚醒から発生することが多い

高齢者の夜間転倒は、トイレに行こうとする時に発生することが多いことが知られています。この時の転倒リスクは筋弛緩作用よりも照明の暗さや判断力の低下が問題となっているとの指摘もあります。他の超短時間型と異なりゾルピデムは高齢者では血中に薬物が残留している可能性が高いことが考えられます。薬効が持続している場合は本来覚醒することはありませんが、夜間頻尿の場合は膀胱圧が上がっており、薬効が持続している状態でも目が覚める可能性が考えられます。

(3)BZ系睡眠導入薬の離脱方法(休薬トライアル)

急な休薬は服薬以前より不眠が強くなる反跳性不眠(特に作用時間の短い薬剤)や薬を服用しないと眠れないとの思い込みから精神依存を引き起こすことが知られています。他剤へ変更する際も同様で、特にBZ系睡眠導入剤から突然ロゼレム、ベルソムラに変更することで反跳性不眠が現れていると言われています。休薬や中止、薬剤の変更には注意して下さい。

○休薬方法(図2参照)

①漸減法

2～4週間毎に、1/4程度減量してゆく方法。ある用量以下で不眠が生じたら、減量の限界量です。基本的な減量法で、どのタイプの睡眠薬にも適応できます。

②隔日法

服用間隔を拡げていく減量法です。同時に内服量も減らします。超短時間作用型～短時間作用型では離脱症状がでるので中間作用型～長期作用型のみで使用できる方法です。

③置換法

超短時間作用型～短時間作用型を中間～長時間作用型に置き換えて、徐々に減量する方法です。

④認知行動療法(Cognitive behavior Therapy for Insomnia: CBT-I)併用法

①～③の減量方法中に認知行動療法を行う減量方法です。

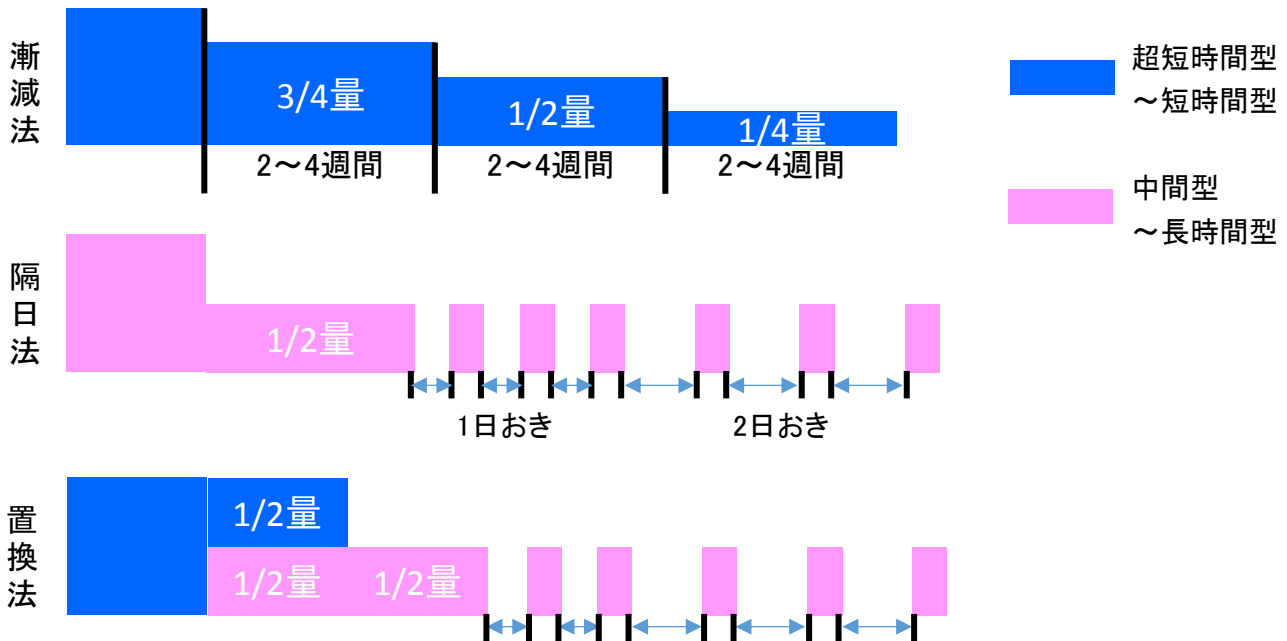


図2: BZ系睡眠導入剤の休薬方法

○概日リズム(サーカディアンリズム)に関する薬剤

○体内時計

睡眠と覚醒は睡眠物質と覚醒物質のバランスによって調整されていると考えられています。睡眠物質が多ければ睡眠システムが、覚醒物質が多ければ覚醒システムが優位に働くこととなります。その為、夕～夜になるに従って睡眠物質は増加し、睡眠時に減少していきます。逆に、覚醒物質は朝増加し、夜へ向けて減少していきます。

睡眠物質: メラトニン、成長ホルモン、コルチゾール、プロスタグランジン

覚醒物質: オレキシン、ドーパミン、アドレナリン、アセチルコリン、セロトニン

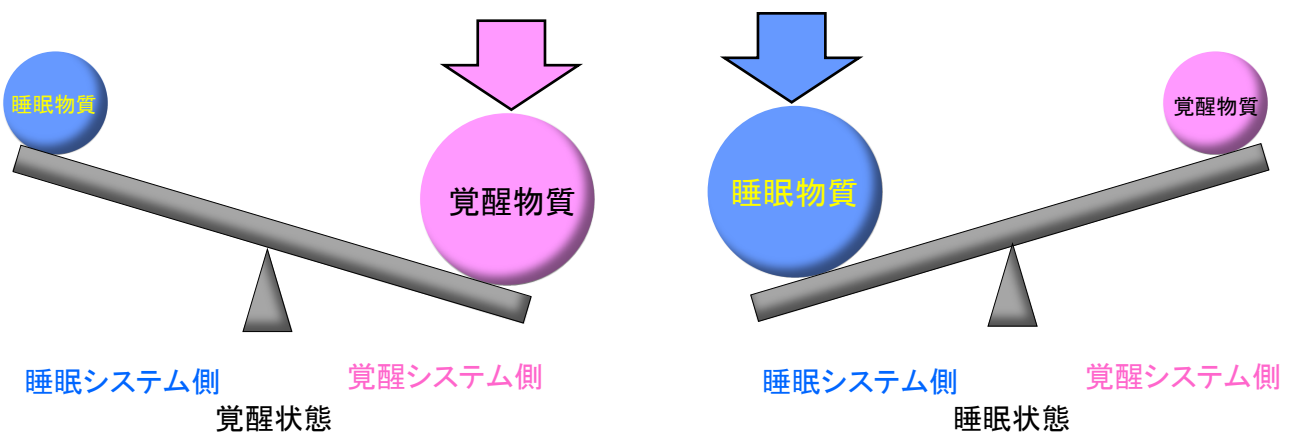


図3 覚醒と睡眠を切り替える体内時計の模式

現在、概日リズムに関する薬剤は睡眠物質であるメラトニンの受容体を刺激するラメルテオンと覚醒物質であるオレキシンの受容体を阻害するスボレキサントの2つがあります。

ラメルテオンは通常より睡眠物質が少なくなった患者の睡眠物質の量を増やし、睡眠システムを活性化させ、スボレキサントは覚醒物質の量が増えすぎている患者の覚醒物質の働きを弱めて覚醒システムを減弱させることにより睡眠を促します。BZ薬剤と異なり、どちらの薬剤も強制的に睡眠を促すよりも、自然な睡眠へ誘うことを目的としています。

○メラトニン受容体作動薬 ロゼレム(ラメルテオン)

①リズム異常(概日リズム睡眠障害)を有する不眠症への第一選択薬

リズム異常は主に睡眠時間帯がずれている(多くの場合遅れている)ケースが挙げられます。夜勤などの夜型や概日リズム睡眠障害が含まれる。訴えは入眠困難が主体。

②せん妄の予防に有用である可能性がある

せん妄の予防には夜間睡眠の確保と睡眠・覚醒リズムの是正を行います。BZ系睡眠導入剤の単剤使用は推奨されません。現在、作用機序からラメルテオンが有用であると期待されています。

③ふらつき、前向き健忘、依存、反跳性不眠などの副作用の報告なし

まだ、未知の部分がありますが、現在のところ問題となる副作用は報告されていません。

④12週間程度継続服用することで睡眠潜時の短縮効果がもっとも高くなる

ロゼレムは継続して服用することで最大の効果を発揮します。頓用や減量は推奨されません。効果判定は最短でも2週間をめぐりおこないます。

⑤睡眠の質を改善する薬で、睡眠導入剤ではない

BZ系睡眠導入剤から切り替えた場合、反跳性不眠がでたり、作用の違いから「眠れない」や「眠った気がしない」などの訴えがよくあります。

○オレキシン受容体拮抗薬 ベルソムラ(スポレキサント)

①入眠障害、中途覚醒の両方に効果が認められています

入眠時間の短縮、睡眠時間の延長効果が確認されています。

②ロゼレムと異なり、即効性がある

投与第一日目より効果を発揮します。投与開始3日目で定常状態に達するので、3~4日目から睡眠改善効果を実感される患者が多いようです。

③他剤との併用は現在認められていませんが...

BZ系とは薬理作用が違う為、併用療法の有用性が期待されていますが、切り替え時のBZ減量中の併用以外は適応が認められていません。

④作用時間の長さで半減期

半減期は約10時間と長めですが、体内のオレキシン濃度は明け方に上昇し、スポレキサントの受容体拮抗作用は下落してしまふので、効果は7~8時間程度であると考えられています。

⑤問題となる副作用は現在あまりみられていない

依存・耐性、筋弛緩、反跳性不眠、持ち越し、前向き健忘などの副作用はほとんどありません。高齢者にも安全に使用できますが、BZ系程ではありませんが、朝方のふらつき等の報告が、でてきてもいますので、注意が必要です。

⑥BZ系睡眠薬からの切り替えには注意！

BZ系睡眠薬からの切り替えでは「反跳性不眠」に陥りやすいので、注意が必要です。

○概日リズム系薬剤の注意点(不眠症患者と周囲との評価のズレ)

大部分の不眠症患者は睡眠時間を過小評価(睡眠状態の誤認)しています。「全く眠れない」「睡眠薬が効かない」などの訴えがあっても、家族など周囲の人に確認するとそれなりに睡眠時間をとっていることがあります。また高齢不眠症患者の場合には本人は陳述しなくても長時間の午睡をとっていることも多く、このような患者では、患者の求めるままに睡眠薬を変更・増量していると服用量が増大することがあります。また、BZ系睡眠導入薬を使用している患者の場合、薬剤に対して「眠らせる感」「押さえつけられる感じ」を欲する傾向があり、ベルソムラやロゼレムへの切り替えで反跳性不眠がなくきちんと睡眠時間をとれていても効果がないと誤認する患者も少なくありません。この場合には本人の睡眠に対する認知の問題があり、薬剤の変更をしても不眠症を改善するのは難しく、睡眠衛生指導や認知行動療法などが必要になります。

○鎮静系の抗うつ薬ミアンセリン、トラゾドン、ミルタザピン

うつ病性不眠、睡眠薬が奏効しない抑うつ症状の見られる患者に対してはSSRIよりもミアンセリン、トラゾドン、ミルタザピンなどの鎮静作用のある抗うつ薬を使用することもあります。