

4. オレキシン受容体拮抗薬 の現況と展望



又吉 宏紀, 普天間 国博, 高江洲 義和

要 旨

不眠症治療で従来使用されてきたGABA_A受容体作動薬は、催眠作用が安定している一方で、耐性形成、依存、認知機能障害、転倒リスクなどの有害事象が問題とされてきた。これに対し、近年登場したオレキシン受容体拮抗薬（ORAs）は、覚醒維持系を標的とする新たな作用機序により、依存性や認知機能への影響が少ないため現在では不眠症治療において第一選択となっている。現在、わが国ではスポレキサント、レンボレキサント、ダリドレキサントが使用可能であり、臨床的なエビデンスが蓄積されつつある。今後の展望としては、選択的オレキシン受容体拮抗薬（SORA）を含めた新しい薬剤の開発も進んでおり、不眠症のみならず精神疾患領域への応用も期待される。今後は、各薬剤の特性を踏まえた適切な薬剤選択および使用指針の整備が求められるだろう。

●Keyword デュアルオレキシン受容体拮抗薬（DORA）、スポレキサント、レンボレキサント、ダリドレキサント、ポルノレキサント

はじめて

不眠症は一般人口の約10～20%が抱える、最も一般的な睡眠障害の1つであり、慢性化しやすい⁴⁾。不眠症治療では、長年にわたり中枢神経系に作用するベンゾジアゼピン系薬剤（benzodiazepines：BZ系）およびその類縁である非BZ系薬剤（いわゆるZ薬：ゾルピデム、ゾピクロン、エスゾピクロンなど）といったGABA_A受容体作動薬を中心とした薬物療法が広く用いられてきた。しかし、従来のGABA_A受容体作動薬は効果実感が優れている一方で、耐性や依存の形成、離脱症状、せん妄、転倒リスクなどの有害事象が問題とされており、特に高齢者に

対しては慎重な使用が求められる¹⁹⁾。

こうした背景を受け、2010年代以降、より安全性に優れた新しい作用機序の薬剤として、メラトニン受容体作動薬およびオレキシン受容体拮抗薬（orexin receptor antagonists：ORAs）が登場した。その中でも、覚醒維持系に直接作用するORAsは、依存形成や反跳性不眠のリスクが少なく、生理的な睡眠に近い状態を促すという観点から不眠症に対してここ10年間で第一選択薬となってきた^{13, 17)}。現在、わが国ではスポレキサントおよびレンボレキサントが臨床使用されており、さらに2024年にはダリドレキサントが承認申請されたことで、治療選択肢は一層広がりつつある。

本稿では、従来のBZ系薬剤やZ薬の課題を概観したうえで、ORAsの作用機序、薬理学的特性、臨床エビデンス、安全性、そして今後の展望について、最新の研究知見をもとに解説する。



従来型睡眠薬の課題

不眠症治療においては、長年にわたり中枢神経系に作用するBZ系およびその類縁である非BZ系薬剤（いわゆるZ薬：ゾルピデム、ゾピクロン、エスゾピクロンなど）が広く用いられてきた。両者は化学構造こそ異なるが、いずれもGABA_A受容体作動薬として機能し、抑制性神経伝達物質であるγ-アミノ酪酸（gamma-aminobutyric acid : GABA）の作用を増強することにより、入眠促進、睡眠維持、鎮静などの作用を示す。血中濃度の上昇に伴い速やかに効果が発現するため、初回投与から効果を実感しやすいことが特徴である。

2022年に報告されたDe Crescenzoらによるメタアナリシスでは、BZ系薬剤は1~12週間の不眠症治療においてプラセボより有効であり、睡眠の質改善に対する標準化平均差（standardized mean difference : SMD）は中等度から高い効果量を示した⁴⁾。

一方、安全性に関しては懸念が残る。同解析によれば、GABA_A受容体作動薬はプラセボに比べ副作用の報告率が有意に高く、めまい、傾眠、ふらつきなどの症状が多く認められた。BZ系薬剤の中でも安全性が高いと言われているゾピクロンやゾルピデムなどのZ薬でも、プラセボのみならずORAs（スピロレキサントやダリドレキサント）と比較して、副作用による治療中断率が有意に高かった⁴⁾。GABA_A受容体作動薬には、特に高齢者において筋弛緩作用による転倒リスク、前向性健忘、翌日の持ち越し効果による認知機能低下、さらには身体依存による耐性や離脱症状など、様々な有害事象が報告されている。これらの副作用の多くは用量依存性であり、高用量・長期使用によってリスク

が増大することが示唆されている⁸⁾。

近年では、これらのリスクを踏まえ、GABA_A受容体作動薬に対して処方日数制限が設けられ、高齢者には慎重投与が推奨されている。このように、GABA_A受容体作動薬は即効性があるものの依存性および有害事象リスクを伴うことから短期使用に限られるようになり、依存性や認知機能への影響が少ないとされるORAsが第一選択になっている。



ORAsの作用機序と従来型睡眠薬との違い

オレキシン神経系は視床下部に局在し、覚醒維持に重要な脳内中枢に広く投射しており、覚醒状態の維持や睡眠への移行調節に関与している。近年では、脳内の覚醒は興奮覚醒系と抑制催眠系のバランスによって制御されるというモデルが提唱されており、その内でオレキシン神経系は覚醒系を駆動する役割を果たすとされる¹⁰⁾。

オレキシンは神経ペプチドであり、視床下部外側野から產生されるオレキシンAおよびBが、Gタンパク質共役型受容体であるOX1RおよびOX2Rを介して広範囲の覚醒関連中枢に作用する¹⁸⁾。OX1Rはレム睡眠の開始を抑制し、OX2Rは主にノンレム睡眠の開始を抑制とともに、ある程度はレム睡眠の調節にも関与している²²⁾。

このような知見を背景に開発されたのが、ORAsである。ORAsは、OX1RとOX2Rの両方を阻害する「デュアルオレキシン受容体拮抗薬（dual orexin receptor antagonist : DORA）」と、OX1RまたはOX2Rのどちらかを選択的に阻害する「セレクティブオレキシン受容体拮抗薬（single orexin receptor antagonist : SORA）」に大別される。現在、わが国で臨床使用されているのはDORAに分類されるスピロレキサント、レンボレキサント、ダリドレキサントである。

De Crescenzoらのメタアナリシスでは、

DORAであるスポレキサント、レンボレキサント、ダリドレキサントはいずれも、急性期

(4週間)の不眠症治療においてプラセボに対する有意な有効性を示した。レンボレキサントおよびダリドレキサントは、従来のGABA_A受容体作動薬と比較して、忍容性の面で優れています。副作用による治療中断のリスクが相対的に低かったです。これらの薬剤は中等度の睡眠改善効果を有し、副作用による治療中断率が低い⁴⁾。

また、ORAsは日中の傾眠やふらつき、依存形成が少ないとされ、離脱症状や反跳性不眠のリスクも低いため、中止しやすい。これらはGABA_A作動薬との大きな相違点であり、高齢者や併存疾患有する患者への使用にも適している。

GABA_A受容体作動薬は入眠促進効果が高い一方で、耐性、依存、転倒、認知機能低下などのリスクがあり、特に長期使用には推奨されない。これに対し、レンボレキサントおよびダリドレキサントは、4週間または12週間の使用のいずれにおいても良好な忍容性を示し、離脱症状の報告も少ない⁴⁾。ダリドレキサントは、せん妄や認知機能低下の発現が少なく、高齢者を含む集団においても有害事象による中止率が低かった⁴⁾。

米国睡眠医学会（American Academy of Sleep Medicine : AASM）の臨床ガイドラインでは、スポレキサントに対して「睡眠維持障害に対して弱く推奨する」と記載されており、一定の有効性と忍容性が認められている¹⁹⁾。DORAは、依存性や認知機能への影響が少ないとことから、近年では特に高齢者や長期使用が想定される症例において推奨されている。

総じて、DORAはGABA_A受容体作動薬と比較して安全性に優れ、依存性や反跳性不眠のリスクが低い。現在の実臨床では、年齢、併存疾患、薬物相互作用などを考慮し、GABA_A作動薬に代わりDORAが第一選択薬となっている。オレキシン系の生理的理解とその阻害による治療応用は従来の不眠症治療に大きな変革をもたら

らしており、さらなる新規薬剤開発と臨床応用が進んでいる。

わが国で使用可能なORAsの比較

現在、国内で使用可能なDORAには、スポレキサント、レンボレキサント、ダリドレキサントの3剤がある。

スポレキサントはOX1RおよびOX2Rに可逆的に結合し、覚醒系を抑制することで入眠および睡眠維持を促進する⁵⁾。最初に承認されたDORAであり、第3相試験において、入眠潜時(sleep latency : SL)および中途覚醒後覚醒時間(wake after sleep onset : WASO)の有意な改善が示されている^{9, 19)}。12ヵ月間の継続使用においても依存や離脱症状は少なく、忍容性は良好である¹⁵⁾。AASMの2017年ガイドラインでは、「睡眠維持困難に対する弱い推奨」が付与されている¹⁹⁾。

レンボレキサントもOX1RおよびOX2Rに可逆的に結合するが、OX1RよりもOX2Rに対する親和性が高い²⁾。OX2Rに対する阻害効果が強いためレンボレキサントはノンレム睡眠の増強効果が期待される。また、レンボレキサントは他のDORAと比較して受容体からの乖離が速い²⁾ため、翌日の持ち越し効果が軽減されると考えられている。レンボレキサントに関する代表的な臨床研究であるSUNRISE 2試験では、SLおよびWASOに加え、総睡眠時間(total sleep time : TST)の改善も確認されている^{4, 12)}。6ヵ月以上の使用においても有効性が維持されることがメタアナリシスで示されており、高齢者でもふらつきやせん妄などの副作用が少ない点が評価されている¹⁾。

ダリドレキサントは、2024年にわが国で承認された最新のDORAである。ランダム化比較試験において、SL・WASO・TSTのいずれにおいても有意な改善が認められている⁴⁾。また、Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ)による日中機能評価でも改善効果が示されており、夜間の睡眠のみ

表1 わが国で使用可能なオレキシン受容体拮抗薬

	スポレキサント	レンボレキサント	ダリドレキサント
推奨用量（成人）	20 mg	5~10 mg	25~50 mg
SLの改善効果	あり ¹⁹⁾	あり ⁴⁾	あり ⁴⁾
WASOの改善効果	あり ¹⁹⁾	あり ⁴⁾	あり ⁴⁾
TSTの改善効果	限定的 ¹⁹⁾	有意な改善 ⁴⁾	有意な改善 ⁴⁾
日中機能（IDSIQ）改善	評価なし	評価なし	有意な改善 ⁴⁾
長期使用データ	あり（12ヵ月） ¹⁹⁾	あり（6ヵ月） ⁴⁾	あり（12ヵ月） ⁴⁾
高齢者への有効性	限定的 ⁴⁾	良好 ⁴⁾	良好 ⁴⁾
AASMによる推奨度	弱い推奨 (睡眠維持) ¹⁹⁾	記載なし (当時未承認) ¹⁹⁾	記載なし (当時未承認) ¹⁹⁾

（De Crescenzo F et al : Lancet, 2022 ; 400 : 10345, 170~184.⁴⁾ と Sateia MJ et al : J Clin Sleep Med, 2017 ; 13 : 2, 307~349.¹⁹⁾ をもとに筆者作成）

ならず日中の活動性や生活の質の向上にも寄与する可能性がある^{7, 16)}。半減期は約8時間とされ、持続性と翌朝の残存効果のバランスが良好と評価されている^{16, 21)}。

各DORAが十分な臨床効果を発揮するためには、受容体占拠率が比較的高い水準で維持される必要があることが示唆されるため、各薬剤の作用時間を評価する際には、単純な半減期のみならず、受容体からの乖離速度や占拠率の推移を考慮することが重要である^{2, 21)}。

さらに、これらのDORAは主にCYP3A4によって代謝されるため、強いCYP3A4阻害薬（例：イトラコナゾール、クラリスロマイシン）や誘導薬（例：カルバマゼピン、リファンピシン）との併用には注意が必要である。特に多剤併用の多い高齢者や精神科領域では、事前の薬物相互作用の評価が重要となる。

以上のように、各DORAには異なる薬理学的・臨床的特性があり、患者の年齢、生活スタイル、睡眠障害のタイプ（入眠困難、中途覚醒など）に応じた適切な選択が求められる。特に高齢者や、翌日の覚醒レベルが重要な職業に従事する患者では、副作用の少ないDORAは有力な選択肢となる。

ORAsの今後の展望

ダリドレキサントは、2022年に欧米で承認された最新のDORAであり、わが国でも2024年

に不眠症治療薬として製造販売承認を取得した。スポレキサント、レンボレキサントに次ぐ第3のDORAとして、臨床導入が進められている。

現在開発中の新規DORAであるボルノレキサントにも注目が集まっている。第2相試験の結果では、睡眠潜時の短縮や中途覚醒の抑制に加え、日中の眠気が少ないと報告されている²⁰⁾。また、加齢に伴う薬物動態の変化に対しても安定性を示す初期データがあり、高齢者への適応も期待される¹¹⁾。今後の第3相試験の結果によっては、ダリドレキサントとの使い分けや併用戦略の検討が進む可能性がある。

DORAはGABA_A受容体作動薬と異なり依存形成が少ないとされ、うつ病や双極症などの長期的な管理を要する精神疾患との併用にも適する可能性があり、適応拡大が今後の課題となる。

オレキシンは、睡眠・覚醒調節のみならず、摂食行動、情動、報酬系などにも関与することが示唆されており^{3, 14)}、近年では不眠症のみならず、気分症、不安症、摂食症などへの応用を目指した研究が進んでいる。こうした背景のもと、DORAに加えて、選択的オレキシン1受容体拮抗薬（OX1R-SORA）および2受容体拮抗薬（OX2R-SORA）の開発も行われている（表2）。

なかでもOX2R選択的拮抗薬であるseltorex-

表2 現在開発中のオレキシン受容体拮抗薬

薬剤名	受容体選択性	適応症	開発段階	特徴
ボルノレキサント	OX1RとOX2R	不眠症、睡眠時無呼吸症候群	第3相試験進行中	睡眠潜時の短縮や中途覚醒の抑制、翌朝の眠気軽減
セルトレキサント	OX2R選択性的	不眠症、うつ病	第3相試験進行中	不眠を伴ううつ病に対する有効性が期待される
テビデウトレキサント	OX1R選択性的	うつ病、不安症	第2相試験進行中	不安症状の改善傾向

(Uchiyama M et al : Psychopharmacology (Berl), 2022 ; 239 : 7, 2143-2154.²⁰⁾, Ziemichod W et al : Molecules, 2023 ; 28 : 8, 3575.²³⁾, Fava M et al : J Psychiatr Res, 2024 ; 170 : 130-138.⁷⁾ をもとに筆者作成)

antは、不眠症およびうつ病を対象に開発が進んでいる。第2相試験では睡眠効率および抑うつ症状の改善が確認されており、特に不眠を伴ううつ病に対する有効性が期待される。OX1Rへの作用は最小限であり、睡眠構造を保ちながら依存性も低く、忍容性と安全性に優れた新規薬剤として注目されている²³⁾。

さらに、OX1R選択性的拮抗薬として開発中のtebideutorexantは、不安を伴ううつ病を対象とした第2a相試験において、忍容性が良好で不安症状の改善傾向が報告されており、今後の治療戦略における可能性が期待されている⁶⁾（表2）。

また、既存のGABA_A受容体作動薬からの切り替えにおいては、反跳性不眠や離脱症状を回避するため、DORAの併用による段階的な減薬、中止が推奨される。特に高齢者では、筋弛緩作用による転倒リスクの軽減も見込まれ、長期的な治療戦略の中でDORAへの移行は現実的な選択肢となる。

今後は、DORAの適応疾患の拡大や医療経済的な有用性の検証に加え、臨床現場での導入を円滑に進めるためのガイドラインや使用基準の整備が求められる。既存のGABA_A受容体作動薬との併用やGABA_A受容体作動薬からDORAへの移行など、ORAsは今後の睡眠医療において重要な選択肢となることが期待される。



おわりに

ORAsは、従来のGABA_A受容体作動薬とは

異なる新たな作用機序をもち、依存性や認知機能への影響が少ないとから、不眠症治療における安全性の高い選択肢として注目されている。特に高齢者や精神疾患を併存する患者において、従来型睡眠薬よりも利点が大きい。今後はDORAやSORAの特性を活かし、患者ごとの病態や背景に応じた適切な薬剤選択が求められるだろう。また、ガイドラインの整備や費用対効果の検討を通じて、実臨床における普及と適正使用の推進が期待される。

なお、本論文に関連して開示すべきCOIはない。

文 献

- Arnold V et al : Efficacy of lemborexant in adults ≥65 years of age with insomnia disorder. Neurol Ther, 2024 ; 13 : 4, 1081-1098.
- Beuckmann CT et al : In vitro and in silico characterization of lemborexant (E2006), a novel dual orexin receptor antagonist. J Pharmacol Exp Ther, 2017 ; 362 : 2, 287-295.
- Chieffi S et al : Orexin system : the key for a healthy life. Front Physiol, 2017 ; 31 : 8, 357.
- De Crescenzo F et al : Comparative effects of pharmacological interventions for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults : a systematic review and network meta-analysis. Lancet, 2022 ; 400 : 10347, 170-184.
- Dubey AK et al : Suvorexant : the first orexin receptor antagonist to treat insomnia. J Pharmacol Pharmacother, 2015 ; 6 : 2, 118-121.
- Fava M et al : Efficacy, safety, and tolerability of JNJ-61393215 (tebideutorexant), a selective orexin-1 receptor antagonist, as adjunctive treatment for major depressive disorder with

- anxious distress : a double-blind, placebo-controlled, randomized phase 2a study. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2025 ; 95 : 14-23.
- 7) Fietze I et al : Efficacy and safety of daridorexant in older and younger adults with insomnia disorder : a secondary analysis of a randomized-controlled trial. *Drugs Aging*, 2022 ; 39 : 10, 795-810.
 - 8) Glass J et al : Sedative hypnotics in older people with insomnia : meta-analysis of risks and benefits. *BMJ*, 2005 ; 331 : 7526, 1169.
 - 9) Herring WJ et al : Suvorexant in patients with insomnia : pooled analyses of three-month data from phase-3 randomized controlled clinical trials. *J Clin Sleep Med*, 2016 ; 12 : 9, 1215-1225.
 - 10) 稲田健, 榎本幸輔 : 最終回睡眠薬の作用機序. *睡眠医療*, 2020 ; 14 : 4, 463-466.
 - 11) Kambe D et al : Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety profile of the dual orexin receptor antagonist vornorexant/TS-142 in healthy Japanese participants following single/multiple dosing : Randomized, double-blind, placebo-controlled phase-1 studies. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2023 ; 133 : 5, 576-591.
 - 12) Kärppä M et al : Long-term efficacy and tolerability of lemborexant compared with placebo in adults with insomnia disorder : results from the phase 3 randomized clinical trial SUNRISE 2. *Sleep*, 2020 ; 43 : 9, zsaal23.
 - 13) Kishi T et al : Lemborexant vs suvorexant for insomnia : a systematic review and network meta-analysis. *J Psychiatr Res*, 2020 ; 128 : 68-74.
 - 14) Lu XY et al : Differential distribution and regulation of OX1 and OX2 orexin/hypocretin receptor messenger RNA in the brain upon fasting. *Horm Behav*, 2000 ; 37 : 4, 335-344.
 - 15) Michelson D et al : Safety and efficacy of suvorexant during 1-year treatment of insomnia with subsequent abrupt treatment discontinuation : a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, 2014 ; 13 : 5, 461-471.
 - 16) Mignot E et al : Safety and efficacy of daridorexant in patients with insomnia disorder : two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Neurol*, 2022 ; 21 : 2, 125-139.
 - 17) Patel KV et al : Suvorexant : a dual orexin receptor antagonist for the treatment of sleep onset and sleep maintenance insomnia. *Ann Pharmacother*, 2015 ; 49 : 4, 477-483.
 - 18) Sakurai T et al : Orexins and orexin receptors : a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*, 1998 ; 92 : 4, 573-585.
 - 19) Sateia MJ et al : Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults : an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med*, 2017 ; 13 : 2, 307-349.
 - 20) Uchiyama M et al : Effects of TS-142, a novel dual orexin receptor antagonist, on sleep in patients with insomnia : a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Psychopharmacology (Berl)*, 2022 ; 239 : 7, 2143-2154.
 - 21) Uchiyama M et al : Pharmacokinetics, safety, and efficacy of daridorexant in Japanese subjects with insomnia disorder : results from phase 1 and 2 studies. *J Sleep Res*, 2025 ; 34 : 1, e14302.
 - 22) Willie JT et al : Distinct narcolepsy syndromes in orexin receptor-2 and orexin null mice : molecular genetic dissection of non-REM and REM sleep regulatory processes. *Neuron*, 2003 ; 38 : 5, 715-730.
 - 23) Ziemichód W et al : Characteristics of seltorexant-innovative agent targeting orexin system for the treatment of depression and anxiety. *Molecules*, 2023 ; 28 : 8, 3575.